



# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

## № 3, 2018

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

---

### Редакционная коллегия:

Главный редактор П.К. Яблонский, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

Заместитель главного редактора О.А. Суховская, д. б. н. (Санкт-Петербург)

Г.С. Баласанянц, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); М.Г. Бирон, к. м. н. (Москва); Д.В. Вахрушева, к. б. н., доц. (Екатеринбург);  
А.А. Визель, д. м. н., проф. (Казань); Т.И. Виноградова, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Л.М. Гринберг, д. м. н., проф. (Екатеринбург);  
Г.Л. Гуревич, д. м. н., проф., академик (Белоруссия); В.В. Данцев, д. м. н. (Санкт-Петербург); И.Ф. Довгалюк, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);  
З.М. Загдын, к. м. н. (Санкт-Петербург); Э.К. Зильбер, д. м. н. (Калининград); А.О. Карелин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);  
К. Ланге, проф. (Германия); Р. Ди Ленарда, проф. (Италия); Е.А. Лядов (Новоалтайск); Е.Е. Маслак, д. м. н., проф. (Волгоград);  
О.В. Мироненко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); П.Е. Мусиенко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);  
А.Ю. Мушкин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); О.Б. Нечаева, д. м. н., проф. (Москва); А.Г. Обрезан, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);  
В.В. Романов, д. м. н., проф. (Москва); Д.Ю. Рузанов, к. м. н., доц. (Гомель, Беларусь); А.В. Севбитов, д. м. н., проф. (Москва);  
Е.М. Скрягина, д. м. н. (Белоруссия); Е.Г. Соколович, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Н.А. Соколович, д. м. н. (Санкт-Петербург);  
А.А. Старшинова, д. м. н. (Санкт-Петербург); В.А. Стаханов, д. м. н., проф. (Москва); М.С. Сердобинцев, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);  
О.Н. Титова, д. м. н. (Санкт-Петербург); В.И. Трофимов, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); И.Е. Тюрин, д. м. н., проф. (Москва);  
В.А. Цинзерлинг, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Ю.В. Шубик, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Н.В. Эйсмонт, д. м. н. (Москва);  
А.А. Яковлев, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

### Редакционный совет:

В.А. Аксенова, д. м. н., проф. (Москва); Н.А. Беляков, д. м. н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург); И.А. Васильева, д. м. н., проф. (Москва);  
О.М. Драпкина, д. м. н., проф., чл.-кор. РАН (Москва); А.М. Дыгай, д. м. н., проф., акад. РАН (Томск); Р. Залескис (Латвия);  
Ж.-П. Зеллвегер, проф. (Швейцария); А.М. Караськов, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск);  
А.О. Марьяндышев, д. м. н., проф., чл.-кор. РАН (Архангельск); Дж.Б. Миглиори (Италия); Т.И. Морозова, д. м. н., проф. (Саратов);  
В.А. Порханов, д. м. н., проф., акад. РАН (Краснодар); С.Н. Скорняков, д. м. н., проф. (Екатеринбург);  
В.А. Шкурупий, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск); Л.А. Шовкун, д. м. н., проф. (Ростов-на-Дону); Т. Ульрихс, д. м. н., проф. (Германия)

---

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011

Учредитель/издатель «Национальная ассоциация фтизиатров». Исполнительный директор В.В. Локтионова

Адрес: 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4

Сайт: [www.nasph.ru](http://www.nasph.ru); e-mail: [medalliance@inbox.ru](mailto:medalliance@inbox.ru); тел.: +7 (812) 579-25-54; тел./факс: +7 (812) 740-74-62

Редактор Т.В. Руксина

Корректор Н.П. Першакова

Дизайн и верстка Н.Г. Комова

Подписано в печать 03.09.2018. Формат 60×90<sup>1/8</sup>. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 15,0. Тираж 3000 экз. № заказа 1810291  
Отпечатано в типографии ООО «Лесник-Принт». 192007, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 201, лит. А, пом. 3Н



# MEDICAL ALLIANCE

## N 3, 2018

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

---

### Editorial Board:

Chief Editor P.K. Yablonskiy, DMedSci, professor (St. Petersburg)

Deputy Chief Editor O.A. Sukhovskaya, DBiSci (St. Petersburg)

G.S. Balasanajnc, DMedSci, professor (St. Petersburg); V.G. Biron, PhD (Moscow); D.V. Vakhrusheva, PhD (Ekaterinburg);  
A.A. Vizel, DMedSci, professor (Kazan); T.I. Vinogradova, DMedSci, professor (St. Petersburg); L.M. Grinberg, DMedSci, professor (Ekaterinburg);  
G.L. Gurevich, DMedSci, professor (Belarus); V.V. Dantsev, DMedSci (St. Petersburg); I.F. Dovgaluk, DMedSci, professor (St. Petersburg);  
Z.M. Zagdyn, PhD (St. Petersburg); E.K. Zilber, DMedSci (Kaliningrad); A.O. Karelina, DMedSci, professor (St. Petersburg);  
C. Lange, PhD, professor (Germany); R. Di Lenarda, professor (Italy); E.A. Lyadov (Novoaltaysk); E.E. Maslak, DMedSci, professor (Volgograd);  
O.V. Mironenko, DMedSci, professor (St. Petersburg); P.E. Musienko, DMedSci, professor (St. Petersburg);  
A.Yu. Mushkin, DMedSci, professor (St. Petersburg); O.B. Nechaeva, DMedSci, professor (Moscow); A.G. Obrezan, DMedSci, professor (St. Petersburg);  
V.V. Romanov, DMedSci, professor (Moscow); D.U. Ruzanov, PhD (Gomel, Belarus); A.V. Sevbitov, DMedSci, professor (Moscow);  
E.M. Skryagina, DMedSci (Belarus); E.G. Sokolovich, DMedSci, professor (St. Petersburg); N.A. Sokolovich, DMedSci (St. Petersburg);  
A.A. Starshinova, DMedSci (St. Petersburg); V.A. Stahanov, DMedSci, professor (Moscow); M.S. Serdobincev, DMedSci, professor (St. Petersburg);  
O.N. Titova, DMedSci (St. Petersburg); V.I. Trofimov, DMedSci, professor (St. Petersburg); I.E. Tyurin, DMedSci, professor (Moscow);  
V.A. Zinserling, DMedSci, professor (St. Petersburg); N.V. Eismont, DMedSci (Moscow); Yu.V. Shubik, DMedSci, professor (St. Petersburg);  
A.A. Yakovlev, DMedSci, professor (St. Petersburg)

### Editorial Council:

V.A. Aksenova, DMedSci, professor (Moscow); N.A. Belyakov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg);  
I.A. Vasilieva, DMedSci, professor (Moscow); A.M. Dygai, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk);  
O.M. Drapkina, DMedSci, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow);  
R. Zaleskis (Latvia); J.-P. Zellweger, MD (Switzerland); A.M. Karaskov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk);  
A.O. Maryandyshev, DMedSci, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk); D. Migliori (Italy);  
T.I. Morozova, DMedSci, professor (Saratov); V.A. Porhanov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Krasnodar);  
S.N. Skornyakov, DMedSci, professor (Ekaterinburg); V.A. Shkurupy, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk);  
L.A. Shovkun, DMedSci, professor (Rostov-on-Don); T. Ulrichs, PhD, MD, professor (Germany)

---

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011.

Founder/publisher National association of Phthisiatrists. Director V.V. Loktionova

Address: 191036, Russia, Saint-Petersburg, Ligovsky pr., 2-4

www.nasph.ru; e-mail: medalliance@inbox.ru; tel.: +7 (812) 579-25-54; tel./fax: +7 (812) 740-74-62

Editor T.V. Ruksina

Corrector N.P. Pershakova

Design and layout N.G. Komova

Signed print 03.09.2018. Format 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Offset printing. Paper coated. Pr. list 15.0. 3000 copies. N 1810291

Journal published by OOO «Lesnik-Print». 192007, Saint-Petersburg, Ligovsky pr., 201/A, 3H

## ТВnet-Академия 2018 в Санкт-Петербурге

**А. Старшинова<sup>1,2</sup>, О. Ржепишевска<sup>3</sup>, М. Сестер<sup>4</sup>, Б. Ланге<sup>5</sup>, Х. Домингес<sup>6,7</sup>,  
Ф. Бринкманн<sup>8</sup>, Л. Гульельметти<sup>9</sup>, Ф. ван Лес<sup>10</sup>, К. Ланге<sup>11</sup>, П. Яблонский<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

<sup>3</sup> Университет Умео, Швеция

<sup>4</sup> Университет Саарланда, Германия

<sup>5</sup> Университет Фрайбурга, Германия

<sup>6</sup> Институт исследований в области здравоохранения Герман Триас и Пуйоль, Испания

<sup>7</sup> Автономный университет Барселоны, Испания

<sup>8</sup> Университет Бохума, Германия

<sup>9</sup> Университет Сорбонна, Франция

<sup>10</sup> Амстердамский институт глобального здоровья и развития, Нидерланды

<sup>11</sup> Исследовательский центр Борстеля, Германия

## ТВnet-Academy 2018; St.-Petersburg, Russian Federation

**A. Starshinova<sup>1,2</sup>, O. Rzhepishevskaya<sup>3</sup>, M. Sester<sup>4</sup>, B. Lange<sup>5</sup>, J. Dominguez<sup>6,7</sup>,  
F. Brinkmann<sup>8</sup>, L. Guglielmetti<sup>9</sup>, F. van Leth<sup>10</sup>, C. Lange<sup>11</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Federation

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, Russian Federation

<sup>3</sup> Umea University, Sweden

<sup>4</sup> University of the Saarland, Germany

<sup>5</sup> University of Freiburg, Germany

<sup>6</sup> Germans Trias i Pujol Health Sciences Research Institute, CIBERES, Spain

<sup>7</sup> Autonomous University of Barcelona, Spain

<sup>8</sup> University Bochum, Germany

<sup>9</sup> Sorbonne University, France

<sup>10</sup> Amsterdam Institute for Global Health and Development, The Netherlands

<sup>11</sup> Research Center Borstel, Germany

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Общеввропейская сеть сотрудничества по клиническим исследованиям туберкулеза (ТВnet) является неправительственной организацией врачей и ученых. С момента своего создания в 2006 г. ТВnet вырос в одну из ведущих международных исследовательских организаций в области туберкулеза. Исследования, проведенные членами ТВnet на протяжении послед-

них 10 лет, были опубликованы в рецензируемых журналах с высоким индексом цитирования, таких как New England Journal of Medicine, The Lancet, American Journal of Respiratory and Clinical Care Medicine и European Respiratory Journal (более 60 научных публикаций). В дополнение к клиническим исследованиям ТВnet активно занимается обучением молодых врачей и ученых в Европе. С 13 по 16 мая 2018 г. в Санкт-

Петербургском научно-исследовательском институте Министерства здравоохранения Российской Федерации прошла VI Академия TBnet для молодых ученых (возраст до 35 лет). Отбор участников проводился среди 65 кандидатов из 19 стран. Совместно с экспертами TBnet-Академии сотрудники Института фтизиопульмонологии провели обучение молодых коллег по направлениям: эпидемиология, профилактика, диагностика и лечение туберкулеза. Коллеги посетили клинические подразделения института, бактериологическую лабораторию, участвовали в трансляции робот-ассистированной торакоскопической операции у больного туберкулезом, провели общественную акцию против туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез, TBnet-Академия, образование

### Summary

The Tuberculosis Network European Trialsgroup (TBnet) is a non-governmental physician and scientists operated research organization. Since the foundation in the year 2006 TBnet has become one of the leading international research organizations in the field of tuberculosis. During the past 10 years the collaborative research projects of

TBnet led to 60 peer-reviewed scientific articles including publications in high-impact journals like the New England Journal of Medicine, The Lancet, the American Journal of Respiratory and Clinical Care Medicine and the European Respiratory Journal. In addition to clinical research TBnet is active in capacity building and supporting junior clinicians and scientist across Europe in their career development. During 13<sup>th</sup>–16<sup>th</sup> of May 2018 the 6<sup>th</sup> TBnet-Academy was held at the Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology of the Russian Federation Ministry of Health. 20 young participants (<35 years of age) were selected 65 candidates from 19 countries. Together with local experts from the Phthisiopulmonology Institute an international TBnet faculty provided training to young colleagues in the areas of epidemiology, prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis. In addition to keynote-lectures and state-of-the-art presentations delivered by the young participants the TBnet Academy 2018 included a teaching ward round at the clinic of the Phthisiopulmonology Institute, a visit to the tuberculosis bacteriological laboratory, a live video broadcast of a robotic-assisted thoracoscopic operation of a patient with tuberculosis and a public action against tuberculosis.

**Keywords:** tuberculosis, TBnet-Academy, education

Tuberculosis (TB) is one of the major global public health problems. According to the World Health Organization (WHO), in 2016, 10.4 million people fell ill with TB, 6.3 million new cases of TB were reported (up from 6.1 million in 2015). There were 476 774 reported cases of HIV-positive TB and, an estimated 374 000 deaths among HIV-positive people. In 2016, there were 600 000 new cases with resistance to rifampicin (RR-TB), the most effective first-line drug, of which 490 000 had multidrug-resistant TB (MDR-TB); 129 689 people were started on treatment for drug-resistant TB and treatment success remains low, at 54% globally [1]. Considering the high incidence of TB in Russian Federation and globally, it is necessary to train young professionals in TB management according to the highest modern standards and in collaboration with international experts.

The Tuberculosis Network European Trialsgroup (TBnet, [www.tb-net.org](http://www.tb-net.org)) was established in 2006 to develop clinical research in the field of TB and to support TB oriented education [2].

Today TBnet is the largest research organization in the field of TB in Europe with more than 700 members. TBnet has two additional branches: PTBnet to address TB problems in children and NTM-NET — with a focus on diseases caused by non-tuberculous mycobacteria [3].

Education has always been a priority for TBnet. The educational programs of TBnet include the European Ad-

vanced Training Course in Clinical Tuberculosis and the TBnet-Academy. The first TBnet-Academy was held in Austria in 2011 and since then the event was organized in Moldova (twice), Ukraine and Armenia [4]. In the training environment of TBnet-Academy the participants from a hosting country work together and exchange ideas with international experts and peers.

The 6<sup>th</sup> TBnet-Academy was held on 13<sup>th</sup>–16<sup>th</sup> May 2018 at the Saint-Petersburg Scientific Research Institute Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of Russian Federation (SPb SRIP). For the Saint-Petersburg TBnet-Academy 20 participants younger than 35 years of age were selected among 65 applicants from 19 countries (Uzbekistan, Albania, the Netherlands, Georgia, the Russian Federation, United Kingdom, Ukraine, Italy, Romania, Latvia, Germany, India, Armenia, Nepal, Denmark, Tanzania, Spain). The participants prepared presentations for 5 different thematic categories: epidemiology, prevention, diagnostics, treatment and clinical management of TB.

One month prior to the TBnet-Academy members of each thematic group and their respective mentor got in contact with each other and prepared state-of-the-art lectures on their topic, which were jointly delivered at the St. Petersburg event. For many participants it was the first time to present a lecture in front of an international audience. During the three days of the TBnet-Academy the participants also attended keynote lectures by TB experts,



Participants and mentors of the TBnet-Academy 2018 at the SPb SRIP

took part in a clinical ward round, visited the TB laboratory and participated in a live video broadcast of a robotic-assisted thoracoscopic operation of a patient with TB.

The TBnet Academy was opened by the Director of the SPb SRIP, Professor P. Yablonskiy. In his lecture, Professor Yablonskiy presented an overview of the studies conducted at the SPb SRIP in recent years: new technologies in diagnosis (Diaskintest), treatment (clinical trials of thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Tpp), surgery technologies (robotic-assisted surgery) and in rehabilitation of TB patients [5, 6, 7, 8]. He wished the Academy participants success in their studies and in achieving their dreams. In his lecture, Professor A. Kozlov (Russia) covered the issues of TB/HIV co-infection in Russia and in the world. The Chairman of TBnet, Professor F. van Leth (University of Amsterdam, the Netherlands) presented an overview of the TBnet research and publications in recent years.

On the first full day of the course, young participants trained by their mentors (Professor C. Lange, Research Center Borstel, Germany; Professor M. Sester, University of the Saarland, Germany, Professor J. Dominguez, Research Institute of Medical Science, Germans Trias I Pujol,

Spain and Dr. Berit Lange, University of Freiburg, Germany) prepared and presented state-of-the-art lectures on epidemiology, prevention, diagnosis and treatment of TB.

The teaching ward round was performed by Dr. A. Starshinova, I. Vasiliev, G. Kudryashov, and A. Kozak. Session began with a report by the Dr. A. Starshinova, who introduced the project participants to the history of Russian TB Service, recent approaches to the diagnosis and treatment of TB, and also presented several unusual TB cases. Dr. G. Kudryashov presented the potential of surgical treatment of pulmonary TB, and I. Chernokhaeva described the workflow of the pulmonary TB department.

A review of the most important scientific publications over the past year by Dr. Morten Ruhwald (Statens Serum Institute, Denmark) and a lecture by Professor L. Guglielmetti (Sorbonne University, France) on the use of modern antituberculosis drugs completed the first day of training at the Academy.

The second day of the Academy provided a rare opportunity to follow an online broadcast of a robotic-assisted surgery in a patient with pulmonary TB. The surgery was conducted by Professor P. Yablonskiy, assisted

by G. Kudryashov. The participants were able to virtually take part in all phases of the surgery. After that, Professor Raquel Duarte (University of Porto, Portugal) presented the approaches to diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases.

The session «Clinical Pearls» was delivered by Dr. A.V. Chausov who, under the guidance of Professor A. Mushkin, described the complex case of TB spondylitis in a three-year-old child. Dr. F. Brinkmann (University Bochum, Germany) continued the program with a lecture on TB in children.

The second day of the Academy ended with a visit to the laboratory of the Regional TB Dispensary, where the Chief Phthisiatrist of the Leningrad Region (oblast') Dr. Yu. Korneev explained the main structure of the TB service in the Leningrad region. Later in the day, Dr. Yu. Zhuravlev, the head of the SPb SRIP laboratory department provided a hands-on tutorial of a laboratory workflow from sputum sampling to drug susceptibility testing.

The third day was dedicated to mentoring and career planning suggestions. Professor F. van Leth explained how to plan a research project, Dr. B. Lange and Dr. C. Schacht (LINQ Management, Germany) clarified basic principles and opportunities of grant applications, Professor C. Lange and Professor M. Sester provided clues on how to write a manuscript and Dr. Morten Ruhwald and Professor J. Dominguez explained how to give a winning presentation. Finally, Dr. Olena Rzhepishevskaya (Umeå University, Sweden) introduced the principles of advocacy and methods of drawing public attention to the problems of TB and Ksenia Shchenina (TBpeople, Russia) presented a book for patients named «You and tuberculosis». Ksenia

Schenina is one of the leaders behind the cooperation of TB patient communities in Russia (<http://www.tbpeople.info/>). The book «You and tuberculosis» produced by TB-people describes, from the perspective of the patient, the course of TB treatment, possible adverse events with therapy and other life situations associated with TB.

Participants and organizers of TBnet-Academy are engaged against TB on different levels. The Academy program ended with a public «Action against TB». In the first part of the action, Professor P. Yablonskiy, Professor C. Lange and Professor F. van Leth held a press conference with journalists from leading Russian TV channels and scientific journals. During the press conference, drug-resistant TB was highlighted as an emerging problem world-wide that demands joint international efforts to combat. Following the press conference there was a friendly football match between the teams of the TBnet Academy and the surgeons of St. Petersburg State University.

The students of the Pavlov's medical Lyceum N 623 supported the football teams with posters against TB and together with TBnet-Academy members released balloons with the Academy's symbols. The current chairman of the TBnet, Professor Frank van Leth and the President of the National Association of Phthisiologists, Professor P. Yablonskiy gave certificates and memorable gifts to the young colleagues.

The Academy ended with the solemn presentation of diplomas and gratitude to the hosts. The TBnet Academy 2018 was a special event for everyone. The participants thanked the staff at the SPb SRIP, Federal State Institute for their hospitality and excellent organization.

## Список литературы

1. World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017 / <http://www.euro.who.int/tb/en/>.
2. Giehl C., Lange C., Duarte R. et al. TBNET — Collaborative research on tuberculosis in Europe // European Journal of Microbiology and Immunology. 2012. N 4. P. 264–274.
3. Bothamley G. The Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET): new directions in the management of tuberculosis // Journal List Breathe (Sheff). 2017. Vol. 13 (3). P. e65–e71.
4. Burman M., Nikolayevskyy V., Kontsevaya I. et al. Tackling the MDR-TB epidemic in Ukraine: every little helps... and much more needed // Journal of Public Health. Vol. 40, N 1. P. 210–211.
5. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I. et al. A comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection // International Journal Mycobacteriology. 2018. Vol. 7, N 1. P. 32–38.
6. Marfina G., Vladimirov K., Avetisian A. et al. Bilateral cavitory multidrug- or extensively drug-resistant tuberculosis: role of surgery // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2017. P. 1–7.
7. Pavlova M., Vinogradova T., Starshinova A. et al. Confirmation of preclinical studies data on tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (perchlozon) in clinic // International Journal of Current Research. 2015. Vol. 7, Issue 04. P. 14501–14505.
8. Chernokhaeva I., Pavlova M., Starshinova A. et al. Therapy of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis using tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (perchlozon) // International journal of technical research and applications. 2015. Vol. 3, Issue 3. P. 59–62, [www.ijtra.com](http://www.ijtra.com).

Поступила в редакцию 15.07.2018 г.

## Сведения об авторах:

Starshinova Anna — D. Med. Sci., MD, Leading researcher St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 191036, Ligovskiy av., 2-4, St. Petersburg, Russian Federation; e-mail: starshinova\_777@mail.ru;  
Rzhepishevskaya Olena — PhD, Researcher, principal research engineer, Dpt. of Chemistry/Dpt. of Clinical Microbiology, Umeå University, Linnaeus väg 10, Kemi C, Umeå, 90187, Sweden; e-mail: olena.rzhepishevskaya@umu.se;

*Sester Martina* — Professor of Department of Transplantation and Infection Immunology, Vice President for Research and Technology Transfer, University of the Saarland, Building 47; 66421 Homburg, Germany; phone: +49 6841-1623557; fax: +49 6841-1621347; e-mail: Martina.Sester@uks.eu;

*Lange Berit* — Dr. and epidemiologist, Head of Research Group, Infectious Epidemiology & Global Health Infectious Diseases, Department of Medicine II, Medical Center — University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Hugstetterstr, 55; 79106 Freiburg, Germany; phone: +49 761 270-37620; University of Freiburg, Germany; e-mail: berit.lange@uniklinik-freiburg.de;

*Dominguez Jose* — Germans Trias i Pujol Health Sciences Research Institute, CIBERES, Spain, Autonomous University of Barcelona, Spain (Ctra. de Can Ruti. Camí de les Escoles, s/n 08916 Badalona, Spain; e-mail: jadomb69@gmail.com; phone: 34-93-497-86-55;

*Brinkmann Folke* — Senior Medical Doctor in the Department of Pediatrics and Juvenile Medicine position, University Bochum, Universitätsstraße 150; 44801 Bochum, Germany; e-mail: brinkfol@gmx.de;

*Guglielmetti Lorenzo* — Professor, Dr. Co-principal investigator, end TB clinical trial, MSF, Université Pierre et Marie Curie 06, Unité 1135, Team E13 (Bactériologie), CR7INSERM, Sorbonne Université, France; Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, Paris, France; e-mail: lorenzo.guglielmetti@gmail.com;

*Van Leth Frank* — Professor of Amsterdam Institute for Global Health and Development, The Netherlands, Pietersbergweg 17, Routebeschrijving, 1105 BM Amsterdam, Postbus 22700; phone: +31-20-566-78-00; e-mail: f.vanleth@aighd.org;

*Lange Christoph* — Professor, DMedSci, Professor of International Health / Infectious Diseases; University Lübeck; Medical Director, Research Center Borstel Hospital, Parkallee 35, 23845, Borstel, Germany; e-mail: clange@fz-borstel.de;

*Yablonskiy Piotr* — Professor, DMedSci, MD, Director of the St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Federation; Dean of medical faculty St. Petersburg State University, Russian Federation; 191036, Ligovskiy av., 2-4, St. Petersburg, Russian Federation.



## Повышение квалификации в области клинического туберкулеза на курсах TBnet и сотрудничающих организаций

### More updates on clinical tuberculosis by TBnet & collaborating organizations

For those who would like to learn more about the recent approaches in diagnostic, treatment and epidemiology of tuberculosis there are several courses to attend in 2018.

**The European Advanced Course on Clinical Tuberculosis** is organized this year jointly with the London Advanced Tuberculosis Course. This is an intensive course targeted to all healthcare professionals who work with tuberculosis (medical doctors, epidemiologists, nurses, clinical researchers etc). The updates on diagnostic, treatment (including pediatric TB and HIV co-infection) and other aspects of TB management will be provided by the leading European experts in the field. Registration: <https://www.tbnet.eu/advanced-course>

The **TBnet Postgraduate Course in Tuberculosis** is organized by TBnet and the National Association of Phthisiatrists of Russian Federation (NAPh). The course will be held in connection to the NAPh Annual Congress 2018 in St. Petersburg. Translation to Russian language will be provided. Lectures by international and national speakers include updates on TB vaccine candidates, modern approaches in TB epidemiology, management of TB at times of drug-resistance, diagnostic and treatment of NTM and interactive discussions of clinical cases.

Впервые в рамках **конгресса** Национальной ассоциации фтизиатров (НАФ) будет организован **TBnet курс повышения квалификации** для специалистов в области туберкулеза, который пройдет в Санкт-Петербурге 15 ноября 2018 г. и будет сопровождаться синхронным переводом на русский язык. Лекции зарубежных и отечественных специалистов включают новости о потенциальных вакцинах, современных подходах в эпидемиологии, особенностях борьбы с туберкулезом в эпоху лекарственной устойчивости, дифференциальной диагностики и лечении нетуберкулезных микобактериальных инфекций, интерактивное обсуждение клинических случаев и другие вопросы. С подробной программой курса можно будет ознакомиться на сайте: <https://www.tbnet.eu/blog>

# Содержание

- 3 *А. Старшинова, О. Ржепишевска, М. Сестер, Б. Ланге, Х. Домингес, Ф. Бринкманн, Л. Гульельметти, Ф. ван Лет, К. Ланге, П. Яблонский*  
ТВnet-Академия 2018 в Санкт-Петербурге

---

## Фтизиатрия, пульмонология

---

- 10 *М.С. Сердобинцев, П.К. Яблонский, Е.Г. Соколович, К.А. Сазонов, Т.Е. Черновол, М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмедляева, Е.В. Шувалова, А.А. Вишневский, В.В. Олейник, А.Ю. Черкасов*  
Метаболические нарушения костной ткани у больных туберкулезным спондилитом и ВИЧ-инфекцией
- 16 *М.А. Белокуров, Н.Ю. Басанцова, Ю.С. Зинченко, А.А. Старшинова*  
Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания (обзор литературы)
- 25 *Э.В. Севастьянова, Е.Е. Ларионова, Т.Г. Смирнова, И.Ю. Андриевская, С.Н. Андреевская, Л.Н. Черноусова*  
Оценка результатов выявления микобактерий, полученных различными методами исследования
- 31 *О.В. Лукина, В.П. Золотницкая*  
Дифференциальная диагностика пневмонических инфильтратов у больных с хронической обструктивной болезнью легких
- 41 *Э.В. Бородулина, Е.А. Бородулина, Е.П. Гладунова, Е.С. Вдоушкина*  
Медико-социальные характеристики пациентов с туберкулезом
- 47 *В.А. Волчков, Д.Г. Ларин, О.Н. Титова, С.В. Ковалев, О.М. Моисеева, И.С. Саламатов*  
Осложненное течение гриппа А (H1N1).  
Случай из практики

---

## Хирургия, ортопедия, травматология

---

- 56 *Т.А. Ворончихин, А.О. Аветисян, И.В. Васильев, Г.Г. Кудряшов, П.К. Яблонский*  
Результаты комплексного лечения ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких
- 65 *А.Ю. Мушкин, А.А. Вишневский*  
Клинические рекомендации по диагностике инфекционных спондилитов (проект для обсуждения)

---

## Новые медицинские технологии в урологии

---

- 75 *А.А. Горелова, А.Н. Муравьев, Т.И. Виноградова, А.И. Горелов, Н.М. Юдинцева, Н.В. Орлова, Ю.А. Нащекина, М.Г. Хотин, А.А. Лебедев, Н.О. Пешков, П.К. Яблонский*  
Тканеинженерные технологии в реконструкции уретры

---

## Онкология

---

- 83 *И.В. Мосин, П.В. Гаврилов, Н.В. Мосина*  
Аденокистозный рак трахеи (обзор литературы и клиническое наблюдение)

---

## Современные методы в управлении здравоохранением

---

- 93 *К.П. Яблонский*  
Удовлетворенность заинтересованных сторон медицинскими организациями: измерение и анализ по результатам анкетирования, проведенного в государственных стационарных учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга в 2016–2017 годах

---

## Патофизиология

---

- 102 *В.Д. Куликов, О.Н. Титова, О.А. Суховская, Н.Д. Колпинская*  
Табакокурение и тревожные расстройства

---

## Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины

---

- 108 *А.Л. Чужов*  
118 лет изучения туберкулеза кожи в Санкт-Петербурге: 1899–2017 годы
- 114 *П.К. Яблонский, О.А. Суховская*  
Лечение никотиновой зависимости в терапевтической практике (обсуждение клинических рекомендаций)

---

## Краткое сообщение

---

- 120 VII конгресс Национальной ассоциации фтизиатров

# Content

- 3 A. Starshinova, O. Rzhepishevskaya, M. Sester, B. Lange, J. Dominguez, F. Brinkmann, L. Guglielmetti, F. van Leth, C. Lange, P. Yablonskiy  
TBnet-Academy 2018; St.-Petersburg, Russian Federation

---

## Phthisiatry, pulmonology

---

- 10 M. Serdobintsev, P. Yablonskiy, E. Sokolovich, K. Sazonov, T. Chernovol, M. Diakova, G. Esmedliaeva, E. Shuvalova, A. Vishnevskii, V. Oleinik, A. Cherkasov  
Metabolic bone diseases in patients with tuberculous spondylitis and HIV infection
- 16 M. Belokurov, N. Basancova, Yu. Zinchenko, A. Starshinova  
Difficulties of respiratory tuberculosis and sarcoidosis differential diagnosis (literature review)
- 25 E. Sevastyanova, E. Larionova, T. Smirnova, I. Andrievskaya, S. Andreevskaya, L. Chernousova  
Evaluation of the results of Mycobacterium detection, obtained by different studies methods
- 31 O. Lukina, V. Zolotnickaya  
Differential diagnosis of pneumonic infiltrates in patients with chronic obstructive pulmonary diseases
- 41 E.V. Borodulina, E.A. Borodulina, E. Gladunova, E. Vdoushkina  
Medico-social characteristics of newly diagnosed patients with tuberculosis
- 47 V. Volchkov, D. Larin, O. Titova, S. Kovalev, O. Moiseeva, I. Salamatov  
Complicated course of influenza A (H1N1). Case report

---

## Surgery, orthopedics, traumatology

---

- 56 T. Voronchihin, A. Avetisyan, I. Vasil'ev, G. Kudryashov, P. Yablonskiy  
Results of complex treatment of limited fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis
- 65 A. Mushkin, A. Vishnevskiy  
Clinical recommendations for the diagnosis of infectious spondylitis (draft for discussion)

---

## New medical technologies in urology

---

- 75 A. Gorelova, A. Muraviov, T. Vinogradova, A. Gorelov, N. Yudincheva, N. Orlova, Y. Nashchekina, M. Khotin, A. Lebedev, N. Peshkov, P. Yablonskiy  
Tissue-engineering technology in urethral reconstruction

---

## Oncology

---

- 83 I. Mosin, P. Gavrilov, N. Mosina  
Adenoid cystic carcinoma of the trachea (literature review and clinical case)

---

## Modern methods in management of health care

---

- 93 K. Yablonskiy  
Stakeholders' satisfaction with healthcare organizations: measurement and analysis of based on inquiry conducted in St. Petersburg public hospitals in 2016–2017

---

## Pathophysiology

---

- 102 V. Kulikov, O. Titova, O. Sukhovskaya  
Smoking and anxiety disorders (review)

---

## Public health and healthcare, history of medicine

---

- 108 A. Chuzhov  
118 years of study of skin tuberculosis in St. Petersburg: 1899–2017
- 114 P. Yablonskiy, O. Sukhovskaya  
Treatment of nicotine addiction in therapeutic practice (discussion of clinical guidelines)

---

## Short message

---

- 120 VII congress of National Association of Phthisiatrists

УДК 616.71-007.234

# Метаболические нарушения костной ткани у больных туберкулезным спондилитом и ВИЧ-инфекцией

М.С. Сердобинцев, П.К. Яблонский, Е.Г. Соколович, К.А. Сазонов,  
В.В. Новиков, Т.Е. Черновол, М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмедляева,  
Е.В. Шувалова, А.А. Вишнеvский, В.В. Олейник, А.Ю. Черкасов

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Metabolic bone diseases in patients with tuberculous spondylitis and HIV infection

M. Serdobintsev, P. Yablonskiy, E. Sokolovich, K. Sazonov,  
V. Novikov, T. Chernovol, M. Diakova, D. Esmedliaeva,  
E. Shuvalova, A. Vishnevskii, V. Oleinik, A. Cherkasov

St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

В статье приводится анализ результатов анкетирования по минутному тесту IOF, данных минеральной плотности костной ткани по основным показателям денситометрии и биохимических маркеров остеогенеза у 20 больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезным спондилитом (1-я группа) в сравнении с аналогичными показателями у 20 больных туберкулезом позвоночника и ВИЧ-негативным статусом (2-я группа). По результатам теста IOF установлен высокий риск наступления переломов костей вследствие остеопороза у больных 1-й группы. Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза позвоночника способствует трехкратному снижению минеральной плотности костной ткани по сравнению с больными туберкулезным спондилитом без ВИЧ-инфекции. Биохимические критерии остеогенеза и денситометрические показатели снижения минеральной плотности костной ткани у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом позвоночника не зависят от уровня иммунодефицита по данным титра CD4<sup>+</sup>.

**Ключевые слова:** остеопороз, минеральная плотность костной ткани, ВИЧ-инфекция, туберкулез позвоночника

### Summary

The present article analyzes the results of the IOF one-minute osteoporosis risk test, dual energy x-ray absorptiometry and biochemical bone turnover markers in 20 patients with HIV infection and tuberculosis spondylitis (group 1) and compares them with the results in 20 patients with spinal tuberculosis and HIV-negative status (group 2). According to the results of the IOF test, there is a high risk of bone fracture due to osteoporosis in group 1 patients. The combination of HIV infection and spinal tuberculosis contributes to a threefold decreased bone mineral density in relation to patients with tuberculous spondylitis without HIV infection. Bone turnover markers and results of bone mineral density measurements in patients with HIV infection and spinal tuberculosis do not depend on the level of immunodeficiency according to the CD4<sup>+</sup> T-cell count.

**Keywords:** osteoporosis, bone mineral density, HIV infection, spinal tuberculosis

## Введение

Проблема остеопороза в настоящее время обусловлена высокой распространенностью среди населения во всех странах мира и социально-экономическими потерями, связанными с серьезными осложнениями — переломами позвоночника, шейки бедренной кости и других зон скелета. По данным ВОЗ и IOF (Интернациональное общество по борьбе с остеопорозом) в мире каждая третья женщина и каждый пятый мужчина имеют перелом, связанный с остеопорозом [1]. Смертность, вызванная остеопоротическими переломами, превышает таковую от онкологических заболеваний, за исключением рака легкого.

Туберкулез и ВИЧ-инфекция являются распространенными социально-зависимыми инфекционными заболеваниями, тесно связанными между собой патогенетическими, клиническими и эпидемиологическими факторами, вследствие чего отмечается тенденция к неуклонному увеличению частоты случаев сочетанного поражения [2]. Туберкулез может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции, вне зависимости от степени угнетения иммунитета. В доступной литературе имеются немногочисленные публикации о развитии остеопороза у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и у пациентов с различными локализациями костно-суставного туберкулеза (КСТ). Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) непосредственно влияет на эффективность хирургического лечения и частоту осложнений у лиц с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата [3]. Поскольку проблема хирургического лечения больных КСТ по-прежнему актуальна [4–6], важным и своевременным является изучение МПКТ как фактора, определяющего эффективность комплексного лечения таких пациентов.

По данным международных поисковых систем в литературе отсутствуют источники, в которых бы отражались результаты исследований по частоте и динамике системного остеопороза у ВИЧ-инфицированных больных, страдающих туберкулезным поражением позвоночника. Вышеизложенное явилось основанием для проведения настоящего исследования.

### Цель исследования

Определить частоту изменений метаболизма костной ткани у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезным спондилитом и ее связь с выраженностью иммунодефицита.

### Материалы и методы исследования

**Материалом исследований** явились результаты предоперационного обследования больных активным туберкулезным спондилитом II–III стадии [6],

в том числе и в сочетании с ВИЧ-инфекцией, поступивших для хирургического лечения и в последующем оперированных в ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России. Верификация диагноза проводилась по данным бактериологического и гистологического исследований операционного материала. Все больные получили противотуберкулезное лечение и антиретровирусную терапию по показаниям.

**Дизайн исследования:** одноцентровое проспективное когортное открытое сравнительное исследование. Класс доказательности 3. Набор больных проводился с 01.09.2015 г. до достижения  $n=40$ . Для выполнения задач исследования сформированы две группы пациентов: 1-я группа ( $n=20$ ) — больные туберкулезным спондилитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией; 2-я группа ( $n=20$ ) — пациенты с туберкулезным спондилитом и ВИЧ-негативным статусом.

**Критерии включения:** возраст 18–45 лет; верификация туберкулезного спондилита по данным гистологического и бактериологического исследований операционного материала; установленная врачом-инфекционистом ВИЧ-инфекция; операция радикально-реконструктивного пластического характера, выполненная на позвоночнике в условиях СПбНИИФ; локализация — одноуровневое поражение от Th<sub>1</sub> до Th<sub>xiv</sub>; распространенность — не более двух пояснично-двигательных сегментов.

**Критерии исключения:** возраст старше 45 лет; септические состояния; неврологический дефицит по Frankel A, B; нарушения функции тазовых органов; заболевания эндокринной системы, ревматоидные заболевания; заболевания, требующие длительного применения гормональных препаратов; вынужденная иммобилизация больного более 8 нед.

**Схема исследования:** при поступлении в клинику в объем дооперационного обследования включались анкетирование пациента по опроснику IOF для выявления риска развития остеопороза, проводились денситометрия и исследование лабораторных тестов остеогенеза. В последующем больной подвергался радикально-реконструктивной операции. В послеоперационном периоде после гистологического и бактериологического исследования операционного материала подтверждалась или исключалась туберкулезная этиология заболевания.

### Методы исследования

1. Использование **минутного теста IOF** для выявления риска развития остеопороза. В литературе широко представлены результаты изучения информативности, чувствительности и специфичности этого метода [7]. При оценке результатов тестирования учитывалось число положительных

ответов на поставленные вопросы: чем больше было получено положительных ответов, тем выше оценивался риск возможных переломов костей, связанных с остеопорозом.

- Исследование МПКТ с использованием **двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии** [8]. Исследуемые признаки: T-критерий; Z-критерий; минеральная плотность костной ткани (bone mineral density — BMD, г/см<sup>2</sup>). Точки исследования: L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> и шейка бедренной кости. Референсные значения: T-критерий не более -1 стандартного отклонения (SD) от пиковой костной массы. Остеопения: T-критерий от -1 до -2,5 SD. Остеопороз: T-критерий более -2,5 SD. Тяжелый остеопороз: T-критерий более -2,5 SD при наличии переломов в анамнезе. Оборудование — денситометр Lunar Prodigy Advance (USA) с применением узкоугольного веерного пучка сканирования (Narrow-Angle Fan-Beam) и использованием референсной базы стандартных данных.
- Лабораторные критерии метаболизма костной ткани** [8]:
  - определение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) крови в ед./л, референсные значения у женщин 35–105 ед./л, у мужчин — 40–130 ед./л;
  - определение общего кальция крови (Ca) в ммоль/л, референсные значения 2,15–2,5 ммоль/л;
  - определение ионизированного кальция (Ca<sub>2</sub>) крови в ммоль/л, референсные значения 1,16–1,32 ммоль/л.
 Оборудование — биохимический автономный анализатор Synchron CX<sup>®</sup> PRO, ионоселективный анализатор Easylyte Calcium Medica.
- Статистический анализ.** Полученные в процессе исследования данные были обработаны с использованием программной системы статистического анализа Statistica (StatSoft, version 8.0, USA) и SPSS. Рассчитаны традиционные статистические показатели для количественных данных. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). При сравнении средних значений или медиан применялся t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался равным 0,05. Взаимосвязь двух признаков оценивалась с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента Спирмена (r-Spearman's).

## Результаты и их обсуждение

При анализе сопоставимости групп пациентов установлено, что средний возраст больных 1-й груп-

пы составил 34,6±3,4 года, 2-й группы — 38,1±4,4 года (p=0,95). Мужчины преобладали в 1-й группе — 60%, женщины — во 2-й (70%). Длительность терапевтической паузы (время от начала заболевания до поступления в клинику для хирургического лечения, включая период противотуберкулезного лечения) у больных 1-й группы составила 8,2±1,1 мес, у больных 2-й группы — 7,4±2,2 мес (p=1,05). Таким образом, исследуемые группы по полу, возрасту больных, локализации и распространенности поражения и длительности заболевания были сопоставимы для последующего анализа.

Сопоставление ответов исследуемых больных по минутному тесту IOF (табл. 1) показало, что в 1-й группе пациенты дали 200 положительных ответов среди возможных 380 (20 больных, по 19 вопросов в тесте), что составило 52,6%. Во 2-й группе положительных ответов было достоверно меньше (140, или 36,8%, p=0,025).

Таблица 1

### Результаты тестирования IOF

Ответ на вопрос теста	Группа	
	1-я	2-я
Положительный	200 (52,6%)	140 (36,8%), p=0,025
Отрицательный	180	240

Дальнейший анализ результатов теста показал, что давших до 5 положительных ответов в 1-й группе был только один пациент, тогда как во 2-й группе таких больных было 8. Ответили положительно на 6–10 вопросов теста 4 пациента 1-й и 7 больных 2-й группы. Среди ответивших положительно на 11–15 вопросов в 1-й группе было уже 14 больных, тогда как во 2-й — всего 5 пациентов. Таким образом, по результатам теста IOF достоверно установлен высокий риск наступления переломов костей вследствие остеопороза у больных 1-й группы.

Результаты изучения концентрации биохимических маркеров остеогенеза у обследуемых больных приведены в табл. 2.

Таблица 2

### Биохимические критерии МПКТ у обследуемых больных

Показатель	Группа больных	
	1-я	2-я
Ca, ммоль/л	1,59±0,15	1,71±0,23
Ca <sub>2</sub> , ммоль/л	1,51±0,13	1,68±0,12
Щелочная фосфатаза, ед./л	76,4±4,3	72,6±5,9

Приведенные результаты демонстрируют, что показатели общего Са в крови были в пределах референсных значений у больных обеих групп, межгрупповых различий не отмечено ( $p=0,95$ ). Титр ионизированного Са был выше референсных значений и не различался ( $p=0,66$ ) у пациентов обеих групп. Аналогичные результаты получены при анализе содержания щелочной фосфатазы в сыворотке крови ( $p=1,06$ ). Таким образом, по биохимическим показателям, характеризующим МПКТ, каких-либо различий между изучаемыми группами больных не установлено.

Анализ денситометрических показателей у больных обеих групп показал, что МПКТ в области **позвоночника** (табл. 3) у больных 1-й группы по **T-критерию** колебалась от  $-3,10$  до  $+0,7$ ;  $M\pm m=-1,39\pm 0,18$ ; ДИ95%= $-1,15...+0,5$ . Во 2-й группе эти значения колебались от  $-2,70$  до  $+0,7$ ;  $M\pm m=-0,7\pm 0,11$ ; ДИ95%= $-2,40...+0,6$ ;  $p=0,001$ . В 1-й группе МПКТ была снижена у 6 больных (30%), в том числе у 4 больных (20%) до степени остеопороза. Во 2-й группе снижение МПКТ отмечено у 3 пациентов (15%), в том числе до уровня остеопороза — у одного больного (5%).

**Z-критерий** в 1-й группе больных колебался от  $-3,2$  до  $+0,7$ ;  $M\pm m=-1,10\pm 0,12$ ; ДИ95%= $-2,9...+0,6$ ; во 2-й группе этот показатель определялся в пределах от  $-3,20$  до  $+0,7$ ;  $M\pm m=-0,4\pm 0,15$ ; ДИ95%= $-2,6...+0,5$ ;  $p=0,001$ . **BMD** у больных 1-й группы колебалась от  $0,6$  до  $1,12$  г/см<sup>2</sup>;  $M\pm m=1,03\pm 0,09$  г/см<sup>2</sup>; ДИ95%= $=0,5-1,05$  г/см<sup>2</sup>. У больных 2-й группы эти значения составили соответственно: колебания от  $0,6$  до  $1,17$  г/см<sup>2</sup>;  $M\pm m=1,01\pm 0,05$  г/см<sup>2</sup>; ДИ95%= $0,5-1,05$  г/см<sup>2</sup>;  $p=1,05$ .

Таблица 3

#### Денситометрические показатели в области поясничного отдела позвоночника

Показатель	Группа больных, $M\pm m$ , ДИ95%		p
	1-я	2-я	
T-критерий	$-1,39\pm 0,18$ , $-1,15...+0,5$	$-0,7\pm 0,11$ , $-2,40...+0,6$	0,001
Z-критерий	$-1,10\pm 0,12$ , $-2,9...+0,6$	$-0,4\pm 0,15$ , $-2,6...+0,5$	0,001
BMD, г/см <sup>2</sup>	$1,03\pm 0,09$ , $0,5-1,05$	$1,01\pm 0,05$ , $0,5-1,1$	1,05

Исследование денситометрических показателей у больных обеих групп показало, что МПКТ в области **шейки бедренной кости** (табл. 4) в 1-й группе по **T-критерию** колебалась от  $-3,6$  до  $+1,0$ ;  $M\pm m=-0,9\pm 0,14$ ; ДИ95%= $-1,45...+0,6$ . Во 2-й группе эти значения колебались от  $-2,80$  до  $+1,6$ ;  $M\pm m=-0,2\pm 0,07$ ; ДИ95%= $-2,30...+0,6$ ;  $p=0,015$ . В 1-й группе МПКТ была снижена у 9 больных (45%), в том числе у 2 больных

(10%) до степени остеопороза. Во 2-й группе снижение МПКТ отмечено у 2 пациентов (10%), в том числе до уровня остеопороза — у одного больного (5%). **Z-критерий** в 1-й группе больных колебался от  $-3,7$  до  $+1,5$ ;  $M\pm m=-0,40\pm 0,13$ ; ДИ95%= $-2,6...+0,9$ ; во 2-й группе этот показатель колебался от  $-2,40$  до  $+1,5$ ;  $M\pm m=-0,80\pm 0,12$ ; ДИ95%= $-2,2...+1,1$ ;  $p=0,04$ . **BMD** у больных 1-й группы колебалась от  $0,67$  до  $1,3$  г/см<sup>2</sup>;  $M\pm m=1,03\pm 0,11$  г/см<sup>2</sup>; ДИ95%= $0,75-1,15$  г/см<sup>2</sup>. У больных 2-й группы эти значения составили соответственно: колебания от  $0,7$  до  $1,3$  г/см<sup>2</sup>;  $M\pm m=1,12\pm 0,05$  г/см<sup>2</sup>; ДИ95%= $0,8-1,05$  г/см<sup>2</sup>;  $p=0,06$ .

Таблица 4

#### Денситометрические показатели в области шейки бедренной кости

Показатель	Группа больных, $M\pm m$ , ДИ95%		p
	1-я	2-я	
T-критерий	$-0,9\pm 0,14$ $-1,45...+0,6$	$-0,2\pm 0,07$ $-2,30...+0,6$	0,015
Z-критерий	$-0,40\pm 0,13$ $-2,6...+0,9$	$-0,80\pm 0,12$ $-2,2...+1,1$	0,04
BMD, г/см <sup>2</sup>	$1,03\pm 0,11$ $0,75-1,15$	$1,12\pm 0,05$ $0,8-1,05$	0,06

Проведен анализ корреляционной зависимости биохимических критериев остеогенеза от степени иммунодефицита по показателю Т-лимфоцитов, экспрессирующих гликопротеин CD4<sup>+</sup>. Установлено, что содержание Са в крови и титр CD4<sup>+</sup> имеют обратную слабую корреляцию ( $r=-0,20$ ), Са<sub>2</sub> — очень слабую ( $r=0,07$ ), ЩФ — очень слабую обратную зависимость ( $r=-0,09$ ). Отслежена зависимость основных денситометрических критериев МПКТ от степени угнетения иммунитета по содержанию CD4<sup>+</sup>. Определена очень слабая корреляция между содержанием CD4<sup>+</sup> и T-критерием (позвоночник) ( $r=0,122$ ), Z-критерием (позвоночник) ( $r=0,098$ ), Z-критерием (бедренная кость) ( $r=0,115$ ). Установлены слабые корреляционные связи между титром CD4<sup>+</sup> и BMD (позвоночник) ( $r=0,21$ ) и очень слабые обратные корреляционные зависимости T-критерия (бедренная кость) ( $r=-0,0197$ ) и BMD (бедренная кость) ( $r=-0,0018$ ).

Таким образом, приведенные результаты исследования показывают, что биохимические маркеры остеогенеза и денситометрические критерии снижения МПКТ у ЛЖВ, болеющих туберкулезным спондилитом, не зависят от титра CD4<sup>+</sup>.

#### Выводы

1. У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом грудного отдела позвоночника по результатам теста

IOF установлен высокий риск переломов костей вследствие остеопороза.

- По данным денситометрии у 10–15% больных туберкулезным спондилитом грудной локализации отмечено снижение минеральной плотности костной ткани, а при сочетании с ВИЧ-инфекцией этот

показатель возрастает до 30–45% в зависимости от точек измерения.

- Биохимические показатели остеогенеза и денситометрические критерии снижения МПКТ у ЛЖВ, болеющих туберкулезным спондилитом, не зависят от уровня иммунодефицита по данным титра CD4<sup>+</sup>.

## Список литературы

- Johnell O., Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures // *Osteoporosis Int.* 2004. N 16. P. 3–7. doi: 10.1007/s00198-004-1702-6.
- Решетнева Е.В., Вишневецкий А.А. Клинико-иммунологические особенности туберкулезного спондилита у ВИЧ-инфицированных пациентов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2014. Т. 6, № 1. С. 46–51. Reshetneva E.V., Vishnevskii A.A. Kliniko-immunologicheskie osobennosti tuberkuleznogo spondilita u VICH-infitsirovannykh patsientov // *VICH-infeksiia i immunosupressii.* 2014. Т. 6, N 1. S. 46–51.
- Свешников А.А., Хвостова С.А. Остеопороз: новые научные изыскания и способы лечения // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016. № 7–1. С. 54–58; URL: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=9755> (дата обращения: 20.08.2018). Sveshnikov A.A., Khvostova S.A. Osteoporoz: novye nauchnye izyskaniia i sposoby lecheniia // *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovani.* 2016. N 7–1. S. 54–58. URL: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=9755> (data obrashcheniia: 20.08.2018).
- Гарбуз А.Е., Сердобинцев М.С., Гусева В.Н. Современная восстановительная хирургия туберкулеза позвоночника и суставов // *Проблемы туберкулеза.* 2002. № 4. С. 27. Garbuz A.E., Serdobintsev M.S., Guseva V.N. Sovremennaiia vosstanovitelnaia khirurgiia tuberkuleza pozvonochnika i sustavov // *Problemy tuberkuleza.* 2002. N 4. S. 27.
- Сердобинцев М.С., Кафтырев А.С., Бердес А.И., Луцкая О.Л. Пластика дефектов кости остеозамещающими материалами в хирургии туберкулезного коксита (клинико-экспериментальное исследование) // *Медицинский альянс.* 2014. № 1. С. 31–36. Serdobintsev M.S., Kaftyrev A.S., Berdes A.I., Lutskaia O.L. Plastika defektov kosti osteozameshchaimi materialami v khirurgii tuberkuleznogo koksita (kliniko-eksperimentalnoe issledovanie) // *Meditsinskii alians.* 2014. N 1. S. 31–36.
- Сердобинцев М.С., Бердес А.И., Бурлаков С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза костей и суставов у взрослых // *Медицинский альянс.* 2014. № 4. С. 52–62. Serdobintsev M.S., Berdes A.I., Burlakov S.V. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu tuberkuleza kostei i sustavov u vzroslykh // *Meditsinskii alians.* 2014. N 4. S. 52–62.
- Поворожнюк В.В., Дзерович Н.И., Карасевская Т.А. Use IOF's One-Minute Osteoporosis Risk Test for postmenopausal women // *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2008. Vol. 37, Suppl. 123. P. 4823. doi: 10.1080/03009740802500237.
- Лесняк О.М. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 272 с. Lesniak O.M. Osteoporoz / pod red. O.M. Lesniak, L.I. Benevolenskoi. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 272 s.

Поступила в редакцию 28.07.2018 г.

## Сведения об авторах:

Сердобинцев Михаил Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Костно-суставная хирургия и ортопедия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: osteolog@mail.ru;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 19106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru;

Соколов Евгений Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; профессор кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 19106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: sokole@mail.ru;

Сазонов Константин Александрович — клинический ординатор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: kong87@mail.ru;

Новиков Владимир Васильевич — младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ta.chernovol@yandex.ru;

Черновол Татьяна Евгеньевна — врач-рентгенолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ta.chernovol@yandex.ru;

Дьякова Марина Евгеньевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: marinadyakova@yandex.ru;

Эсмедляева Дилжара Салиевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: diljara-e@yandex.ru;

*Шувалова Евгения Викторовна* — кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед отделения для больных костно-суставным туберкулезом № 6 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: evgreshetneva@gmail.com;

*Вишневецкий Аркадий Анатольевич* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: vichnevsky@mail.ru;

*Олейник Владимир Васильевич* — доктор медицинских наук, заведующий отделением для больных костно-суставным туберкулезом № 6 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: vladimirolejnik@yandex.ru;

*Черкасов Артур Юрьевич* — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: arthur\_cherkasov@mail.ru.



**ФТИЗАМАКС**

**МАКРОЗИД**

**ЕКОКС**

**МАКОКС**

**ФОРКОКС**

**ЭТОМИД**

**ПРОТОМИД**

**КАПОЦИН**

**КОКСЕРИН**

**ТЕРИЗИДОН-МАК**

**МАК-ПАС**

**ОФЛОМАК**

**МАКЛЕВО**

**ТУБОСАН**

на правах некоммерческой рекламы



[www.atcl.ru](http://www.atcl.ru)

УДК 616.2

# Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания (обзор литературы)

М.А. Белокуров<sup>3</sup>, Н.Ю. Басанцова<sup>1,2</sup>, Ю.С. Зинченко<sup>1,2</sup>, А.А. Старшинова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>3</sup> Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

## Difficulties of respiratory tuberculosis and sarcoidosis differential diagnosis (literature review)

M. Belokurov<sup>3</sup>, N. Basancova<sup>1,2</sup>, Yu. Zinchenko<sup>1,2</sup>, A. Starshinova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

<sup>2</sup> St. Petersburg State University

<sup>3</sup> City versatile hospital N 2, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Ввиду схожести клинических, морфологических и рентгенологических признаков саркоидоза и туберкулеза легких дифференциальная диагностика данных заболеваний имеет высокую диагностическую, социальную и эпидемиологическую ценность. В обзоре рассматриваются классические и атипичные синдромы в клинико-рентгенологической и морфологической диагностике данных заболеваний, оценивается роль новых диагностических тестов, входящих в клиническую практику. Квантифероновый тест, Т-СПОТ, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным демонстрируют более высокую специфичность при отсутствии токсических компонентов и рисков сенсибилизации по сравнению с классической пробой Манту. Все это позволяет верифицировать диагноз туберкулеза в кратчайшие сроки и уменьшить число пациентов, диагноз которым устанавливается на основании клинико-рентгенологических данных. Важным результатом своевременной диагностики саркоидоза является отсутствие необходимости наблюдения пациента с этим заболеванием в противотуберкулезной службе и проведения необоснованных курсов химиотерапии в течение длительного времени.

**Ключевые слова:** туберкулез, саркоидоз, дифференциальная диагностика, иммунологические исследования

### Summary

Due to the similarity of clinical, morphological and radiological signs of sarcoidosis and pulmonary tuberculosis, differential diagnosis of these diseases has a high diagnostic, social and epidemiological value. In the review, classical and atypical syndromes in clinical, radiological and morphological diagnostics are examined, the role of new diagnostic tests entering into clinical practice is assessed. The quantified test, T-SPOT, and the test with tuberculosis recombinant allergen show higher specificity in the absence of toxic components and risks of sensitization as compared to the classical Mantoux test. These tests allow to verify the diagnosis of tuberculosis as soon as possible and to reduce the number of patients diagnosed on the basis of clinical and radiological data. An important result of the timely diagnosis of sarcoidosis is the absence of monitoring a patient with this disease in the TB service and conducting unreasonable courses of chemotherapy for a long time.

**Keywords:** tuberculosis, sarcoidosis, differential diagnosis, immunological tests

В настоящее время, невзирая на совершенствование методов рентгенологической и морфологической верификации диагноза, дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза, а также других неспецифических заболеваний легких остается трудной и актуальной задачей.

Саркоидоз определяется как доброкачественный мультисистемный гранулематоз неизвестной этиологии с преимущественным поражением легочной ткани, гистологически характеризующийся скоплением активированных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов с образованием неказеозных эпителиоидно-клеточных гранул [1, 2].

Распространенность саркоидоза широко варьирует в разных странах мира, составляя от 1 до 40 случаев на 100 тыс. наблюдений, более половины из которых составляют женщины. Основной пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 40 лет, в Германии и Японии и скандинавских странах описан также второй подъем заболеваемости у женщин в возрасте около 50 лет. Наиболее высокая частота встречаемости отмечается среди афроамериканцев и жителей северной Европы (Швеция, Дания), составляя 45–50 наблюдений на 100 тыс. человек. Наиболее подверженной саркоидозу группой остаются пациентки афроамериканского происхождения, общий риск заболеваемости в течение жизни у которых составляет 3%, при этом в их случае саркоидоз имеет тенденцию к более быстрой хронизации и мультиорганному поражению с частым развитием неблагоприятных исходов. Саркоидоз остается актуальной проблемой для США, Японии и стран Европы. В России заболеваемость составляет от 22 до 47 наблюдений на 100 тыс. человек, в зависимости от региона исследования. Более редко данная патология регистрируется в Южной Америке, азиатских странах и Африке. В странах Азии и в некоторых странах Восточной Европы заболеваемость составляет 3–4 случая на 100 тыс. человек. Варьирует и частота встречаемости отдельных симптомов. Так, нодозная эритема ассоциирована с более острым и благоприятным течением заболевания в Финляндии и Великобритании, тогда как в афроамериканской и японской популяции она представляет собой исключительно редкое наблюдение. Число пациентов с саркоидозом постоянно увеличивается, что может объясняться как улучшением диагностических возможностей и осведомленности врачей о данном заболевании, так и ухудшением эпидемиологической ситуации в мире и широким контактом с неблагоприятными факторами окружающей среды [3–7].

Несмотря на совершенствование методик исследования, саркоидоз остается сложным и неизученным заболеванием. Вероятно, его генез является мультифакторным процессом, сочетающим наследственные

факторы, влияние окружающей среды, инфекционных провокаторов и аутоиммунных процессов [8, 9].

При проведении дифференциальной диагностики, помимо саркоидоза, нужно учитывать и наличие саркоидной реакции. Эпителиоидно-клеточная гранулема не всегда свидетельствует о наличии саркоидоза, являясь в некоторых случаях следствием различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, включая опухоли. На современном уровне развития науки выяснение истинной причины образования гранул не всегда является возможным. Диагностические тесты призваны, с одной стороны, установить причину развития заболевания — инфекционный (вирусный, грибковый, микоплазменный, хламидийный, паразитарный), аутоиммунный или онкологический генез, а с другой стороны — изучить генетическую предрасположенность пациента с возможным выявлением аллелей, способствующих развитию саркоидоза [10, 11].

Генетическая предрасположенность играет важную роль в развитии саркоидоза, что нередко подтверждается наличием семейного анамнеза данного заболевания. Наиболее изученным вопросом является связь между генотипом HLA и клиническими особенностями течения заболевания. Проводилось изучение как I класса HLA (HLA-A, B или C), так и II (HLA-DR). Показано, что HLA-A1, -B7, -B8 и DR3 являются провокаторами развития саркоидоза. При фенотипе HLA-B22 имелась склонность к системной диссеминации, фенотип DR17 способствовал благоприятному течению заболевания, тогда как при наличии фенотипов DR15 и DR16 отмечалось тяжелое течение. Таким образом, анализ HLA генов в некоторых случаях может способствовать уточнению тяжести течения и прогноза заболевания. Помимо этого, развитие саркоидоза связывают с генами ангиотензинпревращающего фермента, BTNL2, ANXA11, генами фактора некроза опухолей- $\alpha$  и другими [10, 12].

До 70% пациентов отмечают благоприятное течение саркоидоза с развитием спонтанной ремиссии, тогда как в остальных случаях саркоидоз неуклонно прогрессирует, что приводит к полиорганному поражению, нередко угрожая жизни пациента. Летальные исходы наиболее часто связаны с кардиологическими и неврологическими осложнениями данного заболевания, а также с присоединением инфекции, и при отсутствии лечения достигают 5–8%, тогда как при назначении адекватной терапии составляют порядка 0,3% от общего числа заболевших [9, 13].

При обследовании пациента с саркоидозом клиническая картина может полностью отсутствовать (бессимптомное течение) либо проявляться как неспецифическими симптомами, например, обмороками или снижением массы тела, так и прогрессирующими

полиорганными нарушениями. Саркоидоз иногда называют «великим раздражателем», так как его манифестация может напоминать широкий спектр разнообразных процессов, таких как туберкулез, метастатическое поражение, разнообразные первичные опухоли, васкулиты и другие гранулематозные заболевания. К примеру, поражение лимфатических узлов средостения может быть диагностировано как лимфома, метастазы, проявление грибковой или микобактериальной инфекции. Паренхиматозное поражение легких может напоминать бронхолит, карциному, пневмонию различного генеза или гистиоцитоз Х. С учетом многообразия клинической и рентгенологической картины диагноз саркоидоза в целом базируется на трех группах данных, полученных при обследовании: клиническая и рентгенологическая картина, гистологическая верификация эпителиоидно-клеточных гранулем и исключение других гранулематозов [9, 14].

Поскольку саркоидоз протекает с полиорганным поражением, клиническая манифестация может быть разнообразной. Начало заболевания может быть острым (20–25% пациентов), постепенным (70–75% пациентов) либо бессимптомным (10% пациентов) [15]. Следует отметить, что указать точное число бессимптомных больных не представляется возможным, так как в этом случае диагноз саркоидоза может быть только случайной находкой при проведении рентгенологического исследования. Острое начало саркоидоза может иметь вид синдрома Лефгрена, представляющего собой сочетание лихорадки (наиболее часто характеризуется субфебрилитетом, но в редких случаях может достигать 40° С), увеличения лимфатических узлов средостения и корней легких, болей в суставах и узловатой эритемы. К неспецифическим симптомам при саркоидозе также относят снижение массы тела (в среднем 2–6 кг за 10–12 нед до обследования), обморочные состояния и слабость и обильную ночную потливость, что обуславливает необходимость включать саркоидоз в протокол исследования при лихорадке неясного генеза [1, 4, 7].

Саркоидоз с острым началом считается благоприятным и более чем в 70% случаев приводит к спонтанному регрессу симптомов болезни в течение двух лет. К сожалению, нередко заболевание дебютирует в виде первично-хронической формы, при которой преимущественно характеризуется поражением внутренних органов, что снижает частоту благоприятных исходов до 20–25%. В 90% случаев поражаются легкие, что сопровождается нарушением дыхания, сухим кашлем, болью в груди [11, 16].

Особенную сложность представляет собой дифференциальная диагностика между саркоидозом органов дыхания II стадии и диссеминированным

туберкулезом легких ввиду сходности клинической и рентгенологической картины, а также патофизиологических и патоморфологических механизмов [6, 16, 17].

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений саркоидоза является поражение нервной системы. К многообразным проявлениям нейросаркоидоза можно отнести периферические нейропатии крупных и малых нервных волокон, менингиты, миелопатии, краниалгии и цефалгии, нейроэндокринные, нейрососудистые и нейропсихиатрические осложнения. Одной из наиболее распространенных патологий является нейропатия малых волокон, остающаяся в настоящий момент по-прежнему малоизученным заболеванием. К основным ее симптомам относятся боли и парестезии, связанные с нарушением болевой и температурной чувствительности, а также широкий спектр вегетативных нарушений [17, 18].

У пациентов с саркоидозом симптомы нарушения сенсорной сферы или нарушения вегетативных функций отмечаются с частотой от 44 до 80% наблюдений, из которых до трети случаев могут быть проявлениями нейропатии малых волокон, однако распространенность и клинические симптомы данного осложнения требуют дальнейшего изучения [14, 18].

Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на жжение и чувство покалывания в конечностях, ощущения «хождения по камням», нарушение болевой и температурной чувствительности, болевые ощущения при легких прикосновениях (аллодинию), трудности с засыпанием в связи с жжением и дискомфортом в конечностях при соприкосновении с постельным бельем и гиперчувствительность кожи. К наиболее частым проявлениям вегетативной дисфункции относятся жалобы на изменение цвета кожи (покраснение, побледнение), нарушение температуры и потоотделения, мышечные спазмы, учащенное сердцебиение, нарушение моторики мочевыделительного и желудочно-кишечного тракта, сухость глаз, размытость зрения и головокружения. Нередко наблюдается дисфункция сердечно-сосудистой системы в виде нарушения регуляции артериального давления, развития синкопальных состояний, ортостатической гипотензии и возникновения аритмий [19].

Поражение малых волокон требует специфических методов диагностики в виде биопсии кожи и проведения иммуноферментного анализа с подсчетом плотности малых нервных волокон, не выявляясь при проведении электронейромиографии, в связи с чем подобные нейропатические жалобы пациентов могут быть расценены как проявление психосоматических расстройств и оставлены без внимания лечащим врачом. При этом неврологические осложнения наравне с изменениями со стороны сердечно-сосудистой

системы являются одними из ведущих причин инвалидизации и смертности пациентов с саркоидозом, приводя, к примеру, к нарушению зрения, развитию фатальных аритмий или гипоперфузии внутренних органов с формированием ишемических изменений, что требует совершенствования диагностических и лечебных подходов в ведении саркоидоза и его осложнений [20, 21].

Туберкулез остается одной из лидирующих причин инвалидизации и смертности по всему миру, нанося непоправимый вред здоровью и благополучию населения земного шара. В 2016 г. 10,4 млн людей заболели туберкулезом, в результате чего 1,7 млн человек скончалось. По данным Всемирной организации здравоохранения в связи с проводимыми программами профилактики и лечения с 2000 по 2016 г. удалось сохранить 53 млн жизней по всему миру [22].

В последние годы в Российской Федерации наблюдается тенденция к снижению частоты данного заболевания, что обусловлено улучшением условий жизни населения и методов диагностики и лечения [23]. Широкое применение компьютерной томографии позволяет диагностировать минимально выраженные изменения в паренхиме легких и лимфатических узлах, в то время как успехи в молекулярно-генетических методах позволяют верифицировать диагноз в кратчайшие сроки [24]. Несмотря на то, что существует широкий спектр диссеминированных заболеваний легких, требующих дифференциальной диагностики с туберкулезом, такие как гистиоцитоз Х, фиброзирующий альвеолит и опухолевые процессы, чаще всего требуется проведение дифференциальной диагностики с саркоидозом легких [24, 25]. Пациенты с саркоидозом могут длительное время пребывать в туберкулезных отделениях, принимая специфическую терапию, в то время как пациенты с туберкулезом легких проходят процедуру длительной и сложной диагностики, в результате которой удлиняются сроки лечения, ухудшается состояние пациента, формируется лекарственная устойчивость и ухудшаются прогнозы заболевания [26].

Согласно утвержденному в 1999 г. Всемирной ассоциацией по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям плану обследования при подозрении на саркоидоз органов дыхания необходимо применение лучевых и функциональных методов обследования, лабораторных исследований и туберкулинового кожного теста для дифференциальной диагностики с туберкулезом легких [27, 28].

Диагноз саркоидоза базируется на следующих критериях:

- 1) соответствующая клиническая и/или радиологическая картина;
- 2) гистологическое подтверждение неказеозной эпителиоидно-клеточной гранулемы;

- 3) исключение других заболеваний, способных привести к сходной клинической или гистологической картине [29].

При подозрении на саркоидоз должны быть проведены соответствующие исследования для достижения следующих диагностических целей:

- 1) гистологическое подтверждение диагноза;
- 2) получение данных о количестве и объеме поражения органов;
- 3) оценка скорости прогрессирования заболевания;
- 4) определение необходимости и объема лекарственной терапии [30].

Около 90% пациентов с саркоидозом имеют поражение легких и/или поражение внутригрудных лимфатических узлов [31, 32]. Билатеральная, симметричная аденопатия с увеличением лимфатических узлов средостения — наиболее значимый признак манифестации заболевания, представленный более чем в 85% наблюдений и нередко являющийся случайной находкой при рентгенографии у бессимптомных пациентов. Также могут наблюдаться асимметричные изменения, что усложняет проведение дифференциальной диагностики с туберкулезом.

При рентгенографии для определения стадии саркоидоза пользуются следующей классификацией: стадия 0 — нормальная рентгенограмма легких (10% пациентов), стадия I — средостенная аденопатия (50% пациентов), стадия II — аденопатия и изменения в легочной ткани (25–30%), стадия III — наличие изменений в легочной ткани без явлений аденопатии, стадия IV — легочный фиброз и буллезные изменения в верхних долях легких [1, 8].

Таким образом, у пациентов с подозрением на саркоидоз проведение рентгенографии является важной диагностической процедурой. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки дает более детализированную оценку состояния легочной ткани и лучше выявляет аденопатию средостения. К другим показаниям к проведению КТ или ПЭТ/КТ при саркоидозе относятся наличие атипичной клинической картины или данных рентгенограммы, выраженная клиническая картина при отсутствии изменений на рентгенограмме, поиск метаболически активных очагов в легочной ткани для проведения биопсии при неудовлетворительных результатах морфологического исследования ткани слизистой оболочки бронха [8, 10, 23].

Типичными находками при легочном саркоидозе при проведении КТ являются небольшие (2–5 мм) гранулематозные образования, расположенные вдоль бронхов и сосудов, междольковых перегородок, междольковых щелей, а также локализованные субплеврально. Данный признак отличает саркоидоз от туберкулеза легких, при котором расположение

очагов носит произвольный характер. При саркоидозе II и III стадий наибольшие трудности представляет наличие диссеминации в виде множественных очаговых теней различного диаметра, что требует проведения дифференциальной диагностики с диссеминированным туберкулезом легких [31].

Другим морфологическим проявлением саркоидоза, затрудняющим установление диагноза, является синдром локальной тени, характеризующийся скоплением гранул в отдельном участке легкого. Эта нетипичная картина заболевания может привести к ошибочной постановке диагноза «туберкулез» и лечению больным специфической терапии [3, 6, 7].

Около 20% пациентов с саркоидозом легких имеют IV стадию заболевания, при которой изменения необратимы и представлены в виде распространенного фиброза с нарушением архитектуры ткани легкого, уменьшением его объема, формированием тракционных бронхоэктазов, булл и участков гиповентиляции легочной ткани. К более редким проявлениям относятся поражения плевры с ее утолщением и спонтанный пневмоторакс [4, 30].

Биопсия легочной ткани занимает важное место в постановке диагноза саркоидоза легких. Участок ткани для взятия биопсии определяется в соответствии с данными анамнеза и особенностями клинической картины. В предыдущие десятилетия нередко проводилась биопсия лестничных лимфатических узлов или медиастиноскопия, однако в настоящее время оптимальной процедурой считается трансбронхиальная биопсия легочной ткани. Диагностическая значимость теста составляет 80–90% при условии получения 4–5 образцов ткани, при этом даже на I стадии заболевания диагностическая ценность метода может достигать 70–80%. При проведении биопсии слизистой оболочки бронхов возможность гистологической верификации гранулемы составляет 40–60% даже при наличии внешне неизменной слизистой оболочки. При наличии отека и гиперваскуляризации тканей диагностическая ценность процедуры возрастает до 90%. Если выполнить бронхоскопию не представляется возможным, рекомендовано проведение медиастиноскопии или хирургической биопсии легкого. Характерная для саркоидоза неказеозная эпителиоидно-клеточная гранулема состоит из радиально расположенных эпителиоидных клеток, среди которых обнаруживаются единичные гигантские клетки Пирогова–Лангханса. Клетки окружены валом из плазматических клеток, коллагеновых волокон, эозинофилов и лимфоцитов. При спонтанном регрессе гранулемы нивелируются без образования рубца, а при многолетнем персистировании они подвергаются гиалинозу и фиброзу, которые обычно начинаются на периферии и оканчиваются в центре гранулемы, что

может приводить к нарушению архитектуры тканей [30, 32].

Разработана методика проведения трансбронхиальной биопсии лимфатических узлов под контролем ультразвуковой фибробронхоскопии, характеризующаяся высокой диагностической значимостью, составляющей 80–85% [33]. Применение данного метода диагностики позволяет снизить количество осложнений процедуры, таких как кровотечения, и повысить качество получаемого диагностического материала. При сочетании метода с проведением полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления микобактерий туберкулеза и иных возбудителей специфичность и чувствительность метода достигают 97 и 91% соответственно.

Как саркоидоз, так и туберкулез легких приводит к активации и нарушению иммунного ответа. Существует возможность выполнения иммуноферментного анализа сыворотки крови пациентов с определением основных компонентов цитокинового спектра для проведения дифференциальной диагностики между саркоидозом и туберкулезом легких. Так, в раннем периоде развития саркоидоза отмечается увеличение концентрации интерлейкина 12 (ИЛ-12), тогда как при хронизации процесса — повышение интерферона  $\gamma$ . Также существуют данные о различии в концентрациях фактора некроза опухоли- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-4 у больных с саркоидозом и туберкулезом. Однако при туберкулезном процессе также отмечаются нарушения регуляции иммунных механизмов, в частности, снижение популяции Т-лимфоцитов и повышение концентрации ИЛ-2 в плазме крови. Таким образом, роль цитокиновой регуляции в развитии данных заболеваний требует дальнейшего изучения [4, 12, 16].

Молекулярно-генетические методы диагностики в виде ПЦР открыли новые перспективы для проведения дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза легких [29]. Ранее считалось, что основным каузальным фактором является микобактерия туберкулеза, тогда как проведение ПЦР-исследований у пациентов с саркоидозом не подтвердило данное утверждение. В настоящий момент к потенциальным антигенным триггерам в развитии саркоидоза относят хламидии, боррелии, пропионобактерии, а также ряд вирусов [19, 20].

У 50–75% пациентов с саркоидозом отмечается повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), вырабатываемого клетками гранулем, что позволяет использовать данный белок в диагностических целях. При этом стоит учитывать, что повышением АПФ характеризуются также такие заболевания, как псориаз, амилоидоз, тиреотоксикоз, ревматоидный артрит и некоторые другие [15, 17].

Бронхиолоальвеолярный лаваж остается важным диагностическим инструментом ввиду возможности

исследования лаважной жидкости для оценки характера воспалительных процессов в легочной ткани и выявления микобактерий туберкулеза. При наличии активного воспалительного процесса ожидается увеличение количества лимфоцитов (до 35–40%) и нейтрофилов, снижение количества макрофагов, которые являются важными, но малоспецифичными диагностическими находками у пациента с подозрением на саркоидоз. При этом стоит отметить важность измерения соотношения лимфоцитов CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, ввиду того что если это соотношение превышает 3,5, вероятность саркоидоза у пациента может составлять 95% [33, 34].

Не менее важным аспектом в постановке диагноза саркоидоза является исключение у пациента туберкулезной инфекции. С 1960-х годов вплоть до недавнего времени единственным диагностическим инструментом оставалась проба Манту с 2 ТЕ, чувствительность и специфичность которой составляют 86 и 31% соответственно [3, 7]. При наличии положительного результата в виде формирования инфильтрата в месте внутрикожного введения препарата можно сделать вывод о наличии реакции гиперчувствительности замедленного типа и, как следствие, наличие в организме иммунокомпетентных клеток, сенсibilизированных антигенами *M. tuberculosis* [19].

В последнее время отечественными специалистами разработаны более специфичные тесты для выявления микобактерии туберкулеза. Так, был выявлен ряд белков, экспрессирующихся при размножении микобактерий, к примеру, ESAT-6 и CFP-10. Отличительной особенностью данных белков является их специфичность для микобактерий туберкулеза и отсутствие их экспрессии у непатогенных микобактерий и при вакцинировании пациента БЦЖ. Это позволило синтезировать новый диагностический препарат, представляющий собой рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6 для проведения теста, сходного с пробой Манту, без формирования в организме пациента сенсibilизации и токсического действия [35].

Диагностический тест с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) широко используется в дифференциальной диагностике заболеваний легких. У пациентов с верифицированным внелегочным туберкулезом высокой степени активности диагностическая чувствительность теста составила 90%, что соответствует и даже несколько превышает показатели для пробы Манту [15, 19]. При необходимости верификации диагноза у пациентов с неактивным внелегочным туберкулезом диагностическая значимость теста составляла 95%, что существенно превышает показатели пробы Манту с 2 ТЕ, составляющие в данном случае не более 30%. Подобные результаты отмечались у пациентов с туберкулезом легких, у которых диагностическая ценность теста составила 98% [30, 36].

Тест с АТР демонстрирует высокую значимость при дифференциальной диагностике туберкулеза и внегоспитальной инфекции. Чувствительность и специфичность метода составили 95 и 83% соответственно, при диагностической значимости положительного результата 92% и отрицательного — 88% [26, 31].

Белки ESAT-6 и CFP-10 также использовались для разработки иммуноферментных методов диагностики туберкулеза легочной и внелегочной локализации. В 2005 г. был разрешен к применению квантифероновый тест, где также использовалась специфичность данных белков для микобактерии туберкулеза. В ходе тестирования в свежей цельной крови пациента, инкубированной со смесью данных белков, методом иммуноферментного анализа определяется концентрация выделяющегося интерферона- $\gamma$  [35, 36].

Квантифероновый тест широко используется в России и за рубежом как метод, позволяющий провести выявление туберкулеза различной локализации с помощью исследования анализа крови, не прибегая к постановке пробы Манту. Его чувствительность составляет 76%, что несколько ниже, чем показатели пробы Манту, составляющие в ряде случаев 97%, однако специфичность квантиферонового теста значительно выше — 64% по сравнению с 30% для пробы Манту [13, 21]. При постановке квантиферонового теста пациентам с саркоидозом отрицательные результаты определяются в 90–95% наблюдений [25].

Еще одним диагностическим тестом, использующим иммуноферментный анализ и белки ESAT-6, CFP-10, является Т-СПОТ. Тест позволяет оценивать концентрацию активированных эффекторных Т-клеток, которые высвобождают интерферон- $\gamma$  в ответ на стимуляцию белками, специфическими для микобактерии туберкулеза. Данный анализ ввиду малой инвазивности и отсутствия токсических рисков и рисков сенсibilизации пациента может применяться как скрининговая процедура для выявления туберкулезной инфекции у пациентов любого пола, возраста и состояния здоровья [23, 27, 36–38].

К достоинствам теста Т-СПОТ можно отнести отсутствие ложноположительных и ложноотрицательных результатов, характерных для интерпретации кожных проб. Подсчет количества Т-клеток характеризуется большей диагностической значимостью, однако к ложноотрицательным результатам по-прежнему могут приводить нарушения правил сбора, хранения и транспортировки образцов крови. Т-СПОТ, так же как квантифероновый тест, показал высокую информативность в диагностике туберкулезной инфекции.

В последнее время разработано множество современных эффективных методик, позволяющих осуществлять дифференциальную диагностику тубер-

кулеза и саркоидоза органов дыхания. К ним относятся компьютерная томография, различные варианты проведения биопсии, квантифероновый тест, Т-СПОТ, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Неоспоримыми при этом остаются методы этиотропной диагностики с выявлением, верификацией возбудителя и оценкой чувствительности к антибактериальным препаратам. Однако именно отсутствие бактериовыделения при схожей рентгенологической картине вызывает трудности при проведении дифференциальной диагностики между саркоидозом органов дыхания и туберкулезом легких.

Отсутствие надежных клинических, морфологических и рентгенологических критериев различий саркоидоза и туберкулеза легких по-прежнему проявляется в сложностях дифференциальной диагностики данных заболеваний. Данные литературы свидетельствуют об отсутствии ярких клинических проявлений как на ранних этапах специфического туберкулезного процесса, так и на ранних стадиях саркоидоза органов дыхания. Классические рентгенологические проявления саркоидоза — увеличение лимфатических узлов грудной полости, наличие распространенных интерстициальных и очаговых изменений различного диаметра, которые имеют низкую специфичность. Кроме того, при саркоидозе могут встречаться локальные затенения, однако такие изменения считаются атипичными. Фиброзные и буллезно-дистрофические изменения являются поздними признаками саркоидоза, и их специфичность также представляется невысокой [38–40].

Морфологическая верификация диагноза, как говорилось ранее, является «золотым стандартом» в диагностике диссеминированных поражений легочной ткани. В то же время согласно рекомендациям ВОЗ для подтверждения диагноза туберкулеза недостаточно выявления морфологических признаков специфического воспаления, а требуется выделение культуры

возбудителя с оценкой чувствительности к противотуберкулезным препаратам. При этом по последним данным ВОЗ (2011) молекулярно-генетические методы позволяют верифицировать диагноз туберкулеза, что происходит только в 58% случаев.

Среди обязательных методов обследования пациентов с диссеминированными процессами в течение многих лет прочное место занимала проба Манту с 2 ТЕ, что объясняется ее дешевизной, относительной простотой и широким распространением. Однако в настоящее время доказали свою высокую информативность новые методы иммунологической диагностики (диаскинтест, квантифероновый тест и Т-СПОТ), которые имеют схожую с морфологическим методом диагностики (89–92% против 86%) диагностическую значимость и могут существенно повысить эффективность диагностического алгоритма до 90%. Однако возможность получения положительных результатов в определенном проценте случаев у больных саркоидозом требует дальнейшего изучения и рассмотрения гипотезы о значении микобактерий туберкулеза в развитии саркоидоза, в том числе в качестве триггерного фактора.

Таким образом, проведение дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных методов исследования, до настоящего времени представляет трудности. Необходимость проведения всего спектра исследований с целью исключения туберкулезной инфекции, а в дальнейшем подтверждения саркоидоза по-прежнему требует применения хирургических и инвазивных методов для получения морфологической верификации диагноза, который не является однозначным и оставляет вопросы для дальнейшего изучения. Саркоидоз остается одним из загадочных заболеваний с различными проявлениями и неизвестной этиологией, требующим дальнейшего изучения.

## Список литературы

1. Cornejo C.M., Haun P., English J. 3<sup>rd</sup>, Rosenbach M. Immune checkpoint inhibitors and the development of granulomatous reactions // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018. pii: S0190-9622(18)32355-7 (in press).
2. Nachiappan A.C., Rahbar K., Shi X. et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management // *Radiographics.* 2017. Vol. 37, N 1. P. 52–72.
3. Alsowey A.M., Amin M.I., Said A.M. The Predictive Value of Multi-detector High Resolution Computed Tomography in Evaluation of Suspected Sputum Smear Negative Active Pulmonary Tuberculosis in Egyptian Zagazig University Hospital Patients // *Pol. J. Radiol.* 2017. Vol. 15, N 82. P. 808–816.
4. Disayabutr S., Pattanaprichakul P., Ruangchira-Urai R. A case series of sarcoidosis with pulmonary involvement: various clinical and radiographic manifestations // *J. Med. Assoc. Thai.* 2013. Vol. 96, N 8. P. 888–897.
5. Bingoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J. et al. Sarcoidosis and autoimmunity: from genetic background to environmental factors // *IMAJ.* 2016. Vol. 18. P. 197–202.
6. Цинзерлинг А.В., Карев В.Е., Аветисян А.О. К вопросу об этиологии макрофагальных гранулем в органах дыхания и лимфатических узлах: наблюдения из практики // *Журнал инфектологии.* 2013. № 3. С. 67–70. Tsinzerling A.V., Karev V.E., Avetisian A.O. K voprosu ob ehtiologii makrofagal'nyh granulem v organah dyhaniya i limfaticeskikh uzlah: nablyudeniya iz praktiki // *Zhurnal infektologii.* 2013. N 3. S. 67–70.
7. Зинченко Ю.С., Ариэль Б.М., Степаненко Т.А., Волчков В.А. Генерализованный саркоидоз с вовлечением сосудов и ANCA-ассоциированный васкулит как нозология: к вопросу дифференциальной диагностики (описание клинического

- случая) // Медицинский альянс. 2017. № 3. С. 78–83. *Zinchenko Yu.S., Ariel B.M., Stepanenko T.A., Volchkov V.A.* Generalizovannyj sarkoidoz s вовлечением сосудов i ANCA-associirovannyj vaskulit kak nozologiya: k voprosu differencial'noj diagnostiki (opisanie klinicheskogo sluchaya) // Meditsinskii al'yans. 2017. N 3. S. 78–83.
8. *Shoenfeld Y., Agmon-Levin N.* ASIA — Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants // *Journal of Autoimmunity*. 2011. Vol. 36, N 1. P. 4–8.
  9. *Karpathiou G., Batistatou A., Boglou P. et al.* Necrotizing sarcoid granulomatosis: A distinctive form of pulmonary granulomatous disease // *Clin. Respir. J.* 2018. Vol. 12, N 4. P. 1313–1319.
  10. *Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и др.* Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания // *Журнал инфектологии*. 2015. Т. 7, № 2. С. 98–104. *Belokurov M.A., Starshinova A.A., Zhuravlev V.Yu. i dr.* Vozmozhnosti immunologicheskikh metodov v differencial'noj diagnostike sarkoidoza i tuberkuleza organov dyhaniya // *Zhurnal infekologii*. 2015. Т. 7, N 2. S. 98–104.
  11. *Bialek E.J., Jakubowski W.* Mistakes in ultrasound diagnosis of superficial lymph node // *J. Ultrason.* 2017. Vol. 17, N 68. P. 59–65.
  12. *Chanda D., Otoupalova E., Smith S.R. et al.* Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis // *Mol. Aspects. Med.* 2018. Aug 18. pii: S0098-2997(18)30071-2 (in press).
  13. *Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J. et al.* Sarcoidosis and Autoimmunity: From Genetic Background to Environmental Factors // *IMAJ*. 2016. Vol. 18. P. 197–202.
  14. *Цинзерлинг В.А.* Проблемы морфологической диагностики туберкулеза // *Арх. патологии*. 2015. № 3. С. 3–9. *Tsinzerling V.A.* Problemy morfologicheskoy diagnostiki tuberkuleza // *Arkh. patologii*. 2015. N 3. S. 3–9.
  15. *Yatsynovich Y., Valencia D., Petrov M. et al.* Updates on the Role of Imaging in Cardiac Sarcoidosis // *Curr. Treat Options // Cardiovasc. Med.* 2018. Vol. 20, N 9. P. 74.
  16. *Цинзерлинг В.А.* Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы // *Арх. патологии*. 2014. № 1. С. 3–9. *Tsinzerling V.A.* SHkola infekcionnoj patologii A.V. Cinzerlinga: dostizheniya i perspektivy // *Arkh. patologii*. 2014. N 1. S. 3–9.
  17. *Белокуров М.А., Чернохаева И.В., Цинзерлинг В.А. и др.* Случай дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких // *Медицинский альянс*. 2015. № 4. С. 99–109. *Belokurov M.A., Chernokhaeva I.V., Tsinzerling V.A. i dr.* Sluchaj differencial'noj diagnostiki tuberkuleza s drugimi zabolevaniyami legkih // *Meditsinskii al'yans*. 2015. N 4. S. 99–109.
  18. *James W.E., Vaughan R.* Treatment of sarcoidosis: grading the evidence // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 11, N 7. P. 677–687.
  19. *Birnbaum A.D., French D.D., Mirsaedi M., Wehrli S.* Sarcoidosis in the national veteran population: association of ocular inflammation and mortality // *Ophthalmology*. 2015. Vol. 122. P. 934–938.
  20. *Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А.* Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95, № 5. С. 7–16. *Vasil'eva I.A., Belilovskii E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A.* Global'nye otchety Vsemirnoj organizacii zdavoohraneniya po tuberkulezu: formirovanie i interpretaciya // *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017. Т. 95, N 5. S. 7–16.
  21. *Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В. и др.* Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей // *Туберкулез и болезни легких*. 2014. № 11. С. 23–29. *Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Korneva N.V. i dr.* Sovremennye vozmozhnosti v diagnostike tuberkuleza vnutrigrudnykh limfaticeskikh uzlov u detej // *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014. N 11. S. 23–29.
  22. *Ершов Г.А., Чурилов Л.П.* О возможной аутоиммунной природе саркоидоза: какие аутоантигены вовлечены и почему? // *Клиническая патофизиология*. 2017. № 3. С. 77–82. *Ershov G.A., Churilov L.P.* O vozmozhnoi autoimmunnoj prirode sarkoidoza: kakie autoantigeny вовлечены i почему? // *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2017. N 3. S. 77–82.
  23. *Kudryavtsev I.* Peripheral blood memory TH17 subsets in patients with chronic and acute sarcoidosis // *International Congress of Autoimmunity*. Lisbon, 2018. Auto1-0367.42.
  24. *Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I. et al.* A Comparison of Intradermal Test with Recombinant Tuberculosis Allergen (Diaskintest) with Other Immunologic Tests in the Diagnosis of Tuberculosis Infection // *Int. J. of Mycobacteriology*. 2018. N 7 (1). P. 32–39.
  25. *Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э. и др.* Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95, № 5. С. 46–52. *Starshinova A.A., Anan'yev S.M., Ovchinnikova Yu.E. i dr.* Rezul'taty primeniya immunologicheskikh testov novogo pokoleniya u detej v usloviyah massovoj vakcinacii protiv tuberkuleza // *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017. Т. 95, N 5. S. 46–52.
  26. *Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В. и др.* Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Журнал инфектологии*. 2015. Т. 7, № 3. С. 126–131. *Starshinova A.A., Panteleyev A.M., Vasil'yeva Ye.V. i dr.* Primenenie sovremennykh immunologicheskikh metodov v diagnostike tuberkuleza u pacientov s VICH-infekciej // *Zhurnal Infekologii*. 2015. Т. 7, N 3. S. 126–131.
  27. *Takayama K., Harimoto K., Sato T. et al.* Age-related differences in the clinical features of ocular sarcoidosis // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 8. P. 0202585 (in press).
  28. *Abughanimeh O., Qasrawi A., Abu Ghanimeh M.* Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Complicating Systemic Sarcoidosis // *Cureus*. 2018. Vol. 10, N 6. P. 2838 (in press).
  29. *Pathmanathan I., Pasipamire M., Pals S. et al.* High uptake of antiretroviral therapy among HIV-positive TB patients receiving co-located services in Swaziland // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 5. P. e0196831.
  30. *Malakooti S.K., Simon L.V.* A Sarcoidosis Patient Presents with Adrenal Insufficiency: A Standardized Patient Scenario for Medical Students and Residents // *Cureus*. 2018. Vol. 10, N 6. P. e2833 (in press).
  31. *Zhang H., Xin H., Li X. et al.* A dose-response relationship of smoking with tuberculosis infection: A cross-sectional study among 21008 rural residents in China // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 4. P. e0175183.
  32. *Hinz A., Geue K., Zenger M. et al.* Daytime Sleepiness in Patients Diagnosed with Sarcoidosis Compared with the General Population // *Can. Respir. J.* 2018. Jul. 10. Vol. 2018. P. 6853948 (in press).
  33. *Ke C.C., Lin C.S., Yeh C.C. et al.* Correction: Adverse Outcomes after Non-Chest Surgeries in Patients with Pulmonary Tuberculosis: A Nationwide Study // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 4. P. 0175603.
  34. *Akaike G., Itani M., Shah H. et al.* PET/CT in the Diagnosis and Workup of Sarcoidosis: Focus on Atypical Manifestations // *Radiographics*. 2018. Aug. 17. P. 180053 (in press).
  35. *Jachiet V., Lhote R., Rufat P. et al.* Clinical, imaging, and histological presentations and outcomes of stroke related to sarcoidosis // *J. Neurol.* 2018. Aug 14. (in press).

36. *Matsuura H., Yamaji Y.* Laryngeal tuberculosis: a forgotten disease // QJM. 2017. Vol. 110, N 8. P. 521.
37. *Tomoda Y., Kawaguchi K., Orihashi T., Tanaka K.* Sarcoidosis with primary pulmonary cavitation // QJM. 2018. Vol. 111, N 7. P. 485.
38. *Wang L.N., Wang L., Liu L.M. et al.* Atypical spinal tuberculosis involved noncontiguous multiple segments: Case series report with literature review // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96, N 14. P. e6559.
39. *Bhalla A.S., Das A., Naranje P. et al.* Dilemma of diagnosing thoracic sarcoidosis in tuberculosis endemic regions: An imaging-based approach. Part 1 // Indian J. Radiol Imaging. 2017. Vol. 27, N 4. P. 369–379.
40. *Zhu Y., Wu J., Feng X. et al.* Patient characteristics and perceived health status of individuals with HIV and tuberculosis coinfection in Guangxi, China // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96, N 14. P. 6475.

Поступила в редакцию 04.06.2018 г.

### Сведения об авторах:

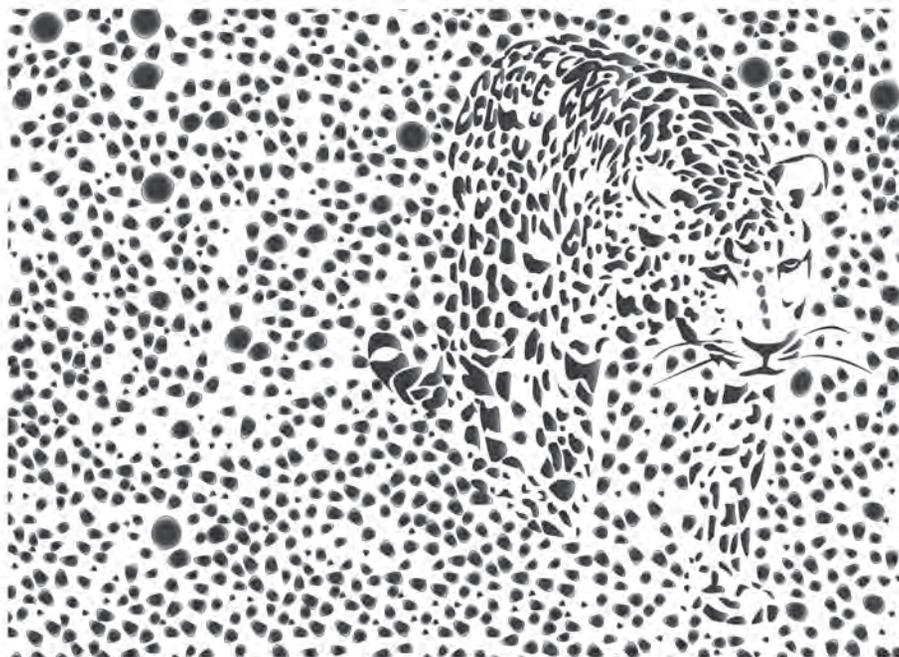
*Белокуров Максим Андреевич* — кандидат медицинских наук, врач-пульмонолог отделения пульмонологии Городской многопрофильной больницы № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: axxx-3d@yandex.ru;

*Басанцова Наталия Юрьевна* — кандидат медицинских наук, врач-невролог, младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; младший научный сотрудник Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: fromrussiawithlove\_nb@mail.ru;

*Зинченко Юлия Сергеевна* — младший научный сотрудник, врач-пульмонолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; младший научный сотрудник Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru;

*Старшинова Анна Андреевна* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9.

## Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

**T-SPOT® TB**

УДК 616-002.5-007

# Оценка результатов выявления микобактерий, полученных различными методами исследования

Э.В. Севастьянова, Е.Е. Ларионова, Т.Г. Смирнова, И.Ю. Андриевская,  
С.Н. Андреевская, Л.Н. Черноусова

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

## Evaluation of the results of Mycobacterium detection, obtained by different studies methods

E. Sevastyanova, E. Larionova, T. Smirnova, I. Andrievskaya,  
S. Andreevskaya, L. Chernousova

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

На большом клиническом материале проведена сравнительная оценка эффективности использования в лабораторной практике различных методов выявления микобактерий. Охарактеризованы достоинства и ограничения для традиционных и современных ускоренных микробиологических и молекулярно-генетических методов диагностики туберкулеза. Сопоставлены результаты исследований, выполненных различными методами, и показано, что в настоящее время для повышения эффективности диагностики туберкулеза существует необходимость в параллельном использовании одновременно комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов.

**Ключевые слова:** туберкулез, микробиологическая диагностика туберкулеза, молекулярно-генетические методы исследования, эффективность выявления микобактерий

### Summary

Much clinical material was used to evaluate the efficiency of using different studies methods for detection of Mycobacterium in laboratory practice. Advantages and restrictions of traditional and modern accelerated microbiological and molecular-genetic methods for tuberculosis diagnosis were characterized. The results of studies performed by different methods were compared and it was shown that a set of microbiological and molecular-genetic methods should be concurrently employed to enhance the efficiency of tuberculosis diagnosis.

**Keywords:** tuberculosis, microbiological tuberculosis diagnosis, molecular-genetic studies, efficiency of *Mycobacterium* detection

### Введение

Внедрение в клиническую практику стандартной модели лабораторного обследования, разработанной с учетом всех необходимых требований, позволит исключить излишнее дублирование анализов в лабораториях и выполнение нецелесообразных ис-

следований, не дающих дополнительной информации лечащему врачу, что существенно сократит производственную нагрузку на лаборатории и тем самым позволит улучшить качество их работы.

К сожалению, в настоящее время ни одна из технологий, применяемых в микробиологической диагностике туберкулеза (микроскопические,

бактериологические и молекулярно-генетические методы исследования), не позволяет дать полную характеристику возбудителя, поэтому возникает необходимость дублирования исследований разными методами. Наиболее дорогостоящим является дублирование исследований на уровне выявления возбудителя в диагностическом материале.

Согласно приказу Минздрава от 29.12.14 № 951 в медицинских организациях фтизиатрического профиля при постановке диагноза «туберкулез» обязательными методами исследования являются люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетическое на наличие маркеров ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ), культуральное — на жидкой и плотной питательных средах [1].

В соответствии с последними международными рекомендациями для диагностики пациентов с подозрением на туберкулез предпочтение должно отдаваться молекулярным диагностическим тестам и посевам на жидких средах [2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует при проведении первичной диагностики туберкулеза заменять традиционное исследование микроскопии мазка быстрыми молекулярными тестами. Последующее микроскопическое исследование мазка мокроты, выполняемое исключительно с целью оценки бактериальной нагрузки и степени контагиозности пациента, рекомендуется проводить только при получении положительного результата быстрого молекулярного теста.

### Цель исследования

Провести сравнительную оценку эффективности и анализ целесообразности применения различных методов исследований для выявления МБТ. Рассмотреть возможность отказаться от использования классических методов микробиологической диагностики туберкулеза, заменив их быстрыми молекулярными тестами, введенными в стандартный алгоритм лабораторных исследований.

### Материалы и методы исследования

Выявление микобактерий из различных видов диагностического материала, полученного от пациентов, обследуемых с целью диагностики и контроля химиотерапии туберкулеза, проводили с использованием следующих методов: люминесцентной микроскопии; культурального на жидкой питательной среде (модифицированная среда Middlebrook 7H9) в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960; полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) («Синтол», Россия); GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, США).

Первичную идентификацию культуры проводили с использованием ID-теста TB Ag MPT64 Rapid (Standard Diagnostics, Корея) и микроскопией препаратов с окраской по Цилю–Нильсену. Видовую идентификацию микобактерий осуществляли с использованием молекулярного метода, основанного на множественной обратной гибридизации с ДНК-зондами GenoType CM/AS (Hain Lifescience, Германия).

### Результаты и их обсуждение

Проведено сравнительное исследование показателей эффективности (доли исследований с положительными результатами среди всех исследований данного вида) различных методов выявления МБТ. Исследование проводили на разных видах диагностических материалов, выделенных от больных туберкулезом или другими заболеваниями органов дыхания, находящихся на лечении в клинике ЦНИИТ.

Первоначально в исследование были включены 2642 больных, которым назначалось микробиологическое исследование для выявления возбудителя туберкулеза из одного образца диагностического материала разными методами одновременно. Таким образом, каждый из испытуемых образцов исследовали комплексно тремя методами: люминесцентная микроскопия, посев на жидкую среду с последующим культивированием в анализаторе BACTEC MGIT 960 и ПЦР-РВ. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

#### Сравнительная эффективность выявления микобактерий из одного образца диагностического материала различными методами исследования

Число обследованных больных		Число больных с положительными результатами выявления микобактерий различными методами					
		люминесцентная микроскопия		BACTEC MGIT 960		ПЦР-РВ	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2642	100	722	27,3	869	32,9	1404	53,1

Из полученных данных (табл. 1) следует, что наиболее высокая эффективность выявления МБТ (53,1%) наблюдалась для метода ПЦР-РВ (разница с другими методами достоверна,  $p < 0,05$ ).

Следует заметить, что в приведенный анализ, кроме больных с верифицированным диагнозом «туберкулез», вошли пациенты с дифференциальными диагнозами и больные с неспецифическими заболеваниями легких, что автоматически увеличило количество отрицательных результатов для всех методов.

Кроме того, в исследование были включены пациенты, обследуемые как с целью диагностики, так и контроля химиотерапии туберкулеза, что также объясняет относительно невысокие показатели выявления микобактерий в целом и не слишком большое преимущество в положительных результатах, полученных культуральным методом, по сравнению с методом микроскопии.

Тем не менее проведенное исследование позволило сделать однозначный вывод о том, что использование молекулярно-генетического метода дает возможность получить достоверно более высокий процент положительных результатов в сравнении с традиционными микробиологическими методами. Кроме того, важным достоинством метода ПЦР-РВ является также быстрота получения результатов.

Однако, несмотря на преимущества, молекулярно-генетические методы, как уже указывалось выше, используют в лабораторной практике для выявления МБТ в тандеме с микроскопическим и культуральным методами исследования, что регламентировано нормативными документами [1, 3]. Вместе с тем сверхнормативная нагрузка негативно сказывается на эффективности и качестве работы лаборатории, в связи с чем необходима оптимизация схемы микробиологического обследования пациентов с целью диагностики и последующего контроля химиотерапии туберкулеза для снижения количества выполняемых анализов.

В этой связи мы провели анализ лабораторных данных, полученных в отделе микробиологии ЦНИИТ, с целью оценить необходимость дублирования исследований по выявлению микобактерий разными методами диагностики, выполняемыми из одного образца диагностического материала.

Для данного анализа были отобраны 2692 образца мокроты, выделенных от больных туберкулезом и поступивших в лабораторию из лечебных подразделений ЦНИИТ. Из каждой порции мокроты выполняли одновременно посев на жидкую среду для культивирования в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960, а также исследование на наличие ДНК МБТ методом ПЦР-РВ. Указанный молекулярно-генетический метод, использующий отечественные тест-системы, широко применяется в РФ и хорошо себя зарекомендовал.

В ходе проводимого исследования для 118 образцов из 2692 (4,4% случаев, что не превышало допустимой нормы) не удалось получить каких-либо достоверных результатов исследования методом посева ввиду контаминации этих посевов посторонней микрофлорой. В то же время для указанных 118 образцов положительные результаты методом ПЦР-РВ были получены в 46 случаях (39%), а отрицательные — в 72 случаях (61%).

Таким образом, метод ПЦР-РВ дал возможность выявить наличие ДНК МБТ и в дальнейшем протестировать лекарственную устойчивость молекулярным методом в образцах, для которых были получены неинтерпретируемые результаты методом ВАСТЕС MGIT 960. Количество таких случаев составило 1,7% общего числа взятых в настоящее исследование образцов.

Далее было установлено, что из 2692 исследованных образцов 35 дали положительные результаты методом ВАСТЕС MGIT 960 при отрицательных результатах, полученных методом ПЦР-РВ, а в ходе дальнейших исследований было выявлено наличие в этих 35 образцах нетуберкулезных микобактерий.

Таким образом, общее число случаев, при которых метод ПЦР-РВ показал отсутствие в материале ДНК МБТ, а использование метода ВАСТЕС MGIT 960 позволило получить и в дальнейшем идентифицировать культуру, определив ее видовую принадлежность к нетуберкулезным микобактериям, составило 1,3%. Отметим, что информация о наличии у больного нетуберкулезных микобактерий чрезвычайно важна для клиницистов при постановке правильного диагноза и назначении схемы лечения.

Для оставшихся 2539 образцов мокроты было проведено сравнение показателей удельного веса возможных сочетаний положительных и отрицательных результатов наличия МБТ, полученных обоими методами. Данные сравнительного изучения результативности методов ВАСТЕС MGIT 960 и ПЦР-РВ представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Сопоставление положительных и отрицательных результатов выявления МБТ из образцов мокроты, выделенных от больных туберкулезом, при использовании методов ВАСТЕС MGIT 960 и ПЦР-РВ**

Результаты	ПЦР-РВ+	ПЦР-РВ-	Всего
ВАСТЕС+	854 (33,7%)	95 (3,7%)	949 (37,4%)
ВАСТЕС-	379 (14,9%)	1211 (47,7%)	1590 (62,6%)
Всего	1233 (48,6%)	1306 (51,4%)	2539 (100%)

Из приведенных в табл. 2 данных следует, что в 2539 образцах положительные результаты выявления МБТ методом посева на жидкие среды в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 были получены для 949 образцов (37,4%), а положительные результаты обнаружения ДНК МБТ методом ПЦР-РВ — для 1233 образцов (48,6%).

При этом были обнаружены расхождения в результатах, полученных разными методами из одного образца. Количество случаев с положительным результатом ПЦР-РВ при отрицательном результате

посева на BACTEC MGIT 960 составило 379 (14,9%), в то время как отрицательный результат ПЦР-РВ при положительном результате посева на BACTEC MGIT 960 наблюдался в 95 случаях (3,7%).

Отметим, что в данном эксперименте расчетное значение чувствительности метода ПЦР-РВ по отношению к методу BACTEC MGIT 960, являющемуся «золотым стандартом» диагностики для выявления МБТ, составило 90%.

Далее мы оценили чувствительность (по отношению к методу BACTEC MGIT 960) еще одного ускоренного метода молекулярно-генетической диагностики, а именно: картриджной технологии, выполняемой с помощью набора реагентов Xpert MTB/RIF на анализаторе GeneXpert. Указанный метод одобрен и рекомендован к использованию Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), как обладающий хорошими диагностическими характеристиками и позволяющий получать своевременные и достоверные данные для клинического и эпидемиологического использования.

Результаты проведенного в ЦНИИТ сравнительного исследования методов Xpert MTB/RIF и BACTEC MGIT 960 представлены в табл. 3. Анализ результатов позволяет сделать вывод о том, что при использовании метода Xpert MTB/RIF также имели место расхождения в результатах с методом BACTEC MGIT 960 (табл. 3). В данном опыте чувствительность метода Xpert MTB/RIF относительно метода BACTEC MGIT 960 составила 91,7%, что согласуется с данными литературы [2, 4].

Таблица 3

#### Сопоставление положительных и отрицательных результатов обнаружения МБТ методами BACTEC MGIT 960 и GeneXpert MTB/RIF

Результаты	Xpert MTB/RIF+	Xpert MTB/RIF-	Всего
BACTEC +	66 (34,4%)	6 (3,1%)	72 (37,5%)
BACTEC-	19 (9,9%)	101 (52,6%)	120 (62,5%)
Всего	85 (44,3%)	107 (55,7%)	192 (100%)

Кроме того, представлялось интересным провести сравнение между собой двух различных молекулярно-генетических методов исследования (метода ПЦР-РВ и метода GeneXpert MTB/RIF) и оценить степень расхождения получаемых с их помощью результатов по обнаружению в диагностическом материале ДНК МБТ.

Результаты данного исследования представлены в табл. 4. Анализ полученных данных показал, что изучаемые молекулярно-генетические методы не позволили получить 100% совпадения результатов обнаружения ДНК МБТ. Вместе с тем было отмечено, что метод ПЦР-РВ обладает несколько более высокой чув-

ствительностью по сравнению с методом GeneXpert MTB/RIF (табл. 4).

Таблица 4

#### Сопоставление показателей выявления ДНК МБТ различными молекулярно-генетическими методами исследования

Результаты	Xpert MTB/RIF+	Xpert MTB/RIF-	Всего
ПЦР-РВ+	127 (34,6%)	23 (6,3%)	150 (40,9%)
ПЦР-РВ-	6 (1,6%)	211 (57,5%)	217 (59,1%)
Всего	133 (36,2%)	234 (63,8%)	367 (100%)

Сопоставление и анализ результатов использования культурального и молекулярно-генетических методов позволяют сделать вывод о том, что эти методы являются взаимодополняющими, и для получения максимально достоверных и информативных результатов наличия микобактерий в диагностическом материале необходимо использовать различные методы исследования в комплексе. Ускоренные молекулярно-генетические методы, обязательные к применению, как обеспечивающие высокую эффективность и быстроту получения результатов, должны быть, тем не менее, параллельно продублированы классическими микробиологическими методами диагностики туберкулеза.

Известно, что метод посева на жидкие среды с использованием автоматического микробиологического анализатора BACTEC MGIT 960 не только обладает высокой диагностической чувствительностью, но и позволяет получить культуру, которую в дальнейшем подвергают идентификации, что дает возможность выявлять наличие в образце как МБТ, так и нетуберкулезных микобактерий.

Следует отметить, что преимуществом культурального метода с применением автоматизированной системы является высокая эффективность стандартизованных на уровне сертифицированных по ISO 9001 производств реагентов и сред, а также использование заданных протоколов исследований. В то же время основное преимущество молекулярно-генетических методов выделения ДНК МБТ и определения мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, состоит в том, что эти методы являются быстрыми, позволяя получить результаты в очень короткий временной период. Минимизация ручного труда, имеющая место при использовании как автоматизированных бактериологических анализаторов, так и современных молекулярно-генетических методов, снижает вероятность ошибок оператора при выполнении исследований указанными методами.

Таким образом, проведенный нами анализ лабораторных данных выявил значительные и неоспоримые

преимущества современных диагностических методов (бактериологический автоматизированный метод с применением жидких питательных сред и анализатора BACTEC MGIT 960, молекулярно-генетический метод ПЦР-РВ) по сравнению с традиционным методом микроскопии. Однако метод микроскопии, обладающий относительно невысокой чувствительностью, также продолжает сохранять свою актуальность, так как позволяет быстро и с минимальными финансовыми затратами выявлять наиболее эпидемически значимых больных туберкулезом с массивным бактериовыделением.

Необходимость дублирования молекулярно-генетических исследований методом микроскопии связана с тем, что, хотя методы микроскопии и являются, как известно, наименее чувствительными, однако отечественная законодательная база, определяющая классификацию пациентов и наличие бактериовыделения, основывается именно на результатах этого исследования. Несмотря на то, что молекулярно-генетические методы имеют значительно более высокую чувствительность, чем метод микроскопии, по их результатам клиницисты не могут судить о заразности больного и обосновывать диагноз, который ставится на основании комплекса исследований. От того каким именно методом выявлены МБТ, зависит и диагноз, и лечение, и контроль лечения. Для эпидемиологов и врачей очень важно знать, насколько больной туберкулезом опасен для окружающих, и такое понятие, как бактериовыделение, выявленное микроскопически и/или посевом, определяется соответствующими методами.

Кроме того, метод микроскопии может помочь заподозрить наличие у пациента нетуберкулезных микобактерий в тех случаях, когда молекулярно-генетический метод показал отсутствие в образце ДНК МБТ, а в мазке были выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ).

В связи с вышеизложенным, на наш взгляд, не рекомендуется исключать микроскопическое исследование на наличие КУМ из схемы обследования, проводимого в специализированных противотуберкулезных учреждениях с целью диагностики и контроля химиотерапии туберкулеза.

Что касается первичного обследования лиц с подозрением на туберкулез по месту жительства, то в настоящее время во всех клинико-диагностических лабораториях (КДЛ) учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) для выявления КУМ используется метод микроскопии по Цилю–Нильсену. В соответствии с рекомендациями ВОЗ он может быть заменен на современный молекулярно-генетический метод Xpert MTB/RIF, к существенным достоинствам которого можно отнести простоту проведения исследования и отсутствие строгих требований к зониро-

ванию рабочих помещений, в связи с чем этот метод (в отличие от метода ПЦР-РВ) не требует развертывания полноценной ПЦР-лаборатории и может использоваться не только в специализированных лабораториях противотуберкулезных учреждений, но и в КДЛ учреждений ПМСП.

Однако следует иметь в виду, что расходные материалы для метода Xpert MTB/RIF являются дорогостоящими, а кроме того, использование в КДЛ только лишь данного метода не позволит заподозрить у пациента наличия нетуберкулезных микобактерий и, соответственно, такого заболевания, как микобактериоз. В настоящее время приказ МЗ РФ регламентирует, что в непрофильных медицинских организациях обязательным диагностическим исследованием при подозрении на туберкулез является микроскопическое исследование трех проб мокроты на наличие КУМ методами Циля–Нильсена или люминесцентным, а при получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты проводится молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК МБТ [1].

## Заключение

Суммируя результаты проведенных исследований, отметим, что сочетанное использование в алгоритмах и схемах обследования комплекса различных диагностических методов, неизбежно дублирующих друг друга, является в настоящее время вынужденной необходимостью, позволяющей получить максимально точные, достоверные и всеобъемлющие результаты, характеризующие возбудитель туберкулеза.

«Золотым стандартом», обеспечивающим высокую диагностическую чувствительность выявления микобактерий, является метод посева на жидкие среды с последующим культивированием в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960.

Вместе с тем преимуществами молекулярно-генетических методов выявления ДНК МБТ являются высокая эффективность и быстрота получения результатов. Положительный результат молекулярно-генетических исследований при наличии минимальных признаков активности туберкулезного процесса позволяет, значительно сокращая время диагностического процесса, быстро приступить к лечению активного туберкулеза, имея при этом определенные данные и о лекарственной устойчивости МБТ.

В то же время положительный результат микроскопического исследования позволяет судить о наличии бактериовыделения и характеризует степень инфекционности пациента, а при отрицательном результате молекулярного теста позволяет предположить присутствие нетуберкулезных микобактерий.

Таким образом, сопоставляя и анализируя результаты исследований, выполненных различными методами, можно сделать заключение о том, что в настоящее время для повышения эффективности диа-

гностики туберкулеза необходимо параллельное использование одновременно комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов.

## Список литературы

1. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: приказ МЗ РФ от 29.12.14 № 951. М., 2014. Ob utverzhdenii metodicheskikh rekomendacij po sovershenstvovaniyu diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dyhaniya: prikaz MZ RF ot 29.12.14 N 951. Moscow, 2014.
2. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов // Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. 2017. 29 с. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/336118/ELI-TB-Laboratory\\_diag\\_algorithm\\_RUS.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/336118/ELI-TB-Laboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1). Algoritm laboratornoj diagnostiki i monitoringa lecheniya tuberkuleza legkih i tuberkuleza s lekarstvennoj ustojchivost'yu na osnove primeneniya sovremennyh bystryh molekulyarnyh metodov //
3. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. РОФ. М., 2015. 35 с. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po organizacii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza. ROF. Moscow, 2015. 35 s.
4. Севастьянова Э.В., Пузанов В.А., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Оценка комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования для диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 1. С. 35–40. Sevastyanova E.V., Puzanov V.A., Smirnova T.G., Larionova E.E., Chernousova L.N. Ocenka kompleksa mikrobiologicheskikh i molekulyarno-geneticheskikh metodov issledovaniya dlya diagnostiki tuberkuleza // Tuberkulez i bolezni legkih. 2015. N 1. S. 35–40.

Поступила в редакцию 14.06.2018 г.

## Сведения об авторах:

*Севастьянова Элина Викторовна* — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела микробиологии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; e-mail: [elinasev@yandex.ru](mailto:elinasev@yandex.ru);

*Ларионова Елена Евгеньевна* — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией микробиологической диагностики туберкулеза Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; e-mail: [larionova\\_ena@mail.ru](mailto:larionova_ena@mail.ru);

*Смирнова Татьяна Геннадьевна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; e-mail: [s\\_tatka@mail.ru](mailto:s_tatka@mail.ru);

*Андреевская Ирина Юрьевна* — младший научный сотрудник отдела микробиологии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; e-mail: [andrievskaya.iri@mail.ru](mailto:andrievskaya.iri@mail.ru);

*Андреевская Софья Николаевна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; e-mail: [andsofia@mail.ru](mailto:andsofia@mail.ru);

*Черноусова Лариса Николаевна* — доктор биологических наук, профессор, заведующая отделом микробиологии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; e-mail: [Ichernousova@mail.ru](mailto:Ichernousova@mail.ru).

УДК [616.24-036.12-002.1]-079.4

# Дифференциальная диагностика пневмонических инфильтратов у больных с хронической обструктивной болезнью легких

**О.В. Лукина, В.П. Золотницкая**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова

## Differential diagnosis of pneumonic infiltrates in patients with chronic obstructive pulmonary diseases

**O. Lukina, V. Zolotnickaya**

Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© О.В. Лукина, В.П. Золотницкая, 2018 г.

### Резюме

Больные с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) подвергаются большему риску возникновения пневмонии и других инфекций респираторного характера, чем в среднем по популяции, при этом они характеризуются тяжелым течением и развитием дыхательной недостаточности. Дифференциальная диагностика пневмонических инфильтратов сложна, так как они могут иметь разную этиологию. Цель работы: оценить возможности лучевых методов в дифференциальной диагностике пневмонических инфильтратов у больных с ХОБЛ. Проанализированы результаты комплексного клиничко-рентгенорадиологического исследования пациентов с преимущественно эмфизематозным типом ХОБЛ: 55 пациентов, группа В, степень GOLD II и 78 больных с ХОБЛ, группа D, степень GOLD III и IV (GOLD, 2017 г.) в стадии обострения. У всех больных при выполнении компьютерно-томографического исследования были выявлены пневмонические инфильтраты разной протяженности и рентгенологические признаки повышения воздушности легочной ткани, характерные для различных форм эмфизематозной перестройки. Кроме этого, у 46 пациентов (34,6%) определялись дисковидные ателектазы, у 23 пациентов (17,3%) — свободная жидкость в плевральной полости, у 16

(12%) — тромбоэмболия ветвей легочной артерии и у 7 (5,3%) — высокое стояние купола диафрагмы. При дифференциальной диагностике инфильтративных изменений у больных с пневмонией следует учитывать плотностные характеристики инфильтрата при контрастном усилении, локализацию, особенности кровообращения (гипер- и гипоперфузия). Выполнение ангиографического исследования способствовало выявлению тромботических масс в просветах легочных артерий крупного и среднего калибра, выявляло косвенные признаки ТЭЛА мелких ветвей, способствовало выявлению неопластических процессов, а также воспалительных изменений в легочной ткани, определению распространенности процессов и выявлению факторов, влиявших на прогноз заболевания. При неоднозначной трактовке дисковидных ателектазов, аваскулярных участков и зон пневмонической инфильтрации легочной ткани при МСКТ необходимо выполнение ОФЭКТ или совмещенного ОФЭКТ-КТ исследования.

**Ключевые слова:** пневмония, инфаркт-пневмония, МСКТ-ангиография, ОФЭКТ, ХОБЛ

### Summary

Patients with COPD are at greater risk of pneumonia and many other respiratory infections than healthy

population, and pneumonias are characterized by severe course and development of respiratory failure. Differential diagnosis of pneumonic infiltrates is complicated, because of etiology. Purpose: to evaluate the possibilities of radiologic methods in the differential diagnosis of pneumonic infiltrates in patients with COPD. The results of a comprehensive clinical and radiologic examination of patients with predominantly emphysematous type of COPD were analyzed during exacerbation: 55 patients, group B, GOLD II and 78 patients with COPD, group D, GOLD III and IV (GOLD, 2017). CT-examination in all patients we founded out regions of consolidation of different sizes and x-ray signs of increased pneumatization of the pulmonary tissue, because of emphysema. In addition, in 92 patients (69.2%) we detected discoid atelectasis, free fluid in the pleural cavity was revealed in 23 patients (17.3%), extension of the pulmonary artery in 16 patients (12%) and high standing dome of the diaphragm was founded out

in 7 patients (5.3 percent). Conclusions: the differential radiologic diagnosis of infiltrative changes in pneumonia should include assessment of the density of inflammatory infiltration, its location, features of blood circulation (hyper- and hypoperfusion). The angiographic study helped to identify thrombotic masses in the lumen of pulmonary arteries of large and medium caliber, revealed indirect signs of pulmonary embolism of small branches, helped to identify neoplastic processes, as well as inflammatory changes in the pulmonary tissue, and to determine factors influencing the prognosis of the disease. In case of ambiguous interpretation of disc-shaped atelectasis, avascular areas and areas of pneumonic infiltration of pulmonary tissue in MSCT, it is necessary to perform SPECT or combined SPECT-CT studies.

**Keywords:** pneumonia, infarction-pneumonia, CT-angiography, SPECT, COPD

## Введение

Пневмония остается одним из основных факторов, влияющих на прогноз жизни и трудоспособности больного с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), так как оба эти заболевания взаимодействуют по принципу «замкнутого круга», где одно влияет на другое, что способствует более тяжелому характеру симптомов у пациента, увеличению риска появления опасных для здоровья и жизни осложнений. ХОБЛ и пневмония являются частыми и распространенными факторами риска дыхательной недостаточности, а когда они находятся в совокупности — это гораздо серьезней. У больных с ХОБЛ с увеличением тяжести течения заболевания и возраста пациента и, особенно, при нарастании гипоксемии достоверно увеличивается смертность [1–6].

Диагностика и ведение больных с ХОБЛ и пневмонией в подавляющем большинстве случаев продолжает оставаться уделом врача-терапевта. Между тем в более поздней стадии ХОБЛ сложно дифференцировать обострение этого заболевания от пневмонии, так как симптоматика достаточно сходна: кашель, одышка, выделение мокроты, хрипы, затруднение дыхания. При пневмонии чаще возникают озноб и дрожь, появляются боли в области грудной клетки во время кашля или дыхания, изменяется цвет мокроты, которая может быть зеленой, коричневой, ржавой или с примесью крови. Кроме этого, у больного может быть высокая температура, появляется невозможность говорить при нехватке воздуха и не возникает облегчение после приема лекарственных средств при ХОБЛ.

Назначение и последующее выполнение рентгенологического исследования органов грудной полости необходимо для своевременного выявления воспаления легких и лечения этого грозного заболевания. Однако анализ качества ведения больных свидетельствует о недостаточном использовании данного метода исследования перед назначением антибактериальной терапии, так как перед началом лечения больного оно проводится лишь у 20% больных [7]. При этом лучевая диагностика пневмонии необходима для своевременного выявления воспаления легких и лечения этого грозного заболевания. Рентгенологический метод является ведущим в диагностике пневмонии, однако интерстициальные и мелкоочаговые изменения не всегда выявляются на обычных рентгенограммах. Ошибки в диагностике пневмоний достигают 30%, диагноз пневмонии в первые три дня ставится в 35% случаев, а у наблюдавшихся в поликлинике больных с ХОБЛ пневмония не была распознана в 82,1% случаев, причем среди субъективных причин гипо- и гипердиагностики пневмоний 25% приходилось на неправильную трактовку данных рентгенологического исследования легких [8]. Основными дифференциально-диагностическими проблемами в трактовке выявляемых пневмонических инфильтратов у больных с ХОБЛ являются тромбоэмболия легочной артерии с развитием инфаркт-пневмонии, опухоли легких, туберкулез и пневмониты неинфекционной природы. Особую настороженность вызывает присоединение к тяжелой хронической обструктивной болезни легких тромбоэмболии легочной артерии, инфаркт-пневмонии, что существенно ухудшает прогноз течения заболевания

и требует своевременной диагностики лучевыми методами исследования [9]. Диагностика тромбоэмболии легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения значительно затруднена уже имеющимися изменениями в легочной ткани, уменьшением протяженности капиллярного русла и его ремоделированием.

Компьютерная томография имеет несомненные преимущества перед обычной рентгенографией, особенно при выполнении с применением высококоразрешающей и ангиографической методик, позволяя выявлять участки легочной ткани с незначительным снижением пневматизации очагового, узелкового и инфильтративного характера, а также выявлять нарушения в сосудистом русле легких. Кроме этого, компьютерная томография позволяет оценивать состояние легочной ткани, перекрываемой значительным плевральным выпотом и массивными плевральными наслоениями, лучше выявляются участки буллезной эмфиземы [7]. Поскольку одним из диагностических критериев пневмонии является наличие легочной инфильтрации, выявляемой с помощью лучевой диагностики, то данный метод исследования больного приобретает чрезвычайно важную роль. Однако в настоящее время возник разрыв между достижениями науки, стремительным развитием диагностических технологий и использованием научных знаний и технологических возможностей в клинической практике.

### Цель работы

Оценить возможности лучевых методов в дифференциальной диагностике пневмонических инфильтратов у больных с ХОБЛ.

### Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты комплексного клиничко-рентгенорадиологического исследования 55 пациентов с преимущественно эмфизематозным типом ХОБЛ, группа В, степень GOLD II (среднетяжелого течения), средний возраст  $56,3 \pm 4,2$  года; и 78 больных с ХОБЛ преимущественно эмфизематозного типа, группа D, степень GOLD III и IV (тяжелого и крайне тяжелого течения) (GOLD, 2017 г.). Среди обследованных больных с ХОБЛ преобладали мужчины (90,6%). Комплексное лучевое исследование включало стандартное рентгенологическое исследование органов грудной полости, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с применением высококоразрешающей и ангиографической методик, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), а также гибридную технологию — совмещение ОФЭКТ и КТ. Оценивались

показатели вентиляционной функции легких, ЭхоКГ сердца, систолического давления в легочной артерии и результаты лабораторного теста — D-димер (маркера активации гемокоагуляционных способностей крови). Учитывали показатели провоспалительных цитокинов (ИЛ-17, MCP-1) и молекулы адгезии sVCAM-1.

Статистическую обработку исследования проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Характеристики обследованных групп были проанализированы методами относительной статистики и представлены как выборочное среднее (M), стандартное отклонение (m). Для сравнения частот выявляемых непараметрических изменений применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона, также использовался двусторонний точный тест Фишера. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Все обследованные пациенты поступали первично в клиники университета в момент обострения основного заболевания с жалобами на одышку, кашель, снижение толерантности к физической нагрузке, лихорадку разной степени выраженности. Лучевые методы диагностики применялись строго по показаниям и по назначению лечащего врача; также больными или их законными представителями подписывалось информированное согласие на проведение исследования.

Среди всех обследованных больных выполнение компьютерно-томографической ангиографии было невозможно у 27 пациентов, при этом указания на аллергические реакции в анамнезе имелись в 12 случаях (44,4%), почечная недостаточность II стадии диагностирована у 10 (37%) больных, отказ пациента или его законного представителя от исследования имел место у 5 человек (18,6%).

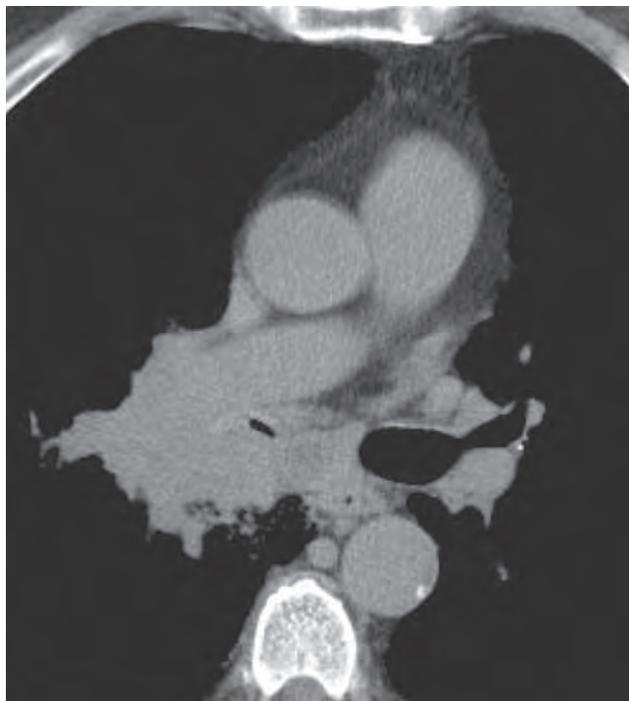
В клинической картине обследованных пациентов превалировали кашель (100%), сухой или с мокротой, и одышка (100%), однако эти симптомы характерны для хронической обструктивной болезни легких и не являются специфичными. Наличие крови в мокроте отмечали 36 больных (27,1%). Болевой синдром определялся у 70 обследованных (52,6%), при этом большинство пациентов жаловались на давящие боли за грудиной, не связанные с актом дыхания. Гипертермия отмечалась у 109 (81,9%) больных. Положительный тест на D-димер выявлен у 94 больных (70,7% обследованных). Признаки нагрузки на правые камеры сердца выявлены у 82 (61,6%) обследованных.

Неспецифичность полученных при клиническом исследовании результатов требовала применения методов лучевой диагностики для верификации диагноза.

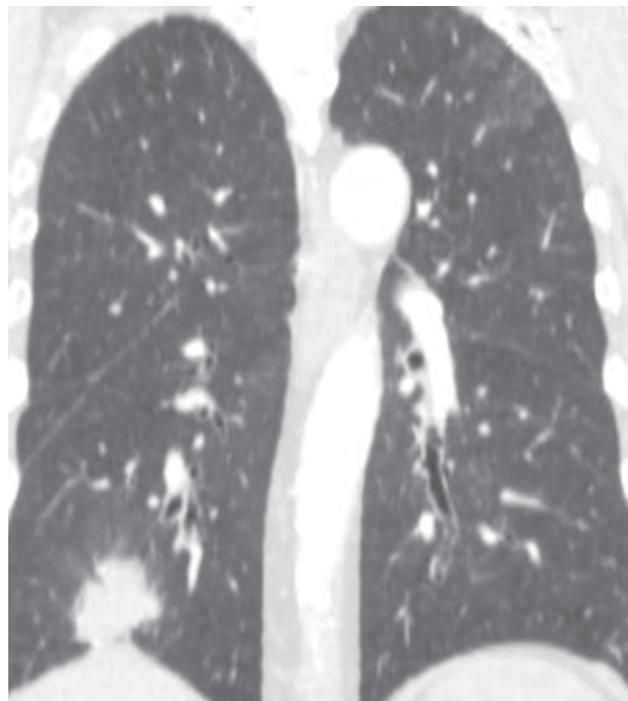
## Результаты и их обсуждение

У всех больных при выполнении рентгенологического исследования в двух проекциях были выявлены пневмонические инфильтраты разной протяженности и рентгенологические признаки повышения воздушности легочной ткани, характерные для различных

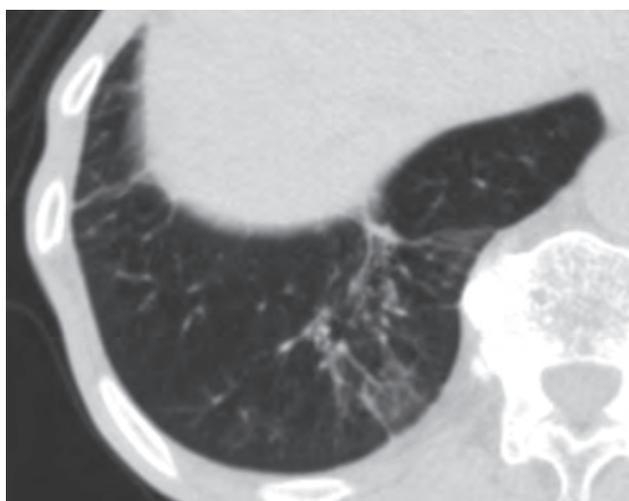
форм эмфизематозной перестройки. Кроме этого, у 92 больных (69,2%) выявлялись области обеднения легочного рисунка, у 46 пациентов (34,6%) дисковидные ателектазы, свободная жидкость в плевральной полости у 23 пациентов (17,3%), расширение и обрыв тени легочной артерии у 16 пациентов (12%) и высокое стояние купола диафрагмы у 7 пациентов (5,3%).



а



б



в



г

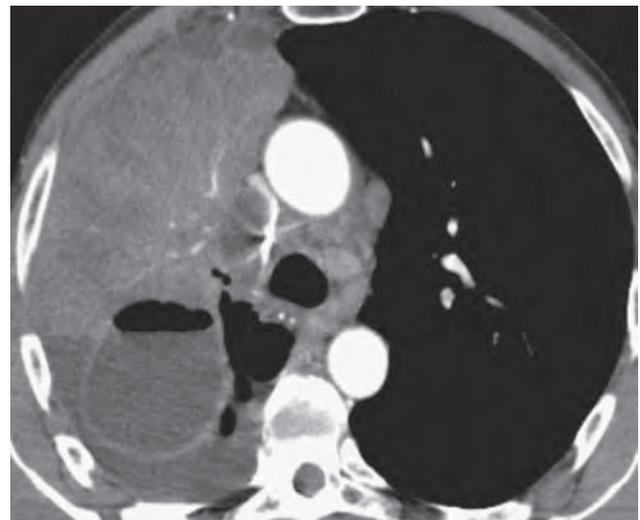
**Рис. 1.** Коморбидные заболевания легких, выявленные у больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения: а — центральное образование бронха нижней доли правого легкого; б — периферическое образование нижней доли правого легкого у больного; в — неоднородная за счет воздушных бронхограмм пневмоническая инфильтрация с нечеткими конурами, слабой интенсивности в нижней доле правого легкого; г — рентгенологический синдром «дерева в почках» с участками перибронхиальной инфильтрации в средней доле правого легкого, являющийся проявлением текущего бронхита

Дифференциальная диагностика инфильтративных изменений в легочной ткани была затруднена за счет эмфизематозной перестройки, булл, бронхоэктазов, что позволило предположить наличие инфаркт-пневмоний по результатам компьютерной томографии без ангиографической методики у 21 пациента (15,7%). Также при нативном исследовании паренхимы легких были выявлены признаки коморбидных заболеваний: округлые образования с нечеткими, неровными контурами, неоднородные по плотностным показателям — признаки периферических новообразований — определялись у 14 обследованных (10,5%). Новообразования крупных бронхов (1–4 порядков), различные по протяженности, визуализировались у 17 (12,7%) обследованных, центральные новообразования — у 13 пациентов (9,8%). Признаки текущего бронхоолита были выявлены у 19 пациентов (14,3%) (рис. 1). Однако у большинства пациентов постановка окончательного диагноза требовала проведения компьютерной томографии с применением ангиографической методики, а также мультимодальных методов лучевой диагностики.

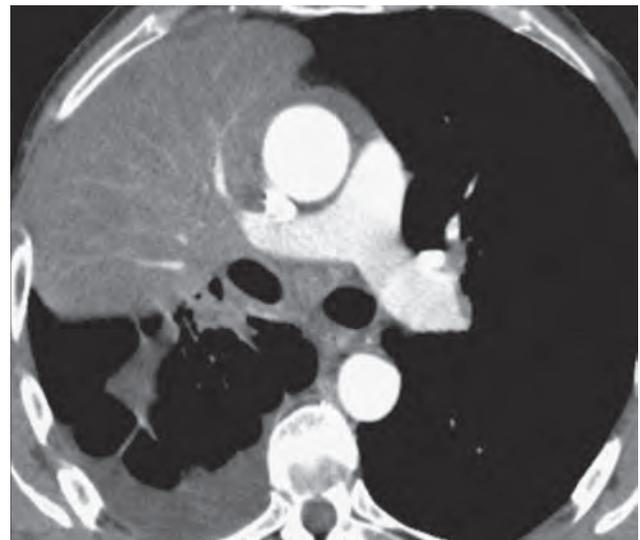
Возможности МСКТ-ангиографии в дифференциальной диагностике инфильтративных изменений в легочной ткани и определении изменений кровообращения иллюстрирует наблюдение пациента К., 54 лет. Заболел остро, когда на фоне повышения температуры тела появились боли за грудиной, кашель, кровохарканье. При выполнении рентгенографии легких определяется неоднородное затемнение верхней доли правого легкого с неровными, нечеткими контурами, и уровнем жидкости. В корне легкого визуализируется расширенная легочная артерия. Правый купол диафрагмы выше левого. Предположен абсцесс в верхней доле правого легкого, тромбоэмболия ветвей легочной артерии (рис. 2, а). При выполнении МСКТ-ангиографии определяется уплотнение легочной ткани в верхней доле правого легкого, множественные, заполненные жидкостью буллы, правосторонний гидроторакс. Правая ветвь легочной артерии сужена за счет прилежащего к ней и прорастающего новообразования (рис. 2, б, в). При проведении виртуальной бронхоскопии с построением реформаций изображения воздухосодержащих



б



б



в

**Рис. 2.** Наблюдение пациента К., 54 лет. Диагноз ХОБЛ III стадии, GOLD III, группа D: а — рентгенограмма органов грудной полости в прямой проекции. Неоднородное затемнение верхней доли правого легкого; б — МСКТ-томограмма. Уплотнение легочной ткани в верхней доле правого легкого, заполненная жидкостью булла; в — сужение просвета правой ветви легочной артерии, правосторонний гидроторакс

структур определяется образование, обтурирующее бронх верхней доли правого легкого. Данные, свидетельствующие о тромбоэмболии ветвей легочной артерии, не получены.

При ангиографическом исследовании нами оценивались прямые признаки тромбоэмболии ветвей легочной артерии: наличие тромба, формирующего дефект наполнения сосуда, протяженность тромботических масс, симптомы «локального расширения сосуда проксимальнее зоны тромбирования», симптом «ампутации» сосуда, наличие реканализации [10]. В том случае, когда определялись косвенные признаки, такие как симптом Вестермарка (аваскулярные участки легочной ткани), наличие инфарктов легкого, гидроторакса, гидроперикарда, дисковидных ателектазов, учитывали показатели гемостаза и систолического давления в легочной артерии. В нашем исследовании ни у одного из обследованных не определялись тромбы в стволе легочной артерии. Достоверный диагноз тромбоэмболии с визуализацией тромбов крупных ветвях легочной артерии поставлен лишь у 7 из 94 обследованных (7,5%) с ХОБЛ, при этом признаки острой тромбоэмболии ветвей легочной артерии с формированием пристеночных округлых дефектов заполнения контрастным веществом сосудов легких не определялись ни у одного из пациентов. Наблюдались линзообразные, пристеночно расплавленные тромботические массы, зачастую с признаками реканализации. Наличие увеличенных бронхиальных артерий оценивалось нами как признак увеличения давления в системе легочной артерии и определялось у также у 7 (7,5%) пациентов.

У больных с ХОБЛ в стадии обострения с клинической картиной бактериальной пневмонии отмечено повышение уровня D-димера до  $1660 \pm 246$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), достоверное повышение систолического давления в легочной артерии не выявлено ( $p > 0,05$ ); достоверно ( $p < 0,05$ ) ( $p < 0,001$ ) увеличивались уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-17, МСР-1) и показатель молекул адгезии sVCAM-1 (табл. 1), причем при выявлении у пациентов плеврального выпота эти показатели были достоверно выше ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с ХОБЛ при подозрении на наличие инфаркт-пневмонии, особенно осложненной плевральным выпотом (рис. 3), достоверно повышался уровень D-димера до  $2360 \pm 345$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), увеличивалось систолическое давление в легочной артерии у больных до  $38,7 \pm 3,2$  мм рт.ст., также достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличивались уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-17, МСР-1), которые коррелировали в высокой степени ( $r = 0,81$ ) с увеличением систолического давления в легочной артерии до  $38,7 \pm 3,2$  мм рт.ст. При сравнении показателей провоспалительных цитокина и хемокина в группах с инфаркт-пневмонией и пневмонией бактериальной достоверных различий не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Показатель молекул адгезии sVCAM-1 значимо увеличивался при выявлении пневмонии, достоверно не зависел от генеза ее происхождения, что может свидетельствовать об активации эндотелия и стимуляции неоваскуляризации при воспалении любого генеза. У больных с инфаркт-пневмонией при выполнении ОФЭКТ легких выявлялись характерные дефекты перфузии треугольной формы (рис. 3, в).

Таблица 1

**Изменение показателей у пациентов с ХОБЛ при обострении**

Показатель	ИЛ-17, пг/мл	МСР-1, нг/мл	sV-CAM-1	СДЛА, мм рт.ст.	D-димер, нг/мл
Норма	$1,1 \pm 0,2$	$240 \pm 120$	$780 \pm 40$	$25 \pm 5$	$< 500$
ХОБЛ (GOLD II)	$1,37 \pm 0,26$	$248,4 \pm 96,3$	$934,4 \pm 89,7$	$33,2 \pm 2,6$	$< 500$
ХОБЛ + GOLD II и пневмония	$194,2 \pm 39,4^{**}$	$1454,9 \pm 113,2^{**}$	$1256,5 \pm 132,8^*$	$33,8 \pm 2,4$	$790 \pm 113$
ХОБЛ GOLD II пневмония+плевральный выпот	$256,3 \pm 46,9^{**}$	$1838,5 \pm 98,7^{**}$	$1369,3 \pm 108,7^*$	$34,1 \pm 2,8$	$765 \pm 118$
ХОБЛ GOLD II инфаркт-пневмония + плевральный выпот	$276,3 \pm 62,1^{**}$	$1946,4 \pm 103,3^{**}$	$1488,4 \pm 97,6^*$	$38,7 \pm 3,2^*$	$2360 \pm 345^{**}$
ХОБЛ GOLD III	$1,5 \pm 0,2$	$563 \pm 187^*$	$1316 \pm 102^*$	$38,1 \pm 4,5^*$	$1680 \pm 289^{**}$
ХОБЛ GOLD III + пневмония	$44,2 \pm 4,3^{**}$	$1253 \pm 153^{**}$	$1764 \pm 95$	$38,7 \pm 3,7^*$	$1765 \pm 310^{**}$
ХОБЛ GOLD III пневмония + плевральный выпот	$364,3 \pm 34,3^{**}$	$2280 \pm 145^{**}$	$1863 \pm 118^*$	$39,2 \pm 5,1^*$	$1759 \pm 345^{**}$
ХОБЛ GOLD III инфаркт-пневмония + плевральный выпот	$387,2 \pm 43,1^{**}$	$2365 \pm 158^{**}$	$1911 \pm 123^*$	$43,3 \pm 4,6^*$	$3780 \pm 405^{**}$

\* $p < 0,5$ ; \*\* $p < 0,001$  при сравнении с нормой; \*в сравнении в группах.

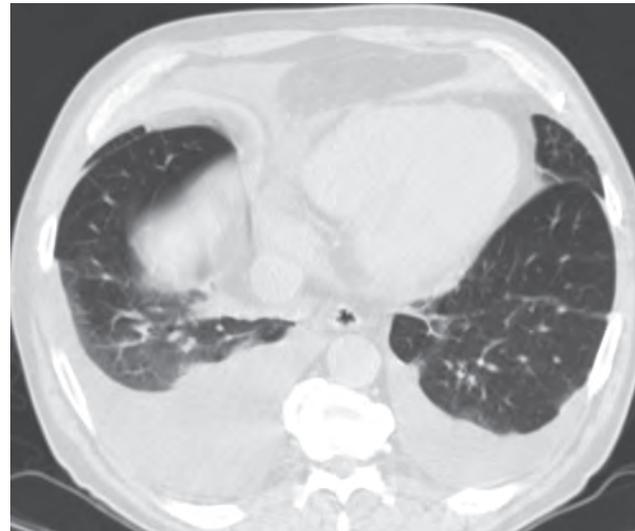
При дифференциальной диагностике пневмонии и инфаркт-пневмонии мы оценивали форму, локализацию и протяженность инфильтративных изменений, наличие распадов в инфильтратах, изменение плотностных характеристик инфильтратов в артериальную фазу контрастного усиления и при отсроченном сканировании. Возможности мультиспиральной компьютерно-томографической ангиографии в дифференциальной диагностике пневмонических инфильтратов и инфаркт-пневмоний представлены на рис. 4. Участки легочной ткани с усиленным неоднородно кровотоком и сниженной вентиляцией, отражающие реакцию сосудов легких на текущее в легочной ткани воспаление, определялись у 19 обследованных (14,3%), что подтверждало диагноз пневмонической инфильтрации (рис. 4). Также обращал на себя внимание признак «полоски» — отражающий наличие кровоснабжаемой легочной ткани в субплевральных отделах, что позволяет проводить радиологическую дифференциальную диагностику пневмонии и инфаркт-пневмонии.

Форма инфильтрата зависела от состояния легочной ткани, наличия булл, бронхоэктазов, участков эмфиземы, однако основным диагностическим критерием являлось отсутствие увеличения плотностных характеристик на фоне контрастного усиления.

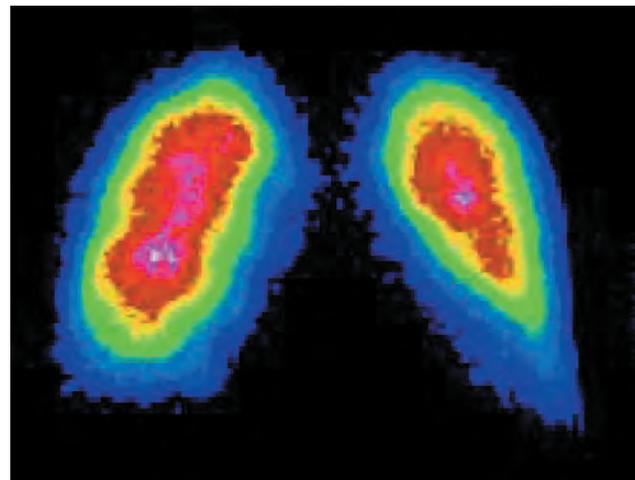
Мозаичная перфузия в легочной ткани характеризуется уменьшением калибра сосудов в зонах сниженного кровотока, однако судить о калибре сосудов у пациентов с выраженной эмфизематозной перестройкой или гигантскими буллами затруднительно, поскольку сама компрессия легочной ткани за счет булл способствует формированию этого признака.

Определенные трудности возникают при трактовке результатов исследований лучевых методов исследования у больных ХОБЛ, у которых клинические и рентгенологические признаки не соответствуют тяжести заболевания и выраженности легочной гипертензии. Применение совмещенной технологии ОФЭКТ-КТ позволило предположить у этих пациентов наличие *thrombosis-in-situ* и начать своевременную терапию (рис. 6).

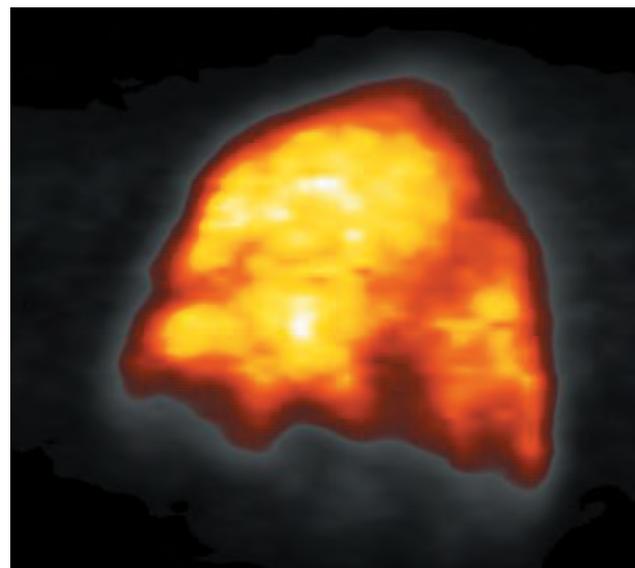
**Рис. 3.** Наблюдение больного Г., 58 лет, диагноз ХОБЛ, GOLD II, группа В: а — МСКТ-томограмма пациента Г., 58 лет, ХОБЛ средней тяжести, осложнение — инфаркт-пневмония, плевральный выпот, МСР-1 1927,6 нг/мл, ИЛ-17 273,56 пг/мл, СДЛА 40,13 мм рт.ст. ( $r=0,97$ ,  $p<0,001$ ); б, в — на сцинтиграммах легких определяется увеличение микроциркуляции в верхних и средних отделах легких, в нижних долях микроциркуляция снижена (прямая проекция), на боковой проекции выявлен дефект накопления треугольной формы (что указывает на изменения, характерные для инфаркт-пневмонии)



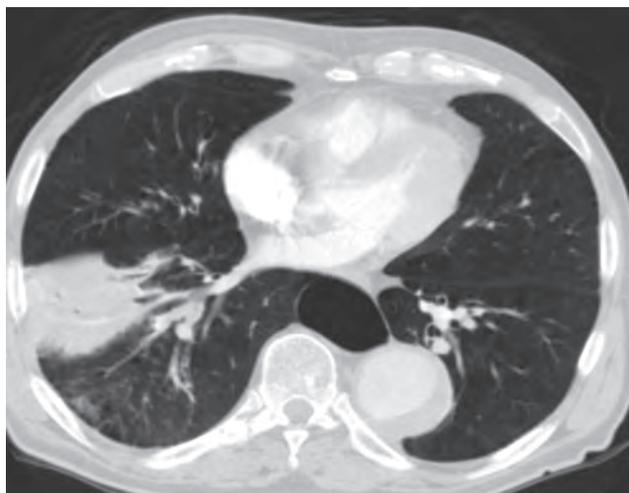
а



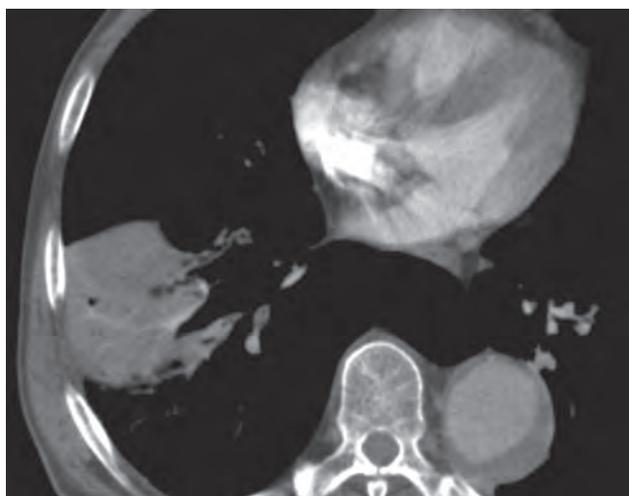
б



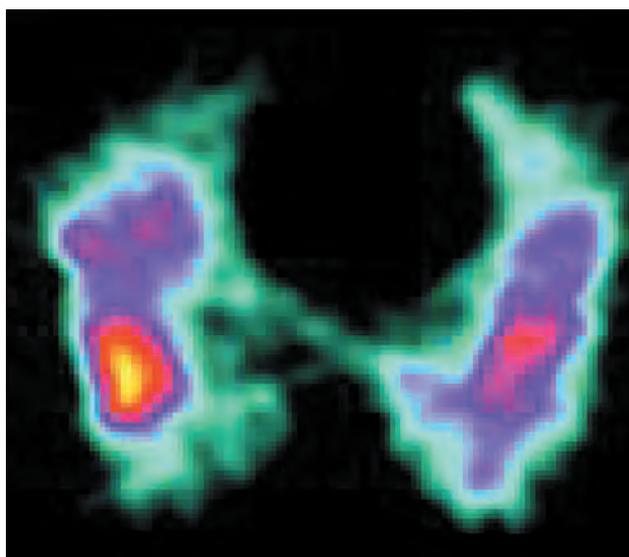
в



а



б



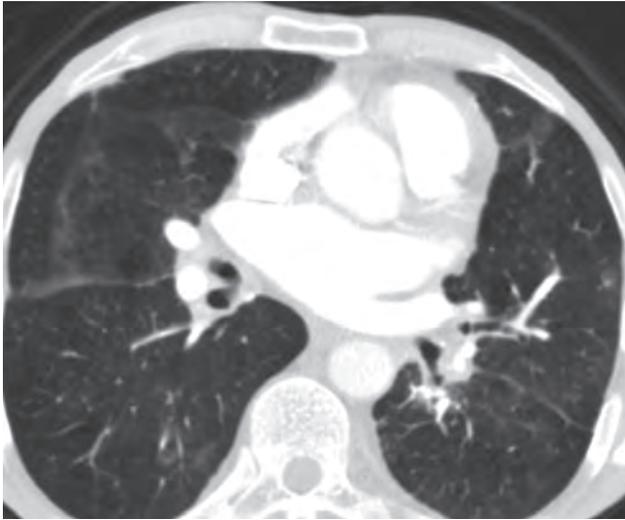
в

Несмотря на то, что основными причинами резкого ухудшения состояния больных ХОБЛ были инфекционные факторы, нарушения кровообращения, связанные с развитием ТЭЛА мелких ветвей, определялись у 45% (60 пациентов), причем в 11% случаев у больных ХОБЛ, с сопутствующей инфаркт-пневмонией. При анализе данных литературы отмечено, что тромбоз кровеносных сосудов легких у больных с ХОБЛ возникает достоверно чаще (в 20–80%), чем в среднем по популяции [8]. Этому способствует повреждение сосудистого эндотелия, что приводит к повышению образования факторов вазоконстрикции — эндотелина-1, тромбоксана и др., усиливающих адгезию тромбоцитов и вызывающих микротромбозы.

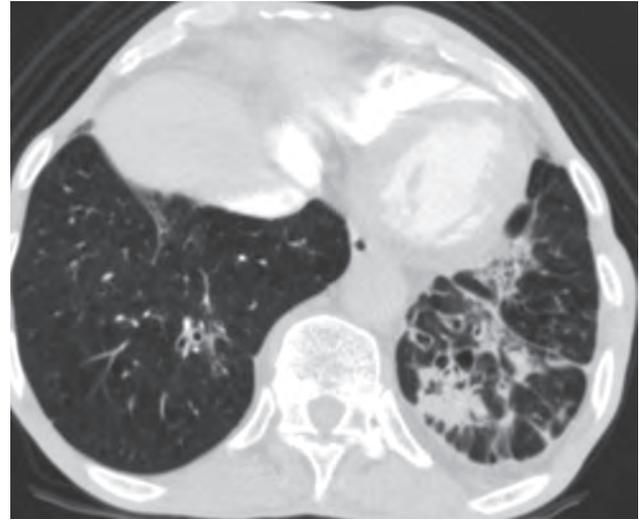
Необходимо отметить, что значения скринингового маркера активации гемокоагуляционных способностей крови D-димера в нашем исследовании были не столь патогномичны, так как при воспалении в крови повышается уровень нерастворимого фибрина, что существенно затрудняет и даже останавливает местное кровообращение в воспалительном очаге, при этом активируется фибринолитическая система, повышается уровень плазмина, расщепляющего фибрин, что приводит также к повышению уровня D-димера, однако у пациентов с развившейся ТЭЛА он был значимо достоверно ( $p < 0,05$ ) выше.

Таким образом, при дифференциальной лучевой диагностике инфильтративных изменений при пневмонии следует учитывать плотность воспалительной инфильтрации, ее локализацию (обычно преобладает в субплевральных отделах и не достигает корня), особенности кровообращения (гиперперфузия в стадии артериальной гиперемии, или локальное снижение микроциркуляции, в дальнейшем приводящее к развитию пневмосклероза на месте инфильтративных изменений). Характерно сохранение воздушности бронхов на фоне уплотненной легочной ткани. Выполнение ангиографического исследования

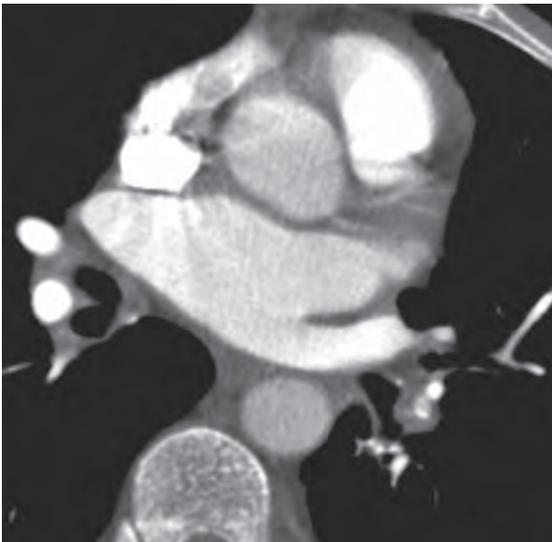
**Рис. 4.** Пневмоническая инфильтрация у больного с ХОБЛ (GOLD III, группа D): а, б — при проведении МСКТ-ангиографии определяется участок инфильтрации в нижней доле правого легкого с неровными нечеткими контурами, прилежащий к костальной плевре. В инфильтрате определяются воздушные бронхограммы и множественные контрастированные сосуды. Также определяется тромбированная аневризма грудного отдела аорты, что может быть объяснением положительного теста на D-димер; в — при ОФЭКТ определяется усиление перфузии легочной ткани, топографически совпадающее с участком уплотнения легочной ткани, визуализируется субплеврально расположенная «полоска»



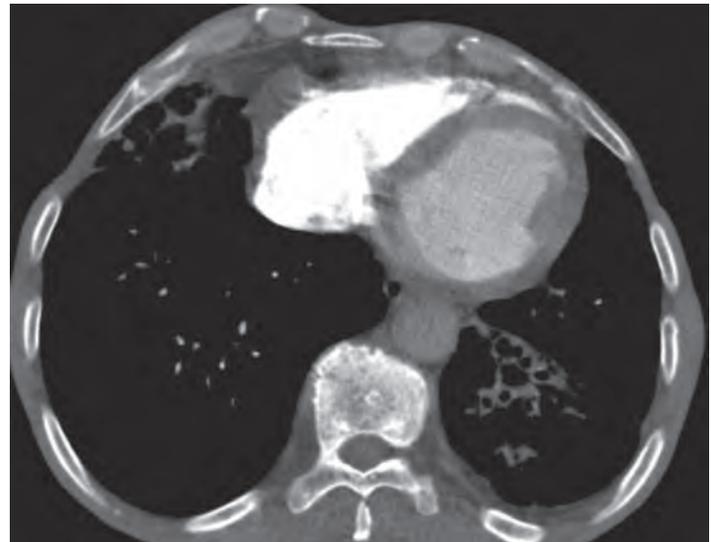
а



б



в

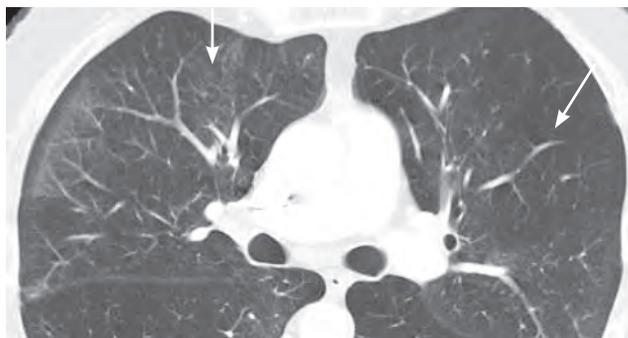


г

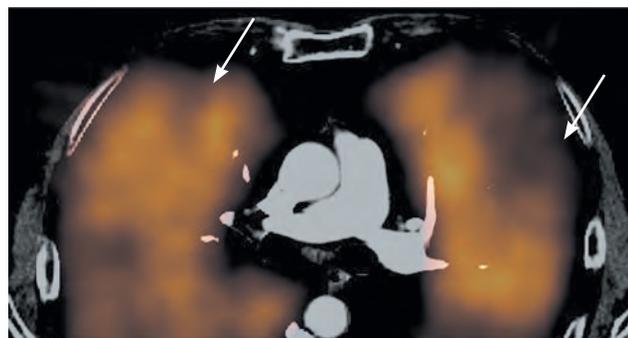
**Рис. 5.** МСКТ-ангиография пациента с ХОБЛ (GOLD III, группа D) и тромбоэмболией ветвей легочной артерии: *а* — при проведении МСКТ-ангиографии определяется мозаичная перфузия легочной ткани в наддиафрагмальных отделах обоих легких; *б* — множественные мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы, частично заполненные содержимым и окруженные участками альвеолярной инфильтрации неправильной формы, в левой плевральной полости определяется свободная жидкость; *в* — пристеночные, циркулярно расположенные тромботические массы в сегментарных ветвях легочной артерии в нижней доле левого легкого; *г* — в участках уплотнения легочной ткани не определяются заполненные контрастным веществом сосуды, плотностные характеристики инфильтрата не изменяются при отсроченном сканировании. Окончательный диагноз — рецидивирующая тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, инфаркт-пневмония в нижней доле левого легкого, мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы, левосторонний гидроторакс

способствовало выявлению тромботических масс в просветах легочных артерий крупного и среднего калибра, выявляло косвенные признаки ТЭЛА мелких ветвей (аваскулярные участки легочной ткани), способствовало выявлению неопластических процессов, а также воспалительных изменений в легочной ткани, определению распространенности процес-

сов, и факторов, влияющих на прогноз заболевания. При неоднозначной трактовке дисковидных ателектазов, аваскулярных участков и зон пневмонической инфильтрации легочной ткани при МСКТ необходимо выполнение ОФЭКТ или совмещенного ОФЭКТ-КТ исследования.



а



б

**Рис. 6.** Наблюдение больного И., 63 лет, диагноз ХОБЛ тяжелого течения: а — МСКТ-томограмма легких больного, незначительное обеднение легочного рисунка (стрелки); б — совмещенное ОФЭКТ/МСКТ исследование. Участки снижения кровотока, не соответствующие зонам эмфизематозной перестройки легочной ткани — thrombosis-in-situ (?), тромбоземболия мельчайших ветвей легочной артерии (стрелки)

## Список литературы

- Иванов В.В., Харитонов М.А., Железняк И.С. и др. Новые подходы к применению спиральной компьютерной томографии у военнослужащих с внебольничной пневмонией тяжелого течения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. Т. 3, № 51. С. 114–118. *Ivanov V.V., Kharitonov M.A., Zheleznyak I.S. i dr. Novye podhody k primeneniyu spiral'noj komp'yuternoj tomografii u voennosluzhashchih s vnebol'nichnoj pnevmoniej tyazhelogo techeniya // Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2015. T. 3, N 51. S. 114–118.*
- Кузубова Н.А., Титова О.Н., Волчков В.А., Козырев А.Г. Особенности внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Трудный пациент. 2014. Т. 12, № 3. С. 44–47. *Kuzubova N.A., Titova O.N., Volchikov V.A., Kozyrev A.G. Osobennosti vnebol'nichnoj pnevmonii u pacientov s hronicheskoj obstruktivnoj boleznyu legkih // Trudnyj pacient. 2014. T. 12, N 3. S. 44–47.*
- Блюменталь И.Я. Внебольничная пневмония: актуальная проблема или рутинная патология? // Вестник современной клинической медицины. 2011. Т. 4, № 1. С. 52–55. *Blumenthal I.Y. Vnebol'nichnaya pnevmoniya: aktual'naya problema ili rutinnaya patologiya? // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2011. T. 4, N 1. S. 52–55.*
- Sibila O., Mortensen E.M., Anzueto A. et al. Prior cardiovascular disease increases long-term mortality in COPD patients with pneumonia // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43, N 1. S. 36–42.
- Griffin A.T., Wiemken T.L., Arnold F.W. Risk factors for cardiovascular events in hospitalized patients with community-acquired pneumonia // *Int. J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 17, N 12. S. 1125–1129.
- Reissig A., Mempel C., Schumacher U. et al. Microbiological diagnosis and antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute COPD exacerbation in daily clinical practice: comparison to current guidelines // *Lung.* 2013. Vol. 191, N 3. P. 239–246.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // *Consilium Medicum.* 2015. Т. 3. С. 8–37. *Chuchalin A.G., Sino-pal'nikov A.I., Kozlov R.S. i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazhelej vnebol'nichnoj pnevmonii u vzroslyh // Consilium Medicum. 2015. N 3. С. 8–37.*
- Черняев А.Л., Самсонова М.В. Варианты хронической обструктивной болезни легких с позиции патологоанатома // Пульмонология. 2013. № 3. С. 93–96. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-93-96. *Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Varianty hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih s pozicii patologo-anatoma // Pulmonologia. 2013. N 3. S. 93–96. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-93-96.*
- Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? // Пульмонология. 2015. Т. 25, № 4. С. 469–476. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476. *Avdeev S.N. Mozhno li uluchshit' prognoz u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj boleznyu legkih? // Pulmonologia. 2015. T. 25, S. 469–476. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476.*
- Королева И.М. ТЭЛА – история диагностики и развития технологий // *REJR.* 2012. Т. 2, № 4. С. 17–29. *Koroleva I.M. TEHLA — Istorija diagnostiki i razvitiya tekhnologij // REJR. 2012. T. 2, N 4. S. 17–29.*

Поступила в редакцию 27.04.2018 г.

## Сведения об авторах:

Лукина Ольга Васильевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины, руководитель отделения рентгеновской компьютерной томографии № 2 Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: griluk@yandex.ru;

Золотницкая Валентина Петровна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru.

УДК 616-002.5; 614.4

# Медико-социальная характеристика впервые выявленных пациентов с туберкулезом

**Э.В. Бородулина, Е.А. Бородулина, Е.П. Гладунова, Е.С. Вдоушкина**

Самарский государственный медицинский университет

## Medico-social characteristics of newly diagnosed patients with tuberculosis

**E.V. Borodulina, E.A. Borodulina, E. Gladunova, E. Vdoushkina**

Samara State Medical University

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Проведен сравнительный анализ медико-социальных характеристик у 312 больных туберкулезом, выявленных активно при проверочном флюорографическом обследовании, и у 173 больных, выявленных при обращении. Показано, что при обращении за медицинской помощью диссеминированный туберкулез встречался в 2 раза чаще, деструктивные изменения и бактериовыделение в 1,4 раза чаще. Все случаи фиброзно-кавернозного туберкулеза и казеозной пневмонии выявлялись при обращении за медицинской помощью. Наиболее многочисленной группой риска были ВИЧ-инфицированные, составлявшие 34,6% всех впервые выявленных пациентов. В группе пациентов, выявленных при обращении за медицинской помощью, доля неорганизованного населения была выше, чем в группе выявленных при профилактическом осмотре, — 75%, чаще встречались приверженность вредным привычкам (табакокурение, алкоголизм), потребление инъекционных наркотиков, плохие материально-бытовые условия, пребывание в учреждениях ФСИН в анамнезе. В обеих группах исследования высока была доля лиц, не проходивших флюорографическое обследование на туберкулез более 2 лет. Сделано заключение о необходимости усиления работы по активному выявлению туберкулеза среди групп повышенного риска по социальным и медицинским факторам, а также среди неорганизованного населения.

**Ключевые слова:** здравоохранение, диагностика, туберкулез, профилактические осмотры, активное выявление туберкулеза

### Summary

A comparative analysis of medico-social characteristics was carried out in 312 tuberculosis patients, which were detected during a fluorographic examination, and in 173 patients detected during treatment. It was shown that when seeking medical help disseminated TB was twice as common, destructive changes and bacterial excretion were 1.4 times more common. All cases of fibro-cavernous tuberculosis and caseous pneumonia were detected when seeking medical help. The most numerous risk group were HIV-infected patients, accounting for 34.6% of all newly diagnosed patients. In the group of patients identified when seeking medical help, the percentage of unorganized population was 75% higher than in the group detected during the preventive examination, the adherence of patients to harmful habits (smoking, alcohol), the consumption of injecting drugs, poor material conditions, stay in the prison in the anamnesis. In both study groups, there was a high proportion of people who had not undergone a preventive examination for tuberculosis for more than 2 years. A conclusion was made on the need to strengthen the work on the active detection of tuberculosis among high-risk groups for social and medical factors, as well as among the unorganized population.

**Keywords:** health care, diagnostics, tuberculosis, preventive examinations, active detection of tuberculosis

## Введение

В последнее десятилетие Россия достигла серьезных успехов в борьбе с туберкулезом: заболеваемость снизилась на 37%, смертность — на 59% [1, 2]. Благодаря реализации национального проекта «Здоровье» и целевых программ по борьбе с туберкулезом удалось повысить охват профилактическими осмотрами на туберкулез до 66,6% [3, 4]. Своевременное выявление туберкулеза — одно из основных мероприятий, препятствующих распространению туберкулезной инфекции среди населения и повышающих вероятность благоприятного исхода лечения больных [5–7]. Однако на сегодняшний день лишь 59,5% новых случаев туберкулеза выявляется активно, а у 38,7% пациентов туберкулез обнаруживается уже на этапе клинических проявлений, что представляет серьезную эпидемиологическую опасность [8–10]. В этой связи изучение медико-социальных и клинических особенностей больных туберкулезом, выявленных активно и при обращении, является актуальной проблемой.

## Цель работы

Изучение медико-социальных характеристик пациентов с туберкулезом, выявленных при профилактических осмотрах и при обращении за медицинской помощью.

## Материалы и методы исследования

В группы изучения вошли 485 пациентов с впервые выявленным туберкулезом в период 2015–2017 гг., отобранные методом сплошной выборки. В зависимости от способа выявления сформированы две группы: 1-я группа — выявленные при проведении профилактического осмотра (312 человек), 2-я группа — выявленные при обращении за медицинской помощью с клиническими проявлениями заболевания (173 человека). Критериями включения в группы исследования были: возраст старше 18 лет, диагноз туберкулеза, впервые выявленный и утвержденный ЦВК Самарского областного клинического противотуберкулезного диспансера, согласие пациента на обработку персональных данных. Проводился сравнительный анализ структуры клинических форм, характеристик туберкулезного процесса (локализация, частота деструкции тканей, наличие бактериовыделения), изучались социальный статус, статус проживания, материально-бытовые и жилищные условия, анализ наличия факторов риска у пациентов, сопоставлялись сроки прохождения флюорографического обследования, предшествующего выявлению заболевания. Сведения о пациентах были получены из первичной медицинской документации — форма 025/у «Меди-

цинская карта пациента, получающего помощь в амбулаторных условиях». Исследование одобрено этическим комитетом СамГМУ. Для сопоставления двух групп пациентов использовались критерий Пирсона  $\chi^2$  и поправка Йейтса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  и значении  $\chi^2$  больше критического [критическое (табличное) значение  $\chi^2 = 3,841$  при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности  $f = 1$ ]. Статистическая обработка материалов исследования выполнялась с помощью прикладной программы Statistica 17.0.

## Результаты и их обсуждение

Среди пациентов, отобранных для исследования, было 313 (64,4%) мужчин и 172 (35,6%) женщины. Группы исследования были сопоставимы по гендерному составу, в обеих группах преобладали мужчины: 1-я группа — 65,7% мужчин ( $n = 205$ ) и 34,3% женщин ( $n = 107$ ), 2-я группа — 62,4% мужчин ( $n = 108$ ) и 37,6% женщин ( $n = 65$ ) ( $\chi^2 = 0,52$ ;  $p = 0,4699$ ). Соотношение мужчин и женщин в 1-й группе составило 1,6:1, во 2-й группе — 2:1.

Средний возраст пациентов составил  $43,5 \pm 2,7$  года. При анализе распределения по возрастным категориям отмечено, что в обеих группах исследования преобладали пациенты молодого трудоспособного возраста (35–44 лет), доля которых составила 42,7%. Наиболее малочисленной среди пациентов оказалась возрастная категория 18–24 лет, доля которой в исследовании составила 2,7% ( $n = 13$ ) (табл. 1).

Анализ локализации туберкулезного процесса показал, что туберкулез легких был у 99% ( $n = 309$ ) пациентов 1-й группы и 87,3% ( $n = 151$ ) пациентов 2-й группы. Внегочечные локализации туберкулеза достоверно чаще встречались в группе пациентов, выявленных при обращении за медицинской помощью, составив 12,7% ( $n = 22$ ) всех случаев группы ( $\chi^2 = 31,46$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 2).

При анализе клинических форм туберкулеза легких отмечено, что в обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез легких, составляя 73,1 и 64,9% соответственно. В группе пациентов, выявленных при обращении за медицинской помощью, на втором месте по частоте встречаемости является диссеминированный туберкулез — 15,9% ( $n = 24$ ). В 1-й группе также было выявлено 24 пациента с диссеминированным туберкулезом легких, но доля их среди всех пациентов этой группы составила 7,8%. То есть в группе пациентов, обратившихся за медицинской помощью, диссеминированный туберкулез встречался в 2 раза чаще, чем среди пациентов, выявленных при профилактическом осмотре, и эта разница была статистически значимой ( $\chi^2 = 4,77$ ;  $p = 0,0290$ ).

Таблица 1

## Распределение по возрасту пациентов с впервые выявленным туберкулезом

Возраст, годы	1-я группа (312 пациентов)		2-я группа (173 пациента)		Критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) и уровень значимости (p)	Поправка Йейтса и уровень значимости (p)	Всего	
	абс.	%	абс.	%			абс.	%
18–24	10	3,2	3	1,7	0,92; 0,3366	0,45; 0,5045	13	2,7
25–34	55	17,6	41	23,7	2,58; 0,1080	2,22; 0,1366	96	19,9
35–44	140	44,9	67	38,7	1,72; 0,1901	1,48; 0,2246	207	42,7
45–54	44	14,1	29	16,8	0,62; 0,4325	0,43; 0,5142	73	15
55–64	37	11,9	18	10,4	0,23; 0,6285	0,11; 0,7381	55	11,3
>65	26	8,3	15	8,7	0,02; 0,8983	0,001; 0,9661	41	8,4

Примечание. Критическое (табличное) значение  $\chi^2 = 3,841$  при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности  $f=1$ .

В 1-й группе значительно чаще встречались малые и ограниченные формы туберкулеза легких: очаговый туберкулез — 13,3% (n=41) против 6,6% (n=10) ( $\chi^2=5,65$ ; p=0,0175), туберкулома — 4,2% (n=13) против 2% (n=3) ( $\chi^2=1,37$ ; p=0,2446) случаев. Во 2-й группе пациентов были случаи фиброзно-кавернозного туберкулеза (1,3%, n=2) ( $\chi^2=2,06$ ; p=0,1508) и казеозной пневмонии (2%, n=3) ( $\chi^2=5,44$ ; p=0,0196), тогда как при профилактических осмотрах не было зарегистрировано ни одного пациента с данными формами (табл. 2).

Помимо того, что туберкулез внелегочных локализаций достоверно чаще обнаруживался при обращении за медицинской помощью, нежели чем при профилактическом осмотре (12,7 и 0,9% соответственно) ( $\chi^2=31,46$ ; p<0,001), отмечено, что во 2-й группе среди внелегочной патологии была высока доля пациентов с туберкулезом костей и суставов (41%, n=9) ( $\chi^2=10,83$ ; p=0,001), мочеполовой системы (36,4%, n=8) ( $\chi^2=9,08$ ; p=0,0026), а также встречались случаи туберкулеза лимфатических узлов (9%, n=2) ( $\chi^2=0,27$  p=0,6032), кишечника (9%, n=2) ( $\chi^2=1,35$ ; p=0,2446) и один случай туберкулезного менингита (4,6%) ( $\chi^2=0,09$ ; p=0,7646).

Выраженные различия наблюдались в доле деструктивных процессов среди пациентов исследуемых групп. Анализ наличия распада ткани показал, что деструктивные изменения достоверно чаще встречались в группе пациентов, выявленных при обращении за медицинской помощью — 38,7% (n=67), тогда как в 1-й группе доля таких случаев составила 27% (n=84) ( $\chi^2=7,23$ ; p=0,0072).

При изучении структуры клинических форм у пациентов с деструктивными изменениями было отмечено, что в 1-й группе 89,3% пациентов с распадом имели инфильтративный туберкулез (n=75), 9,5% — диссеминированный (n=8), и в одном случае был диагностирован распад туберкуломы легкого (1,2%).

В группе пациентов, обратившихся за медицинской помощью, в 80,5% случаев инфильтративный туберкулез легких (n=54), в 12% — диссеминированный (n=8), а также все случаи казеозной пневмонии (4,5%, n=3) и фиброзно-кавернозного туберкулеза (3%, n=2) сопровождалась распадом легочной ткани.

Анализ выявления микобактерий методом бактериоскопии показал, что достоверно чаще обнаруживались больные с МБТ+ среди пациентов 2-й группы (выявленные по обращению). При профилактическом осмотре МБТ были обнаружены в 47,8% (n=149) случаев, при обращении за медицинской помощью — в 64,7% (n=113) случаев ( $\chi^2=13,45$ ; p=0,0002).

Кроме клинических характеристик туберкулезного процесса, в группах исследования анализировалось наличие сопутствующих заболеваний, являющихся факторами риска развития туберкулеза (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, хронические неспецифические заболевания легких, язвенная болезнь желудка). Удельный вес больных ВИЧ-инфекцией составил 30,1% (n=94) в группе выявленных активно и 42,8% (n=74) в группе выявленных по обращению ( $\chi^2=7,86$ ; p=0,0051). Из 74 пациентов с ВИЧ во 2-й группе исследования 16,2% (n=12) имели давность ВИЧ-инфекции более 4 лет, 3–4 года — 37,8% (n=27), 1–2 года — 29,7% (n=22), и у 16,3% (n=13) заболевание обнаружилось одновременно с туберкулезом.

Удельный вес пациентов с сахарным диабетом и язвенной болезнью желудка был выше в группе пациентов, выявленных активно (12,8 и 8,7% против 7,5 и 5,2% соответственно) ( $\chi^2=3,22$ ; p=0,0728 против  $\chi^2=1,46$ ; p=0,2270), что связано с регулярным диспансерным наблюдением таких пациентов и своевременным прохождением проверочных осмотров. Доля пациентов с ХНЗЛ была примерно равной: 17% (n=53) в 1-й и 19,6% (n=34) во 2-й группе ( $\chi^2=0,54$ ; p=0,4635).

## Распределение пациентов по клиническим формам туберкулеза

Клиническая форма туберкулеза	1-я группа (n=312)		2-я группа (n=173)		Критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) и уровень значимости (p)	Поправка Йейтса и уровень значимости (p)	Всего
	абс.	%	абс.	%			
Туберкулез легких	309 чел. (99%)		151 чел. (87,3%)		31,46; 0,00001	29,10; 0,00001	460 чел. (95%)
инфильтративный	226	73,1	98	64,9	6,69; 0,0097	6,20; 0,0128	
очаговый	41	13,3	10	6,6	6,41; 0,0114	5,65; 0,0175	
диссеминированный	24	7,8	24	15,9	4,77; 0,0290	4,10; 0,0429	
фиброзно-кавернозный	0	0	2	1,3	3,62; 0,0570	1,35; 0,2446	
туберкулома	13	4,2	3	2	2,06; 0,1508	1,37; 0,2414	
милиарный	4	1,3	6	4	2,63; 0,1046	1,66; 0,1973	
казеозная пневмония	0	0	3	2	5,44; 0,0196	2,99; 0,0839	
туберкулезный плеврит	1	0,3	5	3,3	6,01; 0,0142	4,10; 0,0430	
Внегочный туберкулез	3 чел. (0,9%)		22 чел. (12,7%)		31,46; 0,00001	29,10; 0,00001	25 чел. (5%)
костей и суставов	1	33,3	9	41	13,13; 0,0003	10,83; 0,0010	
мочеполовой системы	1	33,3	8	36,4	11,32; 0,0008	9,08; 0,0026	
лимфатических узлов	1	33,3	2	9	1,26; 0,2609	0,27; 0,6032	
кишечника	0	0	2	9	3,62; 0,0570	1,35; 0,2446	
туберкулезный менингит	0	0	1	4,6	1,81; 0,1789	0,09; 0,7646	

Примечание. Критическое (табличное) значение  $\chi^2=3,841$  при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности  $f=1$ .

При изучении социального статуса было отмечено, что безработные пациенты трудоспособного возраста составляли значительную часть обеих групп: в 1-й группе — 45,9% (n=143), по обращению — 63% (n=109), но достоверно чаще выявлялись при обращении за медицинской помощью ( $\chi^2=13,15$ ;  $p=0,0003$ ). В группе активного выявления туберкулеза больше, чем в группе выявленных по обращению, была доля работающего населения (39,4%, n=123 против 24,8%, n=43) ( $\chi^2=10,49$ ;  $p=0,0012$ ). Пенсионерами были 10,9% пациентов (n=34) 1-й группы и 8,7% пациентов (n=15) из числа 2-й группы ( $\chi^2=6,61$ ;  $p=0,4357$ ). Все случаи заболевания туберкулезом среди студентов (1,6%, n=5) были выявлены активно при прохождении профилактического осмотра ( $\chi^2=1,45$ ;  $p=0,2284$ ).

Изучалась принадлежность пациентов к декретированным группам, то есть та часть населения, чья профессиональная деятельность связана с оборотом продуктов питания, коммунальным и бытовым обслуживанием населения, обучением и воспитанием детей. Подавляющее большинство пациентов, относящихся к декретированным группам населения, выявлялось при профилактических осмотрах — 22 из 312 случаев (7%), однако 5 случаев были выявлены

при обращении за медицинской помощью (2,9%), из них в 2 случаях было зафиксировано бактериовыделение и распад легочной ткани ( $\chi^2=3,67$ ;  $p=0,0556$ ).

Оценка статуса проживания среди пациентов показала, что постоянные жители города и мигранты практически в равной степени выявлялись как при профилактических осмотрах (75%, n=234; 10,6%, n=33), так и по обращению (71,1%, n=123; 7,5%, n=13) ( $\chi^2=0,87$ ;  $p=0,3504$  и  $\chi^2=0,12$ ;  $p=0,7317$ ). Туберкулез у лиц без определенного места жительства достоверно чаще выявлялся во 2-й группе ( $\chi^2=26,0$ ;  $p<0,001$ ). Из 14 случаев туберкулеза у лиц без определенного места жительства бактериовыделение подтверждено в 64,3% (n=9), в 42,9% случаев (n=6) заболевание сопровождалось распадом легочной ткани, ВИЧ-инфекция обнаружена одновременно с туберкулезом у 26,7% (n=4) пациентов.

Большинство пациентов проживали в отдельной квартире или отдельном частном доме: 76% (n=237) из числа выявленных при профилактическом осмотре и 70,5% (n=122) обратившихся за помощью ( $\chi^2=2,90$ ;  $p=0,0885$ ). Выраженные различия между группами наблюдались при оценке материально-бытовых условий. В группе пациентов, выявленных при

профилактическом осмотре, значительно чаще, чем во 2-й, материально-бытовые условия оценивались как хорошие — в 50,6% случаев (n=158) против 39,9% (n=69) ( $\chi^2=5,17$ ;  $p=0,0230$ ), плохие материально-бытовые условия встречались в 3,5 раза реже — 5,5% (n=17) против 19,1% (n=33) ( $\chi^2=22,35$ ;  $p=0,000041$ ), удовлетворительные условия встречались с примерно одинаковой частотой в обеих группах 43,9% (n=137) и 41% (n=71) ( $\chi^2=0,37$ ;  $p=0,5407$ ).

Приверженность к табакокурению была распространена в обеих группах [53,8% (n=168) и 62,4% (n=108) соответственно] ( $\chi^2=3,34$ ;  $p=0,0675$ ). В группе выявленных при обращении за медицинской помощью достоверно чаще встречалось злоупотребление алкоголем 29,5% (n=51) против 6,7% (n=21) ( $\chi^2=45,56$ ;  $p<0,001$ ), ПИН — 7% (n=12) против 3,5% (n=11) ( $\chi^2=2,87$ ;  $p=0,0905$ ). В 1-й группе доля пациентов, не имеющих вредных привычек и зависимостей (44,9% n=140), была выше, чем во 2-й группе (32,4% n=56) ( $\chi^2=7,22$ ;  $p=0,0072$ ).

Анализ приверженности к вредным привычкам в зависимости от возрастной категории наглядно продемонстрировал, что курению наиболее подвержена возрастная группа 35–44 лет (n=127, 46%) ( $\chi^2=0,34$ ;  $p=0,5606$ ), злоупотребление алкоголем чаще встречалось в возрасте 35–44 (n=26, 36,1%) ( $\chi^2=10,57$ ;  $p=0,0011$ ) и 45–54 года (n=17, 23,6%) ( $\chi^2=12,78$ ;  $p=0,0004$ ).

При оценке приверженности к вредным привычкам в зависимости от занятости пациента было отмечено, что доля лиц, злоупотребляющих курением, была наиболее высокой среди безработных пациентов, выявленных как при скрининге, так и при обращении в медицинские организации, составляя 52,4 и 65,7% всех безработных в 1-й и 2-й группе ( $\chi^2=8,32$ ;  $p=0,0039$ ). В то время как доля курящих работающих пациентов была 39,3 и 27,8% соответственно ( $\chi^2=1,02$ ;  $p=0,3127$ ), доля курящих пенсионеров — 6,5 и 4,6% ( $\chi^2=0,14$ ;  $p=0,7074$ ), курящих студентов — 1,8 и 1,9% ( $\chi^2=0,07$ ;  $p=0,7902$ ). Среди неработающих по причине инвалидности пациентов приверженных к курению не было.

Среди безработных пациентов также была высокой доля лиц, злоупотребляющих алкоголем, составляющая в группах 76,2 и 86,3% от их общего числа в группах исследования соответственно ( $\chi^2=42,23$ ;  $p<0,001$ ). Среди работающих пациентов злоупотребление алкоголем встречалось значительно реже, чем среди безработных (4,7% в 1-й группе и 7,8% во 2-й группе) ( $\chi^2=2,59$ ;  $p=0,1072$ ). Злоупотребление алкоголем не встречалось у студентов и неработающих по причине инвалидности в обеих группах исследования.

При изучении анамнеза пациентов также оценивалось пребывание в учреждениях ФСИН до выявления заболевания туберкулезом. Наличие судимости и

пребывание в учреждениях ФСИН отмечено у 8,4% пациентов (n=27), выявленных при профилактическом осмотре, и практически в 2 раза чаще (14,5%, n=25) встречалось среди пациентов, обратившихся за помощью ( $\chi^2=3,91$ ;  $p=0,0481$ ).

Сопоставлены сроки прохождения предыдущего проверочного осмотра ККФ у пациентов обеих групп. Отмечено, что подавляющее число пациентов прошло ККФ более 2 лет назад: и если в группе выявленных при профилактических осмотрах таких пациентов 55,8% (n=174), то при обращении за медицинской помощью их выявлено 63,6% (n=110) ( $\chi^2=2,80$ ;  $p=0,0942$ ). Из числа не проходивших осмотр ККФ более 2 лет 55,2% пациентов 1-й группы и 70% пациентов 2-й группы относились к неработающему трудоспособному населению. Давность ККФ до 1 года имели примерно равные доли пациентов в обеих группах — 22,1% (n=69) и 23,1% (n=41) ( $\chi^2=0,16$ ;  $p=0,6899$ ), 1–2 года назад проходили осмотр 22,1% (n=69) пациентов 1-й группы и 13,3% (n=22) пациентов 2-й группы ( $\chi^2=6,45$ ;  $p=0,0111$ ).

## Заключение

Анализ структуры клинических форм и характеристик туберкулезного процесса в зависимости от способа выявления показал, что наибольшая доля угрожающих в эпидемиологическом отношении случаев туберкулеза выявляется при обращении за медицинской помощью.

Среди групп риска наибольшую часть составляют больные ВИЧ-инфекцией, составляя 34,6% всех впервые выявленных пациентов с туберкулезом. Среди ВИЧ-инфицированных 56% выявлено при профилактическом осмотре и 44% — при обращении. К группе риска, связанной с наличием заболеваний, относились 36,3% пациентов (n=176), из них сахарным диабетом страдали 30,1% (n=53), хроническими неспецифическими заболеваниями легких — 49,4% (n=87), язвенной болезнью желудка — 19,3% (n=36).

В структуре впервые выявленных больных с туберкулезом 64,5% составили неработающие пациенты, из них подавляющее большинство (83,7%) составили лица трудоспособного возраста. В группе выявленных при профилактическом осмотре безработные пациенты составляли 58,7%, тогда как в группе пациентов, выявленных при обращении за медицинской помощью, доля безработных была выше 75%. Туберкулез у лиц без определенного места жительства, которые составили 2,9%, был во всех случаях выявлен при обращении за медицинской помощью. Исследование показывает, что больные туберкулезом среди неработающего населения в большинстве случаев выявляются уже на этапе обращения за помощью с клиническими проявлениями заболевания. Данная

категория пациентов относится к неорганизованному населению, зачастую нигде не наблюдающемуся, а соответственно не проходившему обследование в течение нескольких лет.

В группе пациентов с туберкулезом, выявленных при обращении, злоупотребление алкоголем встречалось в 4,5 раза чаще, потребление наркотиков — в 2 раза чаще. Наиболее подвержены вредным привыч-

кам были пациенты в возрасте 35–44, 45–54 лет, то есть трудоспособное, экономически активное население.

С момента флюорографического обследования, предшествовавшего выявлению заболевания, более 2 лет прошло у 58,5% пациентов обеих групп, что свидетельствует о необходимости усиления работы по активному выявлению туберкулеза среди лиц, не проходивших обследование более 2 лет.

## Список литературы

1. Шилова М.В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации и сдерживающие факторы ее дальнейшего улучшения // Медицинский алфавит. 2014. № 1. С. 50–56. *Shilova M.V. Ehpidemicheskaya obstanovka s tuberkulezom v Rossijskoj Federacii i sderzhivayushchie faktory ee dal'nejshego uluchsheniya // Medicinskij alfavit. 2014. N 1. S. 50–56.*
2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации // Заместитель главного врача. 2015. № 7. С. 17–23. *Nechaeva O.B. Ehpidemicheskaya situaciya po tuberkulezu v Rossijskoj Federacii // Zamestitel' glavnogo vracha. 2015. N 7. S. 17–23.*
3. Цыбикова Э.Б., Зубова Н.А. Оценка эффективности массовых периодических осмотров, направленных на выявление туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94, № 4. С. 13–19. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-13-19. *Tsybikova E.B., Zubova N.A. Ocenka ehffektivnosti massovyh periodicheskikh osmotrov, napravlennyh na vyyavlenie tuberkuleza // Tuberkulez i bolezni legkih. 2016. T. 94, N 4. S. 13–19. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-13-19.*
4. Прилуцкий А.С., Роговая Ю.Д. Методы специфической диагностики туберкулеза: современный взгляд на проблему // Наука и инновации в медицине. 2017. Т. 2, № 6. С. 44–51. *Priluckij A.S., Rogovaja Ju.D. Metody specificheskoi diagnostiki tuberkuleza: sovremennyy vzglyad na problemu // Nauka i innovacii v medicine. 2017. T. 2, N 6. S. 44–51.*
5. Бородулина Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современное состояние проблемы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, № 1. С. 28–33. *Borodulina E.A. Skringing tuberkuleznoj infekcii. Sovremennoe sostoyanie problemy // Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2016. T. 15, N 1. S. 28–33.*
6. Павлуни А.В., Шарафутдинова М.А., Борисова С.Б. и др. Причины несвоевременного выявления и ошибки диагности-
- ки туберкулеза органов дыхания в общей лечебной сети // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2015. № 2. С. 63–64. *Pavlunin A.V., Sharafutdinova M.A., Borisova S.B. i dr. Prichiny nesvoevremennogo vyyavleniya i oshibki diagnostiki tuberkuleza organov dyhaniya v obshchej lechebnoj seti // Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya. 2015. T. 2. S. 63–64.*
7. Корецкая Н.М., Наркевич А.Н. Мероприятия по улучшению активного выявления туберкулеза органов дыхания у лиц с сопутствующими заболеваниями // Здравоохранение Российской Федерации. 2013. № 4. С. 21–23. *Koreckaja N.M., Narkevich A.N. Meropriyatiya po uluchsheniyu aktivnogo vyyavleniya tuberkuleza organov dyhaniya u lic s soputstvuyushchimi zabolevaniyami // Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. 2013. N 4. S. 21–23.*
8. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2015. 312 с. *Tuberkulez v Rossijskoj Federacii, 2012/2013/2014 gg. Analiticheskij obzor statisticheskikh pokazatelej, ispol'zuemyh v Rossijskoj Federacii i v mire. Moscow, 2015. 312 s.*
9. Гапсаламова Р.А., Валиев Р.Ш., Сабаяева Ф.Н., Трифонов В.А. О выявляемости заболеваемости туберкулезом в Приволжском Федеральном округе // Современные тенденции развития науки и технологий. 2017. № 3–2. С. 13–16. *Gap-salamova R.A., Valiev R.Sh., Sabaeva F.N., Trifonov V.A. O vyyavlyaemosti zabolevaemosti tuberkulezom v Privolzhskom Federal'nom okruge // Sovremennye tendencii razvitija nauki i tehnologij. 2017. T. 3, N 2. S. 13–16.*
10. Бородулина Е., Уханова С., Ревина О., Пронина Е. Участковый врач-фтизиатр в условиях мегаполиса XXI века // Врач. 2016. № 11. С. 25–27. *Borodulina E., Uhanova S., Revina O., Pronina E. Uchastkovyj vrach-ftiziatr v usloviyah megapolisa XXI veka // Vrach. 2016. N 11. S. 25–27.*

Поступила в редакцию 19.04.2018 г.

## Сведения об авторах:

*Бородулина Эльвира Вячеславовна* — аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением Самарского государственного медицинского университета; 443099, г. Самара, Чапаевская ул., д. 89; e-mail: eljusha@bk.ru;

*Бородулина Елена Александровна* — профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, г. Самара, Чапаевская ул., д. 89; e-mail: borodulinbe@yandex.ru;

*Гладунова Елена Павловна* — доктор фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации Самарского государственного медицинского университета; 443099, г. Самара, Чапаевская ул., д. 89; e-mail: erp87@mail.ru;

*Вдоушкина Елизаветта Сергеевна* — аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, г. Самара, Чапаевская ул., д. 89.

УДК 616.921.5

# Осложненное течение гриппа А (H1N1). Случай из практики

**В.А. Волчков<sup>1,2</sup>, Д.Г. Ларин<sup>1,4</sup>, О.Н. Титова<sup>3</sup>, С.В. Ковалев<sup>1,2</sup>,  
О.М. Моисеева<sup>5</sup>, И.С. Саламатов<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова

<sup>4</sup> Введенская городская клиническая больница, Санкт-Петербург

<sup>5</sup> Городское патологоанатомическое бюро, Санкт-Петербург

## Complicated course of influenza A (H1N1). Case report

**V. Volchkov<sup>1,2</sup>, D. Larin<sup>1,4</sup>, O. Titova<sup>3</sup>, S. Kovalev<sup>1,2</sup>, O. Moiseeva<sup>5</sup>, I. Salamatov<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup> St. Petersburg State University

<sup>2</sup> St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

<sup>3</sup> St. Petersburg Pavlov State Medical University

<sup>4</sup> Vvedenskaya City Hospital, St. Petersburg

<sup>5</sup> City Pathologicoanatomic Bureau, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

В статье представлен анализ течения осложненного гриппа А (H1N1) у пациентки, проходившей лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. Исследованы в динамике основные клинико-биохимические показатели крови, дана оценка показателей газового состава артериальной крови до и во время проведения респираторной поддержки. Освещена динамика показателей ультразвуковых и рентгенологических исследований. Показаны главные направления медикаментозной терапии и особенности проведения искусственной вентиляции легких, представлены данные патологоанатомического исследования.

**Ключевые слова:** грипп А (H1N1), пневмония, искусственная вентиляция легких, респираторный дистресс-синдром, геморрагический синдром

### Summary

The article presents an analysis of complicated course of influenza A(H1N1) in a female patient undergoing treatment in the intensive care unit. Basic clinical and biochemical blood parameters are investigated in dynamics, the estimation of indexes of arterial blood gas structure before and during the respiratory support is given. The dynamics of ultrasound and radiographic studies results is described. The principal directions of drug treatment and specifics of artificial lung ventilation are shown, the data of pathoanatomical study are presented.

**Keywords:** influenza A(H1N1), pneumonia, artificial lung ventilation, respiratory distress syndrome, hemorrhagic syndrome

## Введение

С декабря 2015 г. в России и Санкт-Петербурге стали регистрироваться случаи заболевания гриппом А (H1N1) [1]. Пик заболеваемости пришелся на середину января 2016 г., когда был пройден эпидемиологический порог по данной инфекции. Эпидемиологический подъем в Санкт-Петербурге в 2018 г. также был сопряжен с увеличением случаев лабораторно подтвержденного гриппа [2]. Опасность заболевания обусловлена высокой патогенностью и контагиозностью вируса гриппа А (H1N1), а также возможностью быстрого, а порой и молниеносного развития тяжелых осложнений. Это определяет необходимость проявлять настороженность в отношении пациентов с подозрением на вирусную инфекцию [3, 4].

## Цель исследования

На клиническом примере провести анализ особенности течения гриппа А (H1N1), осложненного двусторонней вирусно-бактериальной пневмонией, острым геморрагическим и респираторным дистресс-синдромом.

## Задачи исследования

1. Исследовать клинико-лабораторные показатели у больной с осложненным течением гриппа А (H1N1).
2. Выявить особенности клинического течения гриппа А (H1N1), осложненного двусторонней вирусно-бактериальной пневмонией, острым геморрагическим и респираторным дистресс-синдромом.
3. Изучить результаты макро- и микропатологоанатомического исследования.

## Материалы и методы исследования

Больная Б., 47 лет доставлена в СПб ГБУЗ «Введенская больница» 30.12.2015. В момент поступления предъявляла жалобы на одышку в покое вплоть до удушья, резкую слабость, потливость, озноб, повышение температуры тела до 39° С, кашель без отхождения мокроты, ломоту в суставах и мышцах конечностей.

Из анамнеза болезни: заболела 5 дней назад, когда впервые появились озноб, насморк, сухой кашель, боль в горле при глотании, ломота в мышцах и повышение температуры тела. К врачу не обращалась, лечилась самостоятельно, принимала жаропонижающие (парацетамол) и отхаркивающие (амброгексал) препараты. На 5-е сутки состояние резко ухудшилось. На фоне сохраняющейся гипертермии появилась одышка при незначительной физической нагрузке, а затем и в покое, усилился непродуктивный кашель, выросла слабость.

Страдает хроническим бронхитом в течение 10 лет и гипертонической болезнью («рабочее» АД 130/80 мм рт.ст.).

Сезонную противогриппозную вакцинацию не проводила.

Из объективного статуса: состояние крайне тяжелое. В сознании, астенична, беспокойна. Кожный покров влажный, бледно-серого цвета, без сыпи, горячий на ощупь. Зев гиперемирован, без налетов и гнойных включений. Дыхание жесткое, проводится с ослаблением в средних и нижних отделах обоих легких. Частота дыхания до 32 в минуту. Одышка носит преимущественно инспираторный характер. Аускультативно — сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы в средних и нижних отделах обоих легких, там же притупление перкуторного звука. Sat O<sub>2</sub> — 82%, АД — 150/100 мм рт.ст., пульс 120 в минуту, ритмичный.

Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах, печень на 3 см выступает из-под края реберной дуги. Перистальтика активная.

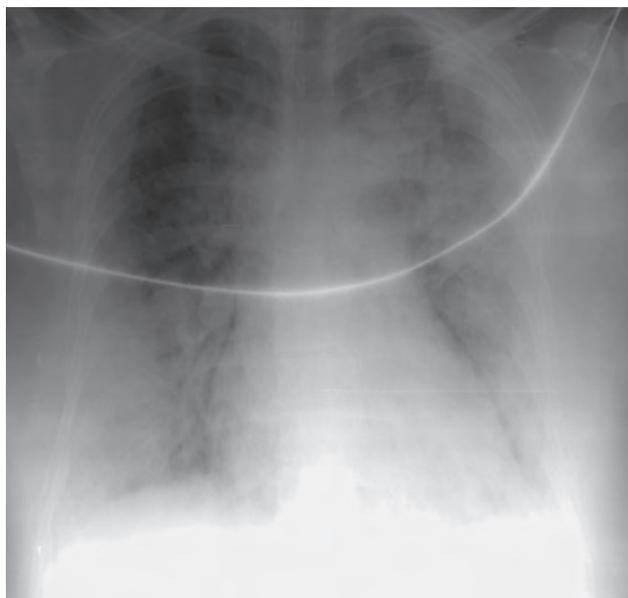
ЭКГ от момента поступления: синусовый ритм. Признаки гипертрофии левого желудочка. Неспецифические изменения реполяризации в отведениях V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>, (±)T, вероятно дисметаболического характера.

Эхокардиография от 31.12.2015: левое предсердие дилатировано. Тенденция к дилатации правых отделов сердца. Стенки левого желудочка гипертрофированы. Систолическая функция сохранена, достоверных зон гипо- и акинезии миокарда нет. Легочная гипертензия II ст. (СДЛА 41 мм рт.ст.).

Рентгенографическое исследование легких от 30.12.2015 (выполнено в условиях ОРИТ в положении лежа на спине): отмечаются массивные инфильтративные изменения в обоих легких, во всех легочных полях, более выраженные в левом легком. Инфильтрация и расширение корней легких (рис. 1).

При поступлении в ОРИТ были проведены клинический и биохимический анализы крови (табл. 1, 2). Определены показатели газового состава, кислотно-основного равновесия и электролитного баланса артериальной крови (табл. 3).

Наличие сдвига лейкоцитарной формулы влево и увеличения лейкоцитарного индекса интоксикации в клиническом анализе крови в день поступления в стационар свидетельствует о присоединении к вирусной инфекции бактериального компонента. Высокая степень интоксикационного синдрома подтверждается изменениями биохимических показателей крови (гипергликемия, значительное повышение уровня С-реактивного белка), а появление признаков печеночной недостаточности (билирубинемия, увеличение печеночных ферментов, гипопропротеинемия) свидетельствует о гепатотоксическом действии вирусной инфекции. Лимфопения и снижение уровня иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG свидетельствуют о формировании вторичного дефицита клеточного и гуморального звеньев иммунитета на фоне тяжелого течения заболевания. Высокая степень дыхательной недостаточности подтверждалась клиническими и инструментальными методами исследований (ЧДД до 32 в минуту, Sat O<sub>2</sub> — 82%, гипоксемия до 61 мм рт.ст.).



**Рис. 1.** Массивные инфильтративные изменения в обоих легких, во всех легочных полях, более выраженные в левом легком. Инфильтрация и расширение корней легких при поступлении в стационар 30.12.2015

Дополнительные исследования:

- гепатит В — HBsAg — отрицательный;
- гепатит С — анти-ВГС общий — отрицательный;
- СПИД анти-ВИЧ — отрицательный;
- молекулярно-биологическое исследование на грипп (ПЦР) мазок, смыв: РНК вируса гриппа А(Н1N1) + (обнаружено).

Таблица 1

#### Клинический анализ крови от 30.12.2015

Показатель	Значение
Гемоглобин, г/л	136
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,3
Тромбоциты, г/л	354
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,2
Сегментоядерные, %	73
Палочкоядерные, %	8
Лимфоциты, %	8
Моноциты, %	9
Эозинофилы, %	1
Базофилы, %	1
СОЭ, мм/ч	15
ЛИИ, усл. ед.	2,6

Таблица 2

#### Биохимический анализ крови от 30.12.2015

Показатель	Значение
Глюкоза, ммоль/л	14,2
Общий билирубин, ммоль/л	26,9
АлАТ, ед./л	29,3
АсАТ, ед./л	80,1
Общий белок, г/л	55
Мочевина, ммоль/л	5,22
СРБ, мг/л	148,7
ПТИ, %	80
АЧТВ, с	3,8
D-димер	>0,5
IgA, мг/дл	600
IgM, мг/дл	46
IgG, мг/дл	494

Таблица 3

#### Анализ газового состава, кислотно-основного состояния и электролитного баланса артериальной крови от 30.12.2015

Показатель	Значение
PaO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	61
PaCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	40,2
pH	7,36
сHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	23,3
BE, ммоль/л	1,4
BE <sub>есf</sub> , ммоль/л	0,3
ВВ, ммоль/л	49,4
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	135
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	102
iCa <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,2
K <sup>+</sup> , ммоль/л	3,9

Исследование крови на посев и чувствительности к антибиотикам от 30.12.2015: рост микрофлоры не обнаружен.

Исследование промывных вод из бронхов от 30.12.2015: фон воспалительный (L5-24). ВК — отрицательный, опухолевых клеток не обнаружено.

Фибробронхоскопия от 30.12.2015: слизистая оболочка трахеи и бронхов розовая, отечная, мозаично

гиперемирована. Сосудистый рисунок сглажен. Секрета слизистая, жидкая. Дистония трахеобронхиального дерева — I ст.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 31.12.2015: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени с обеднением сосудистого рисунка.

На основании анамнеза, клинической симптоматики, данных физикального обследования и лабораторно-инструментальных исследований пациентке был поставлен предварительный диагноз.

1. Основной: Грипп А (H1N1). Хронический бронхит в стадии обострения.
2. Осложнения: внегоспитальная двусторонняя пневмония. Интоксикационный синдром тяжелой степени, ДН II–III ст. Острый респираторный дистресс-синдром.
3. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II (АГ2, РССО4). Ожирение II ст., сахарный диабет 2-го типа, впервые выявленный.

На начальном этапе лечение больной в условиях ОРИТ включало:

- комбинированную антибактериальную терапию — аугментин внутривенно капельно по 1200 мг каждые 8 ч + клаксид внутривенно 500 мг 2 раза в сутки, противогрибковую терапию — флуконазол внутрь по 150 мг 1 раз в сутки, антикоагулянтную терапию — эноксапарин натрия (клексан) подкожно 60 мг/0,6 мл 2 раза в сутки;
- инфузионно-детоксикационную и обменкорригирующую терапию — кристаллоиды, рео- и волюмкорректоры, поляризующий раствор;
- бронходилатационную и муколитическую терапию — ингаляции через небулайзер беродуала (20 капель 4 раза в сутки), лазолвана (4 мл 2 раза в сутки), пульмикорта (500 мкг 2 раза в сутки);
- кислородную терапию до 40 л/мин (через носовые канюли и лицевую маску);
- глюкокортикоидную терапию — дексаметазон (внутривенно 24 мг/сут);
- противовирусную терапию — тамифлю (осельтамивир) — 75 мг 2 раза в сутки;
- иммуномодулирующую терапию — имунофан внутримышечно 50 мкг/сут, пентаглобин внутривенно капельно 250 мл в сутки в течение 2 дней.

Также в комплексную интенсивную терапию были включены диуретики (верошпирон, фуросемид), гастропротекторы (омепразол), блокаторы АПФ (эналаприл), гепатопротекторы (гептрал), инсулин (коррекция по уровню глюкозы крови).

В целях респираторной поддержки была подключена неинвазивная вентиляция легких лицевой маской в режимах CPAP и PS (аппаратом ИВЛ Drager Savina 300).

Несмотря на проводимую лекарственную терапию и респираторную поддержку, состояние больной оставалось крайне тяжелым: выраженное снижение оксигенации артериальной крови (PaO<sub>2</sub> до 45 мм рт.ст.), гиперкапния (PaCO<sub>2</sub> 55–60 мм рт.ст.) и респираторный ацидоз (pH 7,2).

В связи с этим (спустя 9 ч после госпитализации) было принято решение о переводе больной на искусственную вентиляцию легких. Выполнена интубация трахеи, и пациентка переведена на ИВЛ аппаратом Drager Savina 300 в режиме IPPV с параметрами вентиляции: МОД — 13 л/мин, ДО — 650 мл, ЧД 18 в минуту, время вдоха 1,1 с, инспираторная пауза 0,4 с, инспираторный поток 60 л/мин (форма потока прямоугольная), FiO<sub>2</sub> до 80%, PEEP 5 см вод.ст.

После проведенных мероприятий состояние больной стабилизировалось. АД 130/70 мм рт.ст., ЧСС 89 уд./мин, Sat O<sub>2</sub> 96%, PaO<sub>2</sub> 90 мм рт.ст., PaCO<sub>2</sub> 34 мм рт.ст.

На 3-и сутки проведения ИВЛ с целью оптимизации санации трахеобронхиального дерева, а также с учетом необходимости продолжения респираторной поддержки выполнена трахеостомия.

Проводили ежедневные санационные бронхоскопии, при которых сохранялась картина диффузных диапедезных кровоизлияний слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. Осуществлялось эндобронхиальное введение пульмозима (дорназа-α 2,5 мг/2,5 мл) и сурфактанта-БЛ (75 мг). В условиях контролируемой ИВЛ применялся альвеолярный рекрут-маневр и вентиляция в положении пациентки лежа на животе (prone-position).

В повторных исследованиях промывных вод из бронхов от 02.01.2016 выявлен рост патогенной микрофлоры (*Streptococcus pneumoniae*).

При рентгенографическом исследовании легких от 03.01.2016 зарегистрировано увеличение инфильтративных изменений в обоих легких (рис. 2).

Нарастание патологических изменений в легких коррелировало с отрицательной динамикой клинических и биохимических показателей крови (табл. 4, 5). Увеличивался лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, сохранялись высокие показатели лейкоцитарного индекса интоксикации. Снижение количества тромбоцитов и протромбинового индекса подтверждало развитие у пациентки геморрагического синдрома. Повышение уровня печеночных ферментов, мочевины и креатинина свидетельствовало о прогрессировании полиорганной недостаточности.

На 3-и сутки нахождения больной в ОРИТ была проведена смена антибактериальной терапии: назначен меропенем по 1 г внутривенно каждые 8 ч. Отменена антикоагулянтная терапия из-за снижения количества тромбоцитов и изменения их функциональных свойств.

В течение последующих 6 сут больная находилась на ИВЛ. Несмотря на большой объем поражения легочной ткани, удавалось поддерживать pH и газовый состав артериальной крови на допустимом уровне. Однако это достигалось жесткими параметрами принудительной ИВЛ и необходимостью применения гипнотивно-седативной и миорелаксирующей терапии. Попытки смягчения параметров и режимов ИВЛ были не продуктивны.

На 7-е сутки пребывания пациентки в ОРИТ произошла остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия в полном объеме — без эффекта. Констатирована биологическая смерть.

Посмертный диагноз:

1. Основной: грипп А (H1N1). Хронический бронхит в стадии обострения.
2. Осложнения основного: внегоспитальная двусторонняя пневмония. Респираторный дистресс-синдром. Геморрагический синдром. Синдром полиорганной недостаточности. Дыхательная недостаточность III ст.
3. Сопутствующие: ГБ II ст. (АГ2, РССО4), сахарный диабет 2-го типа, декомпенсация. Ожирение III ст.

Полученные данные согласуются с результатами работы Л.В. Волощук и соавт. (2017), где показано, что у большинства (89%) умерших от тяжелых форм гриппа А(H1N1) смерть наступила после 5 сут от начала заболевания и у всех диагностировалась субтотальная вирусно-бактериальная пневмония, в 71% случаев — с геморрагическим компонентом [5].

При макроскопическом патологоанатомическом исследовании выявлены выраженное полнокровие и отек жировой клетчатки, отек и полнокровие легких (рис. 3). Слизистая оболочка трахеобронхиального дерева набухшая, резко полнокровная с многочисленными точечными, местами сливающимися между собой кровоизлияниями — геморрагическое воспаление (рис. 4). В легочной ткани отмечались многочисленные очаги

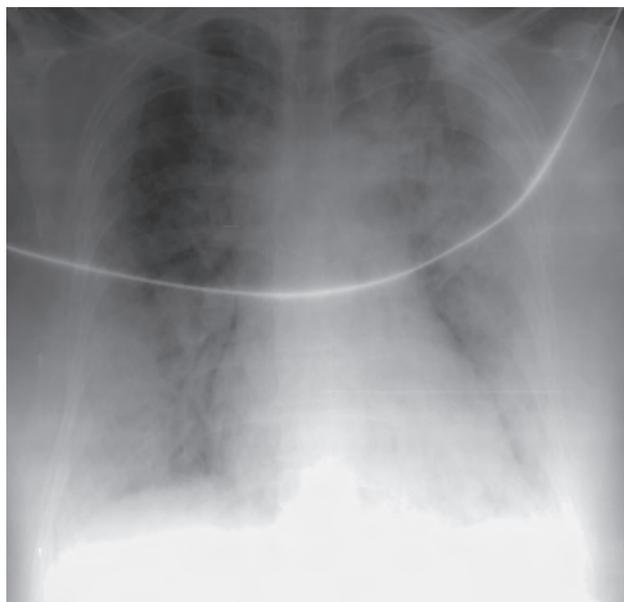


Рис. 2. Увеличение инфильтративных изменений в обоих легких на 5-е сутки нахождения больной в стационаре

Таблица 4

#### Динамика основных показателей клинического анализа крови пациентки за время пребывания в ОРИТ

Показатель	Дата					
	30.12.2015	31.12.2015	01.01.2016	02.01.2016	03.01.2016	04.01.2016
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,2	6,1	8,4	12,6	13,7	13,1
Гемоглобин, г/л	136	139	122	105	118	106
Тромбоциты, г/л	354	185	226	181	117	82
Палочкоядерные, %	8	7	9	8	7	8
Лимфоциты, %	8	9	9	10	8	9
ЛИИ, усл. ед.	2,6	2,4	1,9	3,1	3,6	2,9

Таблица 5

#### Динамика основных биохимических показателей крови пациентки за время пребывания в ОРИТ

Показатель	Дата					
	30.12.2015	31.12.2015	01.01.2016	02.01.2016	03.01.2016	04.01.2016
Глюкоза, ммоль/л	14,2	6,1	8,4	12,6	13,7	13,1
АлАТ, ед./л	45,3	90,7	72,6	86,2	93,5	112,3
АсАТ, ед./л	80,1	138,9	120,2	121,1	90,8	80,5
Общий белок, г/л	55	36	47	40	43	39
Мочевина, ммоль/л	3,8	6,3	9,9	15,2	21,8	23,9
Креатинин, ммоль/л	99	78,4	99,8	199,9	225,2	248
ПТИ, %	80	87	62	54	58	42

кровоизлияний и пневмонические очаги с воспалительным экссудатом (рис. 5). Также были выявлены макроскопические признаки отека, полнокровия и набухания мозгового вещества (рис. 6).

Микроскопическое патологоанатомическое исследование: стенка бронха практически без эпителиальной выстилки, отсутствуют реснички, появляется зернистость



**Рис. 3.** Выраженное полнокровие и отек жировой клетчатки, отек и полнокровие легких. Масса правого легкого 1,8 кг, левого легкого — 1,6 кг (макропрепарат)



**Рис. 4.** Слизистая оболочка трахеобронхиального дерева набухшая, резко полнокровная с многочисленными точечными, местами сливающимися между собой кровоизлияниями — геморагическое воспаление. В просвете трахеи и бронхов — несвернувшаяся кровь (макропрепарат)

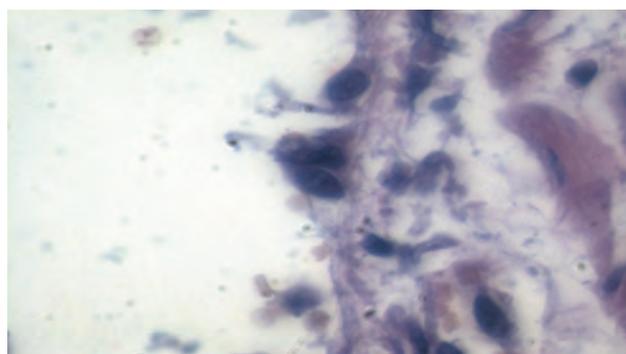


**Рис. 5.** Многочисленные кровоизлияния и пневмонические очаги с воспалительным экссудатом в легочной ткани (макропрепарат)

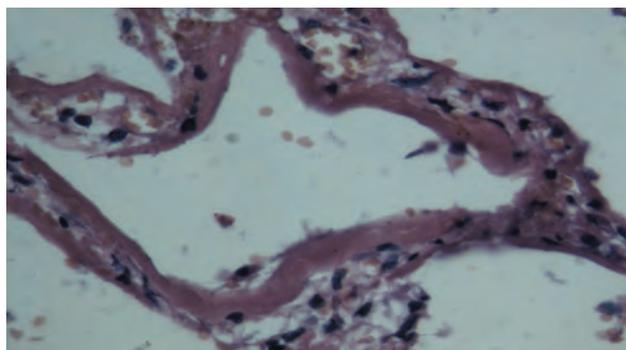
цитоплазмы (рис. 7). Имеются участки, где гиалиновые мембраны полностью выстилают стенки альвеол (рис. 8). Неравномерная воздушность легочной ткани, резкое полнокровие сосудов разных калибров, утолщение и разрыхление стенок сосудов. Просвет альвеол заполнен клетками бронхиального эпителия, эндотелиальными клетками, гиалиновыми мембранами, макрофагами, большая часть которых трансформирована в «гриппозные» клетки (рис. 9). При исследовании миокарда выявлены интерстициальный отек, утолщение и дезорганизация



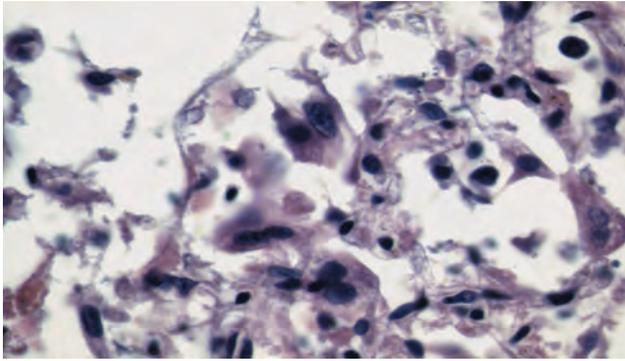
**Рис. 6.** Макроскопические признаки отека, полнокровия и набухания мозгового вещества (макропрепарат)



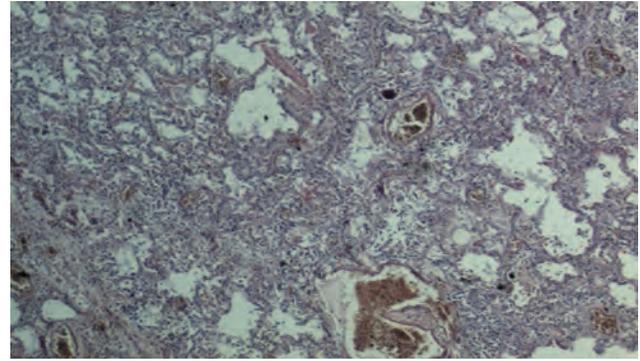
**Рис. 7.** Стенка бронха без эпителиальной выстилки, отсутствуют реснички, появляется зернистость цитоплазмы. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 100$  (микропрепарат)



**Рис. 8.** Просвет альвеол с гиалиновыми мембранами. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 100$  (микропрепарат)

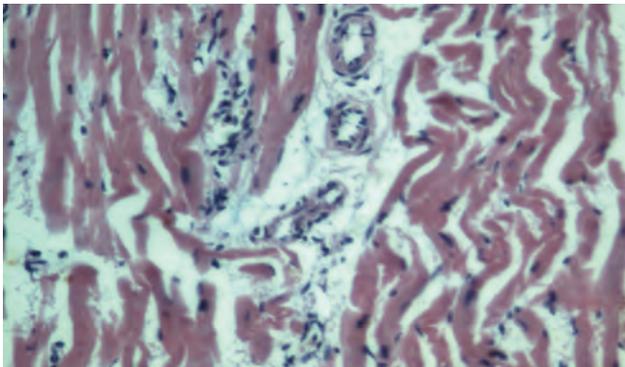


а



б

**Рис. 9.** Неравномерная воздушность легочной ткани, резкое полнокровие сосудов разных калибров, утолщение и разрыхление стенок сосудов. Просвет альвеол заполнен клетками бронхиального эпителия, эндотелиальными клетками, гиалиновыми мембранами, макрофагами, большая часть которых трансформирована в «гриппозные» клетки (а, б). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 100$  (микропрепарат)



**Рис. 10.** Интерстициальный отек миокарда, утолщение и дезорганизация стенок сосудов, набухание эндотелия с повышением проницаемости стенки и с периваскулярным отеком и лимфоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 100$  (микропрепарат)

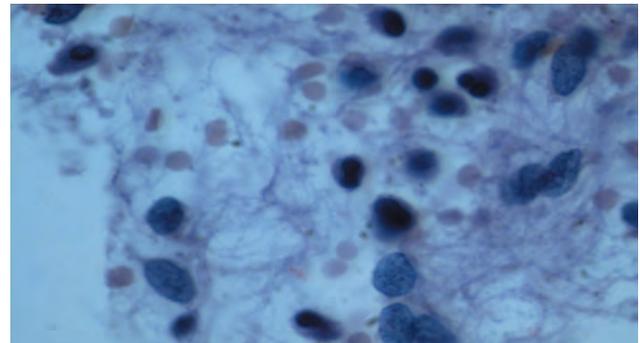
стенок сосудов, набухание эндотелия с повышением проницаемости стенки и с периваскулярным отеком и периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией (рис. 10). Мягкая мозговая оболочка инфильтрирована гриппозными клетками, часть из которых кариолизированы (рис. 11, а). Стенки сосудов мягкой мозговой оболочки полнокровны, отмечается внутрисосудистый тромбоз, периваскулярный отек. Около мелких сосудов видны периваскулярные кровоизлияния (рис. 11, б).

### Патологоанатомический диагноз

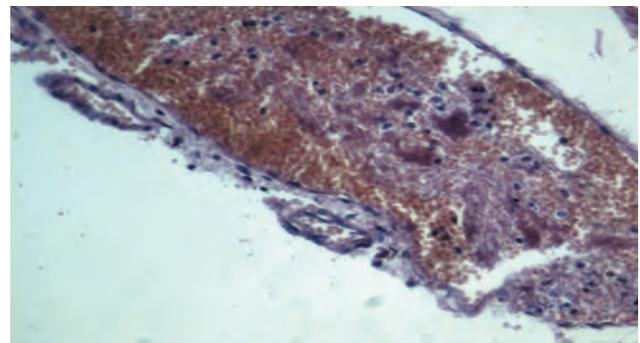
Основное заболевание: грипп А (H1N1), подтвержденный прижизненной и посмертной ПЦР.

Вирусная субтотальная пневмония с гиалиновыми мембранами.

Осложнения основного заболевания: Вирусный миокардит. Геморрагический синдром: множественные петехиальные кровоизлияния в серозных и слизистых оболочках. Васкулит мягких мозговых обо-



а



б

**Рис. 11.** Мягкая мозговая оболочка инфильтрирована гриппозными клетками, часть из которых кариолизирована (а). Стенки сосудов мягкой мозговой оболочки полнокровны, отмечается внутрисосудистый тромбоз, периваскулярный отек. Около мелких сосудов отмечаются периваскулярные кровоизлияния (б). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 100$  (микропрепарат)

лочек и сосудов головного мозга. Острое венозное полнокровие внутренних органов. Отек легких. Отек головного мозга. Резко выраженная паренхиматозная дистрофия миокарда, печени, почек.

Сопутствующие заболевания: СД 2-го типа, ИБС, атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз коронарных артерий II-2. Гипертоническая болезнь. Ожирение III ст.

Причина смерти: грипп, респираторный дистресс-синдром.

## Выводы

1. Отсутствие противогриппозной вакцинации, несвоевременное обращение за медицинской помощью, а также позднее начало противовирусной терапии играют ключевую роль в развитии тяжелых осложнений гриппа А (H1N1).
2. Высокая патогенность вируса гриппа А (H1N1), а также развитие вторичного иммунодефицитного

состояния являются факторами риска присоединения бактериальной микрофлоры даже при раннем назначении антибактериальной терапии широкого спектра действия.

3. Ведущим в танатогенезе осложненного течения гриппа А (H1N1) является респираторный дистресс-синдром, требующий проведения контролируемой механической вентиляции легких, а в случаях некорректируемой гипоксемии или гиперкапнии — подключения экстракорпоральных методов оксигенации крови.
4. Макро- и микроскопические патологоанатомические исследования демонстрируют крайне высокую патогенность и инвазивность вируса гриппа А (H1N1).

## Список литературы

1. Карпова Л.С., Половцева Н.М., Столярова Т.П. и др. Эпидемиологические особенности эпидемии гриппа 2016 года в Санкт-Петербурге // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. № 4 (89). С. 13–21. *Karpova L.S., Polovceva N.M., Stolyarova T.P. i dr. Ehpide-miologicheskie osobennosti ehpidemii grippa 206 goda v Sankt-Peterburge // Ehpide-miologiya i vakci-noprofilaktika. 2016. N 4 (89). S. 13–21.*
2. Распоряжение Комитета по здравоохранению от 20.03.2018 № 142-р «О дополнительных мероприятиях по профилактике и оказанию медицинской помощи больным гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями в Санкт-Петербурге в сезон 2018 года». *Rasporyazhenie Komiteta po zd-ravooohraneniyu ot 20.03.2018 N 142-r «O dopol-nitel'nyh meropriyatiyah po profilaktike i okazaniyu medicinskoj pomoshchi bol'ny'm grippom i drugimi ostrymi respiratornymi virusnymi infekciyami v Sankt-Peterburge v sezon 2018 goda».*
3. Волчков В.А., Титова О.Н., Ларин Д.Г. и др. Клинический случай тяжелого течения гриппа А/H1N1, осложнившегося пневмонией, абсцессом легкого, миокардитом и тромбоэмболией легочной артерии // Медицинский альянс. 2016. № 4. С. 45–51. *Volchkov V.A., Titova O.N., Larin D.G. i dr. Klinicheskij sluchaj tyazhyologo techeniya grippa A/H1N1, oslozhnivshegosya pnevmoniej, abscessom lyogkogo, miokarditom i tromboehmboliej lyogochnoj arterii // Medicinskij al'yans. 2016. N 4. S. 45–51.*
4. Bai L., Gu L., Can B. et al. Clinical features of pneumonia caused by influenza A(H1N1) virus in Beijing, China // *Chest: prepub-lished online September, 2010. P. 1–38.*
5. Волощук Л.В., Рожкова Е.Г., Го А.А. и др. Клинико-лабораторный анализ летальных случаев тяжелой формы гриппа А(H1N1) PDM 2009 за период эпидемии 2015/2016 гг. в Санкт-Петербурге // Детские инфекции. 2017. № 4. С. 10–16. *Voloshchuk L.V., Rozhkova E.G., Go A.A. i dr. Kliniko-laboratornyj analiz letal'nyh sluchaev tyazheloj formy grippa A(H1N1) PDM 2009 za period ehpidemii 2015/2016 gg. v Sankt-Peterburge // Detskie infekcii. 2017. N 4. S. 10–16.*

Поступила в редакцию 29.06.2018 г.

## Сведения об авторах:

*Волчков Владимир Анатольевич* — заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8А; главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: volchkovva@mail.ru;

*Ларин Дмитрий Геннадиевич* — доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8А; заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Введенской городской клинической больницы; 191180, Санкт-Петербург, Лазаретный пер., д. 4; e-mail: doctor32.65@mail.ru;

*Титова Ольга Николаевна* — директор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: titova-on@mail.ru;

*Ковалев Сергей Владимирович* — доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8А; старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: doctor-s2@yandex.ru;

Моисеева Ольга Михайловна — заведующая Адмиралтейским отделением Городского патологоанатомического бюро; 190005, Санкт-Петербург, Троицкий пр., д. 1; e-mail: doctor32.65@mail.ru;

Саламатов Илья Сергеевич — младший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; врач отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Введенской городской клинической больницы; 191180, Санкт-Петербург, Лазаретный пер., д. 4; e-mail: doctor32.65@mail.ru.

# ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

**ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ**

Новый химический класс противотуберкулезных препаратов группы Тиосемикарбазонов



- ▶ оказывает строго избирательное действие на МБТ
- ▶ активизирует фагоцитарную активность макрофагов
- ▶ сокращает время заживления очагов деструкции в легких
- ▶ входит в перечень ЖНВЛП

Перхлозон.рф

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО ФАРМАЦИНТЕЗ  
 ФАРМАЦИНТЕЗ

УДК 616.24-089:616-002.555

# Результаты комплексного лечения ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких

**Т.А. Ворончихин<sup>2</sup>, А.О. Аветисян<sup>1</sup>, И.В. Васильев<sup>1</sup>, Г.Г. Кудряшов<sup>1</sup>,  
П.К. Яблонский<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>2</sup> Республиканская клиническая туберкулезная больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

## Results of complex treatment of limited fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis

**T. Voronchihin<sup>2</sup>, A. Avetisyan<sup>1</sup>, I. Vasil'ev<sup>1</sup>, G. Kudryashov<sup>1</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

<sup>2</sup> Republican clinical tubercular hospital Ministries of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk

<sup>3</sup> St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

При изучении эффективности оперативного лечения ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких проведен сравнительный анализ результатов консервативного лечения, резекционных и торакопластических вмешательств, а также изучено их влияние на среднюю длительность заболевания. Всего за 2005–2012 гг. с ограниченными формами фиброзно-кавернозного туберкулеза легких наблюдались 194 человека. Для оценки эффективности применения хирургического метода в комплексном лечении больных туберкулезом легких все пациенты были разделены на три группы. Контрольную (1-ю) группу составили 86 больных, получавших консервативную терапию; 45 пациентам была проведена резекция легкого в объеме лобэктомии (2-я группа); 63 пациентам выполнена торакопластика (3-я группа). Средняя длительность заболевания туберкулезом легких в исследуемый период в Российской Федерации варьировала от 3,1 до 2,9 года. Длительность заболевания фиброзно-кавернозным туберкулезом легких была в десятки раз выше и достигла максимум

ма в 2010 г. (20,7 года). Выявлено, что консервативная терапия приводит к клиническому излечению в 19,8% случаев. При сочетании химиотерапии и хирургических методов эффективность лечения повышается до 41,3% при выполнении торакопластики и до 86,7% при анатомической резекции легкого. Анализ времени наступления события методом Каплана–Майера показывает, что наибольшая эффективность лечения пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких достигается в первые 2 года наблюдения. Это соответствует средней длительности заболевания туберкулезом легких, рассчитанной по основным эпидемиологическим показателям. После второго года эффективность лечения уменьшалась, и после шестого года ни в одной исследуемой группе положительных результатов не отмечалось. В контрольной группе и группе больных, перенесших торакопластику, после пятого года эффективность лечения снижается, доля пациентов с признаками активного туберкулеза легких составляет 49,8% при торакопластике и 71,2% при консервативном лечении. Все эти больные остаются потенциальными источниками ин-

фекции, что подтверждается средней длительностью заболевания при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких.

**Ключевые слова:** фиброзно-кавернозный туберкулез, хирургическое лечение туберкулеза легких

### Summary

The results of conservative treatment, resection and thoracoplasty interventions in limited forms of fibrotic-cavernous pulmonary tuberculosis and their effect on the average duration of the disease were analyzed. In 2005–2012 years, 194 people were observed with limited forms of fibrotic-cavernous pulmonary tuberculosis. All patients were divided into three groups to assess the effectiveness of the surgical method in the complex treatment of patients with pulmonary tuberculosis and their impact on the results of treatment. A control group of 86 patients treated with conservative therapy. 45 patients were resected lung in the volume of a lobectomy. 63 patients was underwent thoracoplasty. The average duration of pulmonary tuberculosis in the study period in the Russian Federation ranged from 3.1 years to 2.9 years in 2013. The average duration of disease of fibrous-cavernous lung tu-

berculosis is ten times higher. It amounted to a maximum in 2010 is 20.7 years. Conservative therapy leads to clinical cure in 19.8% of cases. By including in the complex therapy surgical methods efficiency increases to 41.3% in thoracoplasty and 86.7% of cases with lung resection. When analyzing the time of occurrence of the event by Kaplan–Mayer method, the greatest efficiency of treatment of patients with fibrotic-cavernous pulmonary tuberculosis is achieved in the first 2 years of observation. This corresponds to the average duration of pulmonary tuberculosis, which were calculated on the main epidemiological indicators. After the second year of observation, the effectiveness of treatment decreased and after the sixth year of observation we have not positive results in any study group. The efficiency decreases in the control group of patients and in the group of patients with thoracoplasty a after the fifth year of observation and the proportion of patients with signs of active pulmonary tuberculosis was 49.8% with thoracoplasty and 71.2% with conservative treatment. All these patients continue to be potential sources of infection.

**Key words:** fibrous-cavernous tuberculosis, surgical treatment of pulmonary tuberculosis

### Введение

В настоящее время во всем мире, несмотря на снижение заболеваемости, туберкулез является одной из основных проблем мирового здравоохранения. Это связано в первую очередь с распространением лекарственно устойчивого туберкулеза, эффективность консервативного лечения которого не превышает 52% [1–3]. Низкая эффективность медикаментозного лечения обусловлена отсутствием эффективных бактерицидных препаратов для этих пациентов, а также высокой частотой развития нежелательных лекарственных реакций на фоне приема бактериостатических препаратов второго и третьего ряда. При одностороннем деструктивном поражении легкого в пределах одной доли количество МБТ в зоне поражения увеличивается в логарифмической прогрессии. Лечение этих больных представляет большие трудности из-за высокой степени лекарственной устойчивости МБТ [4]. Морфологически необратимые поражения и хроническое течение заболевания являются неблагоприятным фоном в клиническом и эпидемиологическом плане. В связи с этим возрастает роль хирургических методов лечения, что находит подтверждение как в российских, так и в иностранных публикациях. В русскоязычной литературе хронические деструктивные формы туберкулеза называют фиброзно-

кавернозным туберкулезом легких (ФКТЛ). Для этой формы туберкулеза характерно наличие фиброзной каверны, фиброзных изменений в окружающей легочной ткани и очагов бронхогенного отсева в легочной ткани различной степени и давности. Как правило, поражается дренирующий каверну бронх, что и затрудняет излечение этих больных [5].

Заболеваемость и распространенность ФКТЛ в России остаются достаточно высокими. При этом эффективность комплексного лечения этой формы туберкулеза легких, а главное исходы и сроки получения результатов в доступной литературе освещены недостаточно. Основная масса исследований, посвященных изучению роли хирургических методов в лечении туберкулеза, рассматривает только ближайшие результаты операций [6–9]. При этом удаление основного резервуара инфекции или выполнение коллапсо-хирургических вмешательств далеко не всегда завершает комплекс лечебных мероприятий даже при ограниченном фиброзно-кавернозном туберкулезе, так как остаются очаги отсева, которые требуют продолжения курса терапии противотуберкулезными препаратами [10]. В аналитических обзорах, посвященных туберкулезу в Российской Федерации, средняя длительность заболевания фиброзно-кавернозным туберкулезом также не нашла своего отражения [1–3].

## Цель исследования

Изучить результаты комплексного лечения ФКТЛ, дать обоснование включения в комплекс лечения хирургических методов и выявить их влияние на среднюю продолжительность заболевания.

## Материалы и методы исследования

При изучении эффективности оперативного лечения ФКТЛ проведен сравнительный анализ результатов консервативного лечения, резекционных и торакопластических вмешательств при ограниченных (долевых) формах ФКТЛ. Тип исследования ретроспективно-проспективный, когортный. Всего за 2005–2012 гг. с ограниченными формами ФКТЛ наблюдались 194 человека. Результаты исследования фиксировались на 31 декабря 2013 г.

Критерии включения в исследование:

- 1) больные ФКТЛ в возрасте от 18 до 70 лет с бактериологическим подтверждением диагноза;
- 2) локализация процесса в пределах верхних долей справа или слева;
- 3) приверженность больных к лечению.

Критерии исключения:

- 1) отказ больных от лечения;
- 2) прерывание курса противотуберкулезной терапии более чем на 2 мес;
- 3) наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации.

Для оценки эффективности применения хирургического метода в комплексном лечении больных туберкулезом легких и его влияния на результаты лечения все пациенты были разделены на три группы.

В 1-ю (контрольную) группу вошли 86 больных с впервые выявленным ФКТЛ. Основанием для включения в контрольную группу явился письменный отказ от оперативного вмешательства. Все больные получали противотуберкулезную терапию в соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности МБТ на основании нормативно-правовых актов РФ и рекомендаций ВОЗ.

Во 2-ю группу вошли 45 больных, которым не менее 6 мес проводилась адекватная противотуберкулезная полихимиотерапия по тем же принципам, что и в контрольной группе, но в связи с сохранением полостей распада в пределах верхней доли легкого и бактериовыделения им выполнено хирургическое вмешательство в объеме анатомической резекции легкого (РЛ) — верхней доли слева или справа, в зависимости от локализации процесса.

В 3-ю группу вошли 63 больных, которые также получали адекватную химиотерапию, как и пациенты 1-й и 2-й групп, но локализация и степень поражения достоверно не отличались от таковых во 2-й группе, однако им выполнены коллапсо-хирургические операции в объеме верхнезадней торакопластики (ТПЛ) с пораженной стороны.

Распределение пациентов по полу представлено в табл. 1.

Медиана возраста в группе с проведенной резекцией легкого составила 46 лет, при торакопластике — 42 года, в контрольной группе — 47,5 года.

Всем больным проведен стандартный комплекс обследования, включающий физикальный осмотр, общеклинические методы, посев мокроты на МБТ (на жидкие и плотные питательные среды), лучевые методы диагностики, функциональные методы обследования.

Клинически излеченными считали пациентов, у которых не определялись признаки активности специфического процесса: бактериовыделение и полости распада, а также отсутствовали инфильтративные изменения при рентгенологическом обследовании. Неэффективным результатом считали наличие хотя бы одного признака специфического процесса.

Статистическую обработку данных проводили методом анализа выживаемости, позволяющим оценить вероятность для пациента пережить произвольный интервал времени, измеренный от даты стартового события. Однако с учетом того, что результатом исследования была оценка эффективности лечения, предложено называть данный метод «анализ времени наступления события» [11].

Таблица 1

### Распределение пациентов по полу

Пациенты	1-я группа (контрольная)		2-я группа (РЛ)		3-я группа (ТПЛ)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	67	77,9	36	80	49	77,8	152	78,3
Женщины	19	22,1	9	20	14	22,2	42	21,7
Всего	86	100,00	45	100,00	63	100,00	194	100,00

Стартовым событием считали начало лечебно-го воздействия — прием ПТП в контрольной группе, проведение оперативного вмешательства в исследуемых группах.

В нашем исследовании полными наблюдениями считали достижение эффекта от лечения в виде ликвидации полости распада и абациллирование. Цензурированными наблюдениями явились неэффективно леченые больные с сохранением признаков активности процесса: бацилловыделение и/или сохранение полости распада. Результатом анализа наступления события была оценка функции выживания по Каплану–Майеру. Графическое представление метода заключается в построении графика, отражающего пропорцию пациентов, у которых событие не произошло к определенному моменту времени.

Кривую анализа выживаемости также характеризует медиана выживаемости — интервал времени, в конце которого вероятность выживания (наступления мониторируемого события) равна 0,5, то есть за этот интервал у половины наблюдаемых пациентов случилось мониторируемое событие (достигнуто клиническое излечение).

Также для статистической обработки данных пользовались непараметрическими методами обработки данных пакета Statistica 6.0.

Среднюю длительность заболевания рассчитывали как соотношение распространенность/заболеваемость. В анализе использовали данные аналитических обзоров статистических показателей, применяемых в Российской Федерации по туберкулезу и материалов Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза за 2005–2013 гг. В расчет включали показатели заболеваемости по ф. 33 в

Российской Федерации и в Удмуртской Республике, так как исследуемая когорта формировалась на территории этого субъекта Российской Федерации.

## Результаты и их обсуждение

Заболеваемость туберкулезом легких в России в исследуемый период имела отчетливую тенденцию к снижению в 1,3 раза. В Удмуртской Республике заболеваемость туберкулезом легких также снизилась в 1,4 раза. Распространенность туберкулеза легких в Российской Федерации снизилась в 1,4 раза к 2013 г., в Удмуртской Республике — в 1,6 раза (табл. 2).

Заболеваемость ФКТЛ в Российской Федерации за девятилетний исследуемый период снизилась в 1,5 раза, на территории Удмуртии заболеваемость, напротив, возросла в 1,5 раза. Распространенность ФКТЛ в исследуемый период в Российской Федерации уменьшилась в 1,5 раза за девятилетний период. В Удмуртской Республике распространенность ФКТЛ не имела отчетливых колебаний в сторону увеличения или уменьшения и оставалась на уровне 18,0 на 100 тыс. населения. Эпидемиологические показатели заболеваемости и распространенности ФКТЛ представлены в табл. 3.

Средняя длительность заболевания туберкулезом легких в исследуемый период в Российской Федерации уменьшилась в 1,1 раза — с 3,1 до 2,9 года в 2013 г.

Длительность заболевания фиброзно-кавернозным туберкулезом легких была в десятки раз выше и достигла своего максимума (20,7 года) в 2010 г., при этом явного снижения длительности заболевания с течением времени не происходило. В Удмуртии снижение длительности заболевания туберкулезом легких

Таблица 2

### Показатели заболеваемости и распространенности туберкулеза легких за 2005–2013 гг.

Год	ТБС РФ ф. 33		ТБС УР ф. 33	
	заболеваемость на 100 тыс.	распространенность на 100 тыс.	заболеваемость на 100 тыс.	распространенность на 100 тыс.
2005	68,1	209,7	72,1	249,4
2006	68,0	202,5	69,8	241,2
2007	67,7	194,5	71,0	238,1
2008	69,0	190,5	71,9	233,8
2009	66,8	185,1	64,4	231,1
2010	62,3	178,7	57,5	223,0
2011	58,6	167,9	59,9	221,4
2012	55,1	157,7	54,7	180,8
2013	51,1	147,5	50,5	157,5

**Эпидемиологические показатели заболеваемости и распространенности фиброзно-кавернозного туберкулеза легких за 2005–2013 гг.**

Год	ФКТЛ РФ		ФКТЛ УР	
	заболеваемость на 100 тыс.	распространенность на 100 тыс.	заболеваемость на 100 тыс.	распространенность на 100 тыс.
2005	1,4	24,3	0,7	18,1
2006	1,3	24,5	0,4	18,3
2007	1,4	23,9	0,8	18,6
2008	1,3	22,8	0,8	17,9
2009	1,2	21,9	2,6	19,0
2010	1,0	20,7	1,3	19,0
2011	1,3	19,0	1,5	16,8
2012	1,1	17,5	1,6	17,7
2013	0,9	15,8	1,1	16,9

Таблица 4

**Длительность заболевания туберкулезом легких и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких**

Заболевание	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
ТБС РФ ф. 33	3,1	3,0	2,9	2,8	2,8	2,9	2,9	2,9	2,9
ФКТЛ РФ	17,1	18,3	17,1	17,5	18,3	20,7	14,6	15,9	17,6
ТБС УР ф. 33	3,5	3,5	3,4	3,3	3,6	3,9	3,7	3,3	3,1
ФКТЛ УР	25,9	45,8	23,3	22,4	7,3	14,6	11,2	11,1	15,4

за исследуемый период не отмечалось и оставалось на уровне трех лет. При этом длительность заболевания фиброзно-кавернозным туберкулезом легких также была в десятки раз выше. Данные представлены в табл. 4.

Таким образом, показатель длительности заболевания отражает процесс низкой эффективности лечения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и формирования длительно существующего, эпидемиологически опасного ядра в популяции.

Включая в комплекс лечебных мероприятий хирургический метод резекции легкого или торакопластику, мы существенно повышаем эффективность лечения ФКТЛ.

С применением только консервативной терапии при сформированном ФКТЛ достичь клинического излечения удалось лишь в 19,8% случаев, при включении в комплекс хирургических методов эффективность терапии повышается до 41,3% при применении торакопластики и до 86,7% при резекции легкого (рис. 1).

При применении активной хирургической тактики эффективность лечения при выполнении резекции в

2,3 раза, а при выполнении торакопластики — в 1,5 раза выше по сравнению с консервативным методом.

Летальность в контрольной группе составила 16,3% (14 пациентов), при выполнении резекции — 6,8% (3 пациента), в группе больных, перенесших торакопластику, — 14,3% (9 пациентов) (рис. 2). Причиной смерти стало прогрессирование специфического процесса. Послеоперационной летальности в исследуемых группах не отмечалось.

Применив статистический метод «анализ выживаемости», мы выявили влияние комплексного подхода в лечении ограниченного ФКТЛ на среднюю длительность заболевания.

При анализе по Каплану–Майеру была дана оценка динамики клинического излечения во времени. Различия в исследуемых группах носят достоверный характер. Результаты анализа представлены на рис. 3 и в табл. 5–8.

Медиана выживаемости в контрольной группе отсутствовала.

В группе резекции медиана наступления события составила 2 года, то есть половина пациентов ко вто-

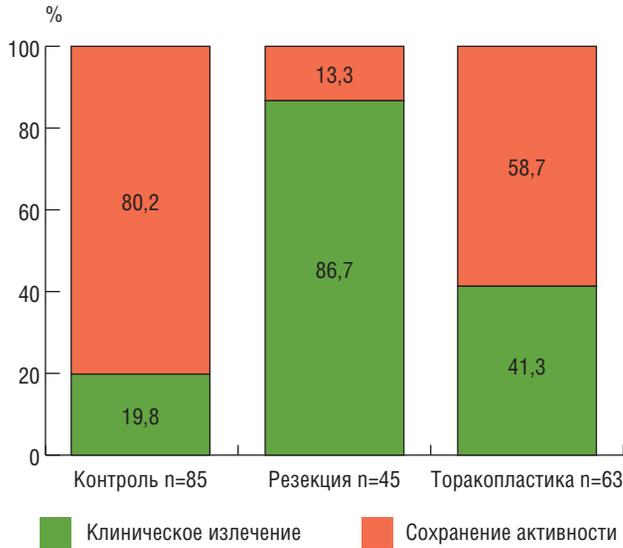


Рис. 1. Эффективность комбинированного лечения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких ( $\chi^2=9,2$ ;  $p<0,01$ )

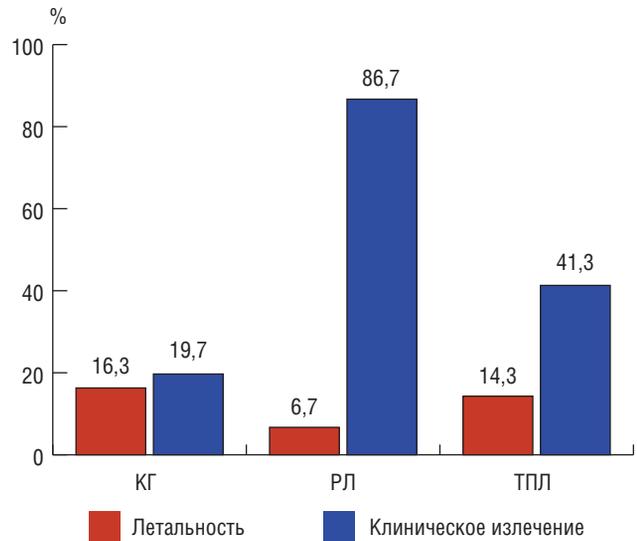


Рис. 2. Летальность при комплексном лечении фиброзно-кавернозного туберкулеза легких

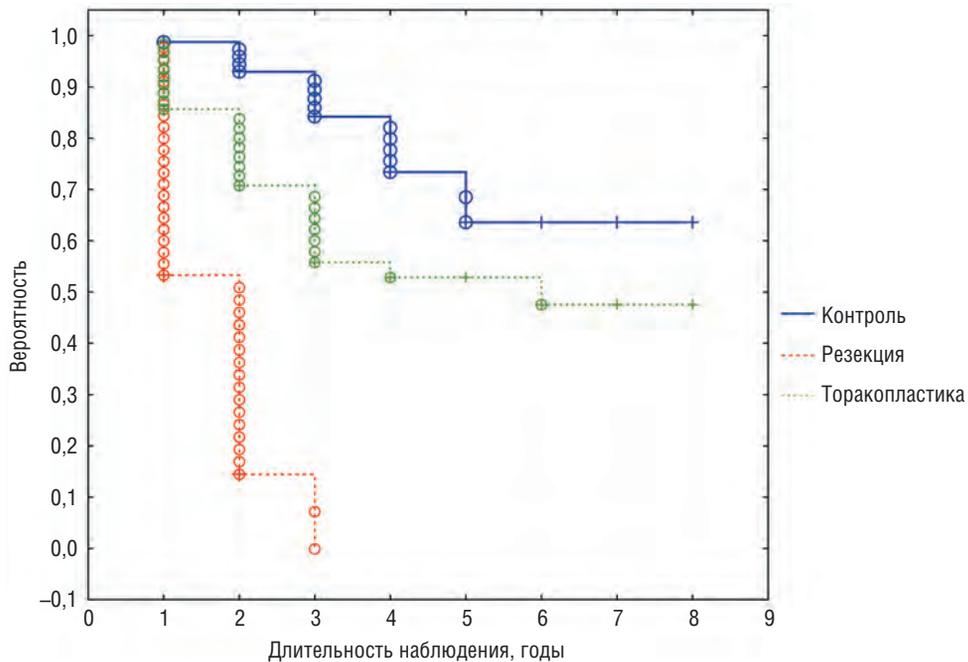


Рис. 3. Вероятность клинического излечения ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких ( $\chi^2=79,68$ ;  $p<0,001$ )

рому году после операции была без признаков активного туберкулеза легких.

В группе пациентов, перенесших торакопластику, медиана наступления события составила 5,1 года; таким образом, срок достижения положительного эффекта в этой группе увеличивался в два раза.

Кумулятивный процент больных с признаками активности ФКТЛ, принимающих только лекарственную терапию, к восьмому году составляет 57,3%. При этом

Таблица 5

**Медиана наступления клинического излечения в исследуемых группах**

Группа	Медиана наступления события
1-я (контрольная)	–
2-я (РЛ)	2,0
3-я (ТПЛ)	5,1

Таблица 6

Таблица времени для 1-й (контрольной) группы

Нижняя граница временного интервала	Н в начале	Н сохранения активности	Н CV(-) МБТ(-)	Процент сохранения активности, %	Вероятность сохранения активности, %
1,0	86	17	1	98,71	100,00
1,8	68	11	4	93,60	98,71
2,6	53	9	5	89,69	92,39
3,3	39	19	5	83,05	82,86
4,1	15	0	0	100,00	68,82
4,9	15	6	2	83,33	68,82
5,7	7	3	0	100,00	57,35
6,4	4	1	0	100,00	57,35
7,2	3	0	0	100,00	57,35
8,0	3	3	0	100,00	57,35

Таблица 7

Таблица времени для 2-й группы (РЛ)

Нижняя граница временного интервала	Н в начале	Н сохранения активности	Н CV(-) МБТ(-)	% сохранения активности	Вероятность сохранения активности, %
1,0	45	2	21	52,27	100,00
1,8	22	4	16	20,00	52,27
2,6	2	0	2	0,00	10,45
3,3	0	0	0	0,00	0,00
4,1	0	0	0	0,00	0,00
4,9	0	0	0	0,00	0,00
5,7	0	0	0	0,00	0,00
6,4	0	0	0	0,00	0,00
7,2	0	0	0	0,00	0,00
8,0	0	0	0	0,00	0,00

наибольшее количество положительных результатов получили в первые четыре года консервативной терапии. После четвертого года наблюдений положительных результатов в этой группе пациентов мы не отмечали (см. рис. 3).

При анализе графика и таблиц времени жизни у больных, перенесших резекцию легкого, кумулятивная доля пациентов с сохранением признаков активности через 2,5 года наблюдения составила 10,5%, то есть достигнуть клинического излечения к этому сроку могут 89,5% пациентов. При этом вероятность появления «активных» больных через 1,7 года наблюдения составила 52,2%. У этих пациентов появились признаки активного туберкулезного процесса в легких после

перенесенной операции, произошло обострение процесса. В трех случаях зафиксирован летальный исход.

При проведении торакопластики больным с ограниченным ФКТЛ эффективность комплексного подхода в лечении отмечалась в первые три года наблюдения. В группе пациентов, которым была выполнена резекция, к третьему году лечения признаков активности специфического процесса не наблюдалось (табл. 7). При этом вероятность сохранить активность туберкулезного процесса у пациентов после проведенной торакопластики после пятого года на весь период наблюдения составила 44,3%.

При анализе случаев, признанных неэффективными, были получены следующие данные. В струк-

Таблица 8

Таблица времени для 3-й группы (ТПЛ)

Нижняя граница временного интервала	N в начале	N сохранения активности	N CV(-) МБТ(-)	Процент сохранения активности, %	Вероятность сохранения активности, %
1,0	63	8	9	84,75	100,00
1,8	46	5	8	81,61	84,75
2,6	33	7	7	76,271	69,165
3,3	19	2	1	94,44	52,75
4,1	16	0	0	100,00	49,82
4,9	16	6	0	100,00	49,82
5,7	10	2	1	88,89	49,82
6,4	7	6	0	100,00	44,28
7,2	1	0	0	100,00	44,28
8,0	1	1	0	100,00	44,28

туре неэффективно леченных выявлено, что в 14,3% случаев у больных при отсутствии каверны сохранялось бактериовыделение. Рентгенологическими методами каверна не определялась, в легком формировались цирротические изменения, фиброзно-кавернозный туберкулез переходил в цирротический. Цирротический туберкулез был отмечен у 8 больных, получавших только лекарственную терапию, и у 8 пациентов, перенесших торакопластику. В 11,6% случаев сохранялась каверна, но при этом в мокроте микобактерии не определялись ни бактериоскопией, ни посевом на жидкие и плотные питательные среды в течение года наблюдения. При этом в трех случаях полости определились на фоне консервативного лечения и у 10 больных после выполненной им торакопластики. Эти больные не представляли эпидемиологической опасности. В 74,11% случаев определялись оба признака, то есть сохранялись признаки фиброзно-кавернозного туберкулеза. Больше всего пациентов (58 человек) было в группе, получавшей только консервативное лечение, при резекции признаки ФКТЛ оставались у 6 человек, после выполнения торакопластики сохранение признаков активного процесса наблюдалось в 19 случаях.

Таким образом, при анализе времени наступления события методом Каплана–Майера наибольшая эффективность лечения ФКТЛ достигается в первые 2 года наблюдения. Это соответствует средней длительности заболевания туберкулезом легких, рассчитанной по основным эпидемиологическим показателям. После второго года эффективность лечения по показателю CV(-) МБТ(-) уменьшалась и после шестого года ни в одной исследуемой группе положительных результатов не отмечалось. В контрольной

группе больных и группе перенесших торакопластику после пятого года эффективность снижается, кумулятивная доля пациентов с признаками активного туберкулеза легких составляет от 49,8% при торакопластике и 71,2% при консервативном лечении. Все эти больные продолжают оставаться потенциальными источниками инфекции, что показывает средняя длительность заболевания при ФКТЛ (см. табл. 4). При резекции эффективность достигается уже на втором году после операции, причем в эти же два года проявляются признаки обострения процесса в оперированном легком, и кумулятивная доля пациентов с признаками активности составила к третьему году наблюдения порядка 10,5% — больные с обострением процесса в оперированном легком. При анализе исхода лечения больных, у которых был зафиксирован неудовлетворительный результат, отмечено, что в 11,6% случаев формируется санированная полость без признаков бактериовыделения, что можно также расценить как положительный результат лечения.

## Выводы

- При лечении ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких должен применяться комплексный подход с обязательным включением хирургических методов лечения.
- Консервативное лечение не позволяет достичь клинического излечения при ограниченном фиброзно-кавернозном туберкулезе легких.
- Клиническое излечение при резекции легкого наступает в два раза быстрее, чем при консервативном лечении и при торакопластике.

- Средняя длительность заболевания ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких при включении в комплекс лечения ре-

зекции легких в объеме лобэктомии составляет 2 года.

## Список литературы

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2015. 312 с. Tuberkulez v Rossijskoj Federacii, 2012/2013/2014 gg. Analiticheskij obzor statisticheskikh pokazatelej, ispol'zuemyh v Rossijskoj Federacii i v mire. Moscow, 2015. 312 s.
2. Туберкулез в Российской Федерации, 2007 г. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации / под ред. М.И. Перельмана, Ю.В. Михайловой. М., 2008. 172 с. Tuberkulez v Rossijskoj Federacii, 2007 g. Analiticheskij obzor osnovnyh statisticheskikh pokazatelej po tuberkulezu, ispol'zuemyh v Rossijskoj Federacii / pppod red. M.I. Perel'mana, Ju.V. Mihajlovoj. Moscow, 2008. 172 s.
3. Туберкулез в Российской Федерации, 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2013. 280 с. Tuberkulez v Rossijskoj Federacii, 2011 g. Analiticheskij obzor statisticheskikh pokazatelej, ispol'zuemyh v Rossijskoj Federacii i v mire. Moscow, 2013. 280 s.
4. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулеза // Пульмонология. 2008. № 3. С. 5–14. Mishin V.Ju. Himioterapija tuberkuleza // Pul'monologija. 2008. N 3. S. 5–14.
5. Павлунин А.В. Кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение // Современные технологии в медицине. 2012. № 1. С. 115–122. Pavlunin A.V. Kavernoznij i fibrozno-kavernoznij tuberkulez legkih: sovremennij vzgljad na patogenez, diagnostiku i lechenie // Sovremennye tehnologii v medicine. 2012. N 1. S. 115–122.
6. Савенков Ю.Ф., Хмель О.В., Корпусенко И.В. и др. Эффективность хирургического этапа лечения больных с мультирезистентным туберкулезом легких // Украинский пульмонологический журнал. 2010. № 4. С. 69–72. Savenkov Ju.F., Hmel' O.V., Korpuseenko I.V. i dr. Jeffektivnost' hirurgicheskogo jetapa lechenija bol'nyh s mul'tirezistentnym tuberkulezom ljogkih // Ukraїns'kij pul'monologichnij zhurnal. 2010. N 4. S. 69–72.
7. Giller D.B., Giller B.D., Giller G.V. et al. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2017. Dec 12. P. 967–972.
8. Roh H.F., Kim J., Nam Sh., Kim J.M. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis based on survival outcomes: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Cardiothorac Surg. 2017. Oct. 1. Vol. 52 (4). P. 673–678.
9. Wang L., Xia F., Li F. et al. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A case series // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96, N 50. P. e9109.
10. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с. Ftiziatrija. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii / pod red. P.K. Jablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 240 s.
11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с. Fletcher R., Fletcher S., Vagner Je. Klinicheskaja jepidemiologija: Osnovy dokazatel'noj mediciny. Moscow: Media Sfera, 1998. 352 s.

Поступила в редакцию 20.05.2018 г.

## Сведения об авторах:

*Ворончихин Тарас Алексеевич* — врач-торакальный хирург Республиканской клинической туберкулезной больницы Министерства здравоохранения Удмуртской республики; 426039, г. Ижевск, Удмуртская республика, ул. Славянское шоссе, д. 0/1; e-mail: ravendoc24@gmail.com;

*Аветисян Армен Оникович* — кандидат медицинских наук, врач-торакальный хирург, заведующий туберкулезным легочно-хирургическим отделением № 3 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: avetisyan.armen7@gmail.com;

*Васильев Игорь Владимирович* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Интервенционная пульмонология» Центра торакальной хирургии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: dr.vasilyev@gmail.com.

*Кудряшов Григорий Геннадиевич* — врач-торакальный хирург Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: dr.kudriashov.gg@yandex.com;

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru.

УДК 616.711-002.5-07

# Клинические рекомендации по диагностике инфекционных спондилитов (проект для обсуждения)

**А.Ю. Мушкин, А.А. Вишнеvский**

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Clinical recommendations for the diagnosis of infectious spondylitis (draft for discussion)

**A. Mushkin, A. Vishnevskiy**

St. Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology

© А.Ю. Мушкин, А.А. Вишнеvский, 2018 г.

### Резюме

Клинические рекомендации направлены на оптимизацию диагностики инфекционных спондилитов.

**Ключевые слова:** спондилиты, инфекционные спондилиты, гранулематозное воспаление, асептические спондилиты, болезнь Бехтерева, псориаз, синдром Андерсена, асептическое воспаление, неспецифический остеомиелит позвоночника, туберкулезный спондилит, спондилит, туберкулез костей и суставов, внелегочный туберкулез, диагностика, дифференциальная диагностика

### Summary

The clinical guidelines designed for improving the diagnosis of infectious spondylitis.

**Keywords:** spondylitis, infectious dpondylitis, granulomatous inflammation, ankylosing spondylitis, psoriasis, aseptic spondylitis, nonspecific osteomyelitis of spine, tuberculous spondylitis, bones and joints tuberculosis, osteoarticular tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, diagnosis, differential diagnosis

### Область применения и цель разработки

Настоящие клинические рекомендации (КР) разработаны в соответствии с требованиями Ассоциации профессиональных медицинских обществ по качеству медицинской помощи и медицинского образования (АСМОК) [1]. КР основываются на анализе систематических обзоров источников доказательств и доступных научных публикаций. КР предназначены для диагностики и лечения больных инфекционными спондилитами в условиях специализированного стационара. Подготовленные в рамках отдельных профессиональных сообществ или образовательных учреждений и опубликованные в последние годы рекомендации [2–4] по диагностике и лечению инфекционных спондилитов касаются избранных аспектов

проблемы. Быстро накапливаемые знания заставляют критически оценить имеющийся опыт учреждений, исторически специализирующихся на лечении хронических инфекционных заболеваний позвоночника, что важно с позиций доказательной медицины.

Именно это заставило подготовить настоящие рекомендации по диагностике инфекционных спондилитов.

### Цель клинических рекомендаций

Улучшение качества диагностики инфекционных спондилитов.

### Уровень доказательности данных и силы рекомендации

Уровень доказательности данных и силы рекомендации оценивались экспертами Рабочей группы

ассоциации на основании консенсуса. Сила рекомендации (A–D), уровни доказательств (1++, 1+, 1–, 2++, 2+, 2–, 3, 4) приводится при изложении текста КР. Большинство рекомендаций по диагностике и лечению ИС относятся к уровню доказательства 2+, сила рекомендации С.

### Метод валидации рекомендаций

Проект Клинических рекомендаций был представлен на сайте Национальной ассоциации фтизиатров и обсужден на V Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров и в других профессиональных сообществах. Внешняя экспертная оценка не проводилась.

### Введение

Инфекционные спондилиты встречаются с частотой 1,0–2,5 случая на 100 тыс. населения, составляя в структуре гнойно-воспалительных заболеваний скелета 4–8%; осложняются сепсисом 5,8–14,6% случаев, а 1,2–8% случаев приводят к летальным исходам. Полиморфизм и неспецифичность клинических и лучевых проявлений спондилитов на ранних стадиях заболевания являются причиной диагностических ошибок в 30–87% случаев [5–18].

Особое значение проблеме инфекционных поражений позвоночника придает ряд причин, часть из которых отличает ситуацию в Российской Федерации от других регионов мира:

- значительно увеличилась численность контингентов групп риска — больные с эндокринной патологией (прежде всего, с сахарным диабетом) и другими хроническими заболеваниями, длительно получающие гормональную, цитостатическую и иммуносупрессорную терапию, гемодиализ, а также потребители инъекционных наркотиков;
- неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции, часто сопровождающейся инфекционными и гнойно-септическими заболеваниями, в том числе спондилитами [19–21];
- общее увеличение количества операций на позвоночнике, в том числе все более широкое использование имплантатов, не только повышает эффективность лечения, но и приводит к росту **абсолютного** числа осложнений, среди которых инфекционные осложнения регистрируются с частотой от 1,2 до 15,0% [22–25].

### Определение понятий, классификация

#### Определение

Инфекционные заболевания позвоночника — воспалительные деструктивные заболевания позвоночника и его структурных элементов (тел позвон-

ков, межпозвонковых дисков, связочного аппарата, межпозвонковых суставов), вызванные любым бактериальным агентом в результате непосредственного первичного инфицирования гематогенным, лимфогенным или контактным путем либо являющиеся осложнением хирургического вмешательства (послеоперационные, ятрогенные).

#### Классификации

В соответствии с МКБ-10 инфекционные поражения позвоночника рубрифицируют по синдромному и/или этиологическому принципу (табл. 1).

Сочетанное поражение позвоночника и воспалительных заболеваний центральной нервной системы (миелиты, менингиты, эпидуральные абсцессы) классифицируют в разделах **G00–G09**. При верификации инфекционного агента используют дополнительный код B95–B98.

#### Принципы классификации спондилитов

Современные принципы оценки вертебральной патологии рекомендуют классифицировать поражения позвоночника с учетом планируемого лечения. Как минимум семь классификационных признаков непосредственно влияют на тактику лечения инфекционных спондилитов: *патогенез* (I), *этиология* (II), *тип органической и тканевой воспалительной реакции* (III), *распространенность* (IV), *локализация в пределах позвонка* (V), *характер осложнений* (VI) и *активность заболевания* (VII) [26, 27].

I. *Патогенез*. Инфекционный спондилит может быть связан с гематогенным (септическим) или контактным распространением на костные структуры, а может быть постманипуляционным (ятрогенным), связанным с предшествующими хирургическими или анестезиологическими манипуляциями на позвоночнике.

II. С учетом этиологии спондилиты делят на инфекционные и неинфекционные (асептические) (рисунок).

III. *Тип органической воспалительной реакции*. Поражение позвонка как анатомической структуры может протекать в виде преимущественно отека, очаговой или диффузной деструкции, а тканевая реакция — носить некротический, экссудативный либо пролиферативный характер. Разные варианты воспалительной реакции могут встречаться при любом инфекционном спондилите, однако при различных по этиологии процессах преобладает тот или иной тип воспалительной реакции: при неспецифических бактериальных — инфильтративные и диффузные процессы, при специфических — деструкции с экссудативно-некротическим поражением.

IV. *Распространенность* спондилита определяет число пораженных позвонков или позвоночно-двигательных сегментов (ПДС): к моновертебральным

Таблица 1

## Рубрики МКБ-10, допустимые для классифицирования инфекционных спондилитов

Класс МКБ	Код заболевания
<b>M45</b> Спондилопатии	
<b>M46</b> Другие воспалительные спондилопатии	<b>M46.0</b> Энтезопатия позвоночника <b>M46.1</b> Сакроилеит, не классифицированный в других рубриках <b>M46.2</b> Остеомиелит позвонков <b>M46.3</b> Инфекция межпозвонковых дисков пиогенная <b>M46.4</b> Дисцит неуточненный <b>M46.5</b> Другие инфекционные спондилопатии <b>M46.8</b> Другие уточненные воспалительные спондилопатии <b>M46.9</b> Воспалительные спондилопатии неуточненные
<b>M48</b> Остеомиелит позвоночника	
<b>M49</b> Спондилопатии при болезнях, классифицированных в других рубриках	<b>M49.0*</b> Туберкулез позвоночника A18.0 <b>M49.1*</b> Бруцеллезный спондилит A23 <b>M49.2*</b> Энтеробактериальный спондилит A01–A04 <b>M49.3*</b> Спондилопатии при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках
<b>M86</b>	<b>M86</b> Остеомиелиты

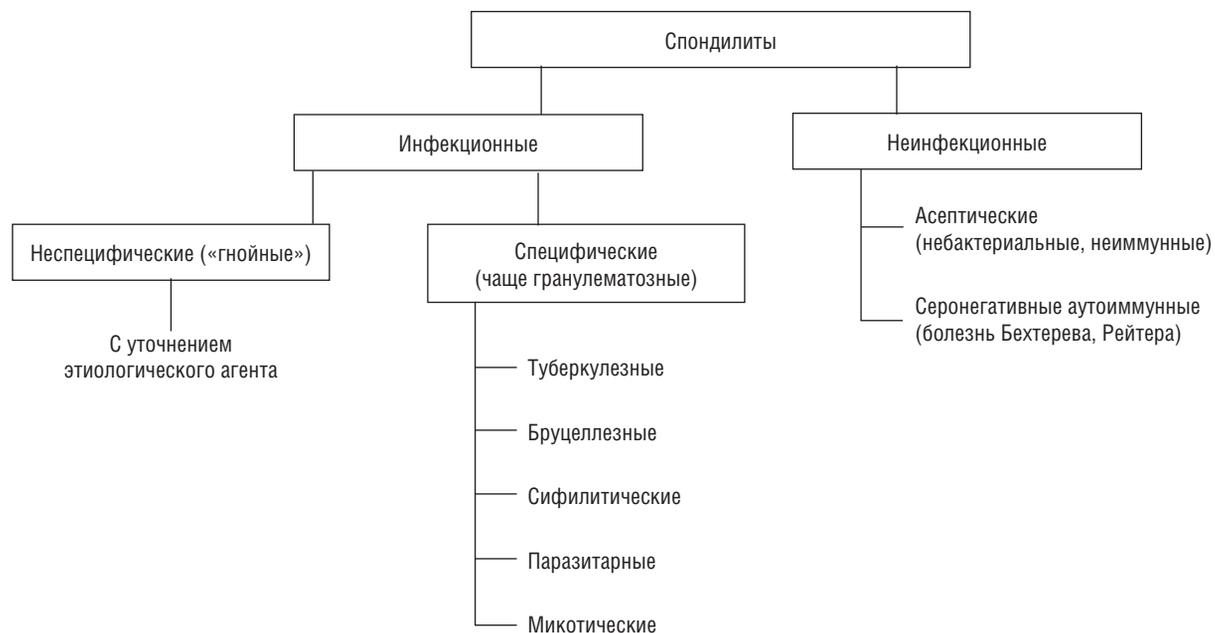


Рисунок. Этиологическая классификация спондилитов

относят поражение одного позвонка, к моносегментарным — одного ПДС, к полисегментарным — двух и более смежных ПДС, к многоуровневым — поражения позвонков, разделенных между собой интактными сегментами. Около 50% спондилитов локализуется в поясничном отделе, 25% — в грудопоясничном, 20% — в грудном и 5% — в шейном [8]. В 10% случаев вовлекаются одновременно несколько позвонков, в том числе в разных отделах позвоночного столба.

V. Локализацию инфекционного процесса в позвоночнике классифицируют с учетом пораженной анатомической структуры [11] (табл. 2).

VI. Осложнения инфекционного спондилита:

- *инфекционные* — системные (соответствуют клиническим и лабораторным проявлениям сепсиса) и местные (абсцессы, свищи, пролежни);
- *неврологические* — моторные и чувствительные; при описании неврологических нарушений

## Клиническая терминология, используемая при воспалительных заболеваниях позвоночника [11]

Анатомическая локализация	Область поражения (вовлекаемые образования)	Термины
Передние отделы позвоночного столба	Тело позвонка	Остеомиелит позвонка Спондилодисцит Спондилит
	Межпозвонковый диск	Дисцит
	Паравертебральное пространство	Паравертебральный абсцесс Ретрофарингеальный абсцесс Медиастинит Медиастинальный абсцесс Эмпиема, перикардит Поддиафрагмальный абсцесс Перитонит Псоас-абсцесс
Задние отделы позвоночного столба	Подкожное пространство	Поверхностная инфекция Инфицированная серома
	Субфасциальное пространство	Глубокая инфекция Параспинальный абсцесс
	Задние элементы	Остеомиелит Инфекция глубоких ран
Позвоночный канал	Эпидуральное пространство	Эпидурит Эпидуральный абсцесс
	Мягкая мозговая оболочка	Менингит
	Паутинная оболочка	Арахноидит
	Субдуральное пространство	Субдуральный абсцесс
	Спинальный мозг	Интрамедуллярный абсцесс Миелит

критериям валидности и воспроизводимости отвечают шкалы Frankel (1968) и ASIA/ISIP (2000); при оценке боли — визуальная аналоговая или интегральная шкала (VAS), индекс Освестри (ODI) и Цунга (The Zung self-rating depression scale) [28, 29];

- *ортопедические* — деформации, нестабильность; выраженная нестабильность позвоночника имеет место в 25–75% случаев.

IX. *Активность* спондилита определяют с учетом длительности заболевания по клиническим и лабораторным критериям. Традиционно при длительности заболевания менее 2 мес спондилит рассматривают как острый, от 2 до 6 мес как подострый [8, 27]; хроническое течение для неспецифического поражения устанавливают при давности более 6 мес, специфического — более 1 года. Однако хронологическая трактовка понятия «хронический остеомиелит» (в том числе спондилит) противоречит современному подходу, базирующемуся на выявлении не только временного, но и любого из двух других критериев: морфологического (некро-

тический тип воспаления) или клинического (формирование секвестров или свищей), что не имеет прямой корреляции с длительностью заболевания.

### Некоторые особенности этиопатогенеза инфекционных спондилитов

Источником инфицирования при спондилите может быть любой инфекционный процесс (кариозные зубы, ЛОР-инфекция, флегмоны, эндокардиты и т.д.) [31, 32]; реализация поражения структур позвоночника может происходить гематогенным или контактным путем, в том числе при проникающих травмах, включая ятрогенные [32–36].

Возбудитель неспецифического спондилита выделяют из крови у 20–40% больных (уровень С). Грамположительные кокки встречаются в 2/3 случаев [37]; преобладает *Staphylococcus* [38–42], включающий более 20 видов, которые подразделяются на две группы — коагулазо-положительные и коагулазо-негативные. Наиболее патогенными является коагулазо-

положительные *S. aureus*, *S. intermedius* и коагулазо-отрицательные *S. epidermidis* [43]. Грамотрицательная микрофлора составляет 1/3 случаев, доминируют *Escherichia coli* (10,5%), *Proteus spp.* (6,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,7%) [8, 44] (уровень доказательства **2+**, сила рекомендации **С**).

Наиболее частая причина гранулематозных спондилитов — *M. tuberculosis complex*, на долю которых приходится более 90% [26, 45–47]; относительно часто в странах «третьего» мира встречается бруцеллез [47–51]. Значительно реже выявляются паразитарные (чаще — эхинококковые) и микотические поражения. К редким возбудителям спондилита относят сальмонеллы, кампилобактерии, нетуберкулезные микобактерии, бактероиды и т.д. [52, 53]. Клиническая роль микотической (чаще аспергиллезной) инфекции существенно возросла на фоне роста ВИЧ-инфекции: микотические поражения рассматриваются как маркеры иммунодефицитных состояний (уровень доказательства **2+**, сила рекомендации **С**) [Qadri I. et al., 2011; Sethi S. et al., 2012].

## Диагностика инфекционных спондилитов

**Диагностика инфекционных спондилитов** базируется на данных анамнеза, клинических признаках, результатах лабораторных и лучевых исследований.

**Клинико-anamnestические признаки, подозрительные в отношении возможного спондилита:**

- температура и боли в спине, плохо купирующиеся анальгетиками;
- особенности анамнеза: включая перенесенные инфекционные заболевания, оперативные вмешательства, манипуляции, контакты с инфекционными больными и т.д.);
- сопутствующие хронические заболевания, в том числе с первичным или вторичным иммунодефицитом (сахарный диабет, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция и т.д.);
- наличие неврологических (двигательных и чувствительных) расстройств и/или нарушений функции тазовых органов.

**Лабораторная диагностика.** Показатели гемограммы и биохимического исследования крови неспецифичны, но отражают активность воспалительного процесса. При остром неспецифическом спондилите повышение числа лейкоцитов выявляют в 50% наблюдений (сила рекомендации **С**), однако оно может сохраняться в пределах нормы при субклинической или хронической инфекции. СОЭ и СРБ повышаются более чем у 90% пациентов с острым течением спондилита (сила рекомендации **С**) [4, 8, 10].

Прокальцитониновый тест (ПТТ) является одним из наиболее чувствительных маркеров бактериаль-

ной инфекции (**рекомендации**). Повышение ПТТ более 2 нг/мл, в том числе при спондилите, расценивают как сепсис (сила рекомендации **В**) [53].

В качестве диагностического лабораторного теста при грибковой инфекции рекомендовано использовать определение маннанового антигена и анти-маннановых антител (**рекомендации**) [54].

**Верификация** возбудителя основана на бактериологических исследованиях и эпидемиологическом мониторинге конкретного региона. Оптимальным для обнаружения возбудителя является забор содержимого из очага деструкции или гнойных полостей — разрушенных тел позвонков, абсцессов [4, 17, 40]. Информативность закрытой пункционной (аспирационной — при наличии жидкого гноя) или трепанационной биопсии достигает 41–90% (сила рекомендации **В**) [17, 55–60]. **Открытая биопсия**, как правило, в объеме санирующей операции показана при неинформативной пункционной биопсии, недоступном для пункции очаге, деструкции с компрессией нервных структур и клиникой миелопатии. Материал исследуют культуральными и молекулярно-генетическими методами (**стандарт**), в том числе на аэробные и анаэробные бактерии. Однако проведение даже одного курса антибактериальной (так называемой «эмпирической») терапии снижает вероятность бактериологического подтверждения более чем вдвое.

Бактериологическое исследование крови для выявления бактериемии следует проводить до начала антибиотикотерапии на высоте повышения температуры (**стандарт**), однако при низкой вирулентности бактерий результат может быть отрицательным у 75% пациентов. Изучение гемокультуры особенно важно для выбора антибактериальной терапии у пациентов в септическом или критическом состоянии (сила рекомендации **С**). У пациентов с отрицательными культурами и подозрением на спинальную инфекцию рекомендуется повторная биопсия [17, 57].

Ввиду низкого уровня обнаружения патогенной микрофлоры на фоне антибиотикотерапии при необходимости (обострение или хронизация процесса) биопсию проводят через 1–2 нед после прекращения приема антибиотиков [57].

**Верификация микобактерий туберкулеза.** К стандартам исследования на МБТ относят микроскопию с окраской по Цилю–Нильсену для обнаружения кислотоустойчивых бактерий (КУБ), люминесцентную микроскопию с окраской аурмином О, молекулярно-генетические методы типирования (ПЦР, Geen-expert, тестирование генов, ответственных за лекарственную устойчивость), посев на жидкие среды (Bactec MGIT) [45, 61]. Посев на твердые среды (Йенсена–Левенштейна, Финна) также остается стандартным,

однако длительность культивирования резко снижает их значимость в современных условиях.

Вероятность культуральной верификации МБТ составляет 30–44% [45]; выделение ДНК и амплификация нуклеотидной последовательности МБТ (маркер IS6110) повышает уровень идентификации до 89,7% и позволяет определить лекарственную устойчивость к специфическим препаратам (**рекомендация**).

**Морфологическое** (цитологическое и гистологическое) исследование биоптата, соответствующее картине воспалительного процесса, не является подтверждением инфекционного поражения, за исключением специфических изменений, характерных для некоторых вариантов гранулематозных процессов. Специфичными для туберкулеза считаются типичная гранулема с эпителиоидными и многоядерными гигантскими клетками Лангханса и центральным некрозом (**стандарт**) (уровень доказательства **2+**, сила рекомендации **C**). Информативность иммуногистохимических методов для диагностики туберкулеза не доказана.

**Иммунологические исследования** сыворотки крови не специфичны, но позволяют оценить активность воспалительного процесса и инфекционного заболевания (**опция**) (табл. 3). Применение многих ранее использовавшихся для диагностики специфических инфекций серологических тестов (РНГА, РПК, РПГ, ИФА) в настоящее время имеет скорее исторический, чем практический интерес ввиду доказанной их низкой информативности. Кожные туберкулиновые тесты (TST) и тесты, основанные на определении интерферона- $\gamma$  — IGRA-тесты (квантифероновый тест, T-SPOT), Диаскин-тест — **не являются валидными** для верификации этиологии вертебрального поражения и **не должны** применяться с этой целью [61]. Гиперергические TST рассматривают как подтверждение активной инфекции, в то время как нормэргические и отрицательные **не исключают** специфического процесса. Факт инфицирования микобактериями туберкулеза TST и IGRA-тестами при туберкулезном спондилите подтверждается в 60–80% случаев (сила рекомендации **C**).

**Лучевая визуализация.** Существует четкая иерархия методов визуализации при спондилитах.

- **Рентгенография** (обзорная в двух проекциях) применяется для ориентировочной оценки деструкции позвонков, деформаций позвоночника и баланса тела. Рентгенотомографию, контрастную томографию, а также абсцессофистулографию в настоящее время применяют только в случае невозможности использования других методов визуализации — КТ, МРТ: при клаустрофобии, наличии металлических имплантатов, водителей ритма и др.
- **КТ** — основной метод визуализации костных структур позвоночника; для патологии мягких тканей, в том числе абсцессов, имеет вспомогательное значение только при невозможности проведения МРТ.
- **МРТ** — метод выбора для визуализации позвоночного канала, спинного мозга, паравертебральных мягких тканей, а также воспалительных процессов в позвоночнике на ранней, дорентгенологической стадии [62, 63].
- **Ультрасонография** (УЗИ) — метод визуализации паравертебральных абсцессов.
- **Радиоизотопное сканирование (остеосцинтиграфия)**, а также позитронно-эмиссионная томография (**ПЭТ КТ**) — методы выявления первичного и метастатических очагов воспаления, а также активности метаболизма в них.

На ранней стадии (2–3-и сутки) неспецифических инфекционных спондилитов процесс может быть выявлен только по МРТ. На сроках до 2 нед четкие МРТ-изменения выявляют в 55% случаев, при длительности более 2 нед от начала заболевания — в 76% [64]. IDSA (Infectious Diseases Society of America) настоятельно рекомендует проведение МРТ при подозрении на спинальную инфекцию [4]. Характерным для острого спондилита по T1-ВИ является снижение интенсивности сигнала от пораженных тел позвонков и межпозвонкового диска, в режиме T2 — его усиление [62]. После введения гадолинийсодержащих препаратов

Таблица 3

#### Иммунологические тесты, используемые в диагностике специфических инфекций

Инфекция	Иммунологические тесты	Кожные пробы
Туберкулез	T-SPOT, квантифероновый тест	Диаскин-тест, реакция Манту
Сифилис	Реакция Вассермана, РИФ, РПГА, РСКт, тест быстрых плазменных реагинов (RPR), иммуноблоттинг	—
Бруцеллез	РНГА, РСК, агглютинация на стекле Хеддельсона	Аллергическая кожная проба Бюрне
Тиф	РНГА, ИФА, реакция Видала, коаггутинации	Внутрикожный метод с эбертином
Эхинококк	Реакция Вейнберга, РПГА, ИФА	Внутрикожная проба Казони

Таблица 4

## Специфичность и чувствительность различных методов диагностики ИС

Методика	Специфичность, %	Чувствительность, %
Спондилография	64	62
Остеосцинтиграфия с <sup>99</sup> Тс	62,5	86
МРТ	81	95
КТ	68	73
Денситометрия	23	31
Гистологическое исследование и костная биопсия	99	95
Микробиологическое исследование операционного материала	90	83,6

в режиме T1 повышается интенсивность сигнала вокруг зон скопления жидкости; усиление сигнала вокруг зон низкой плотности свидетельствует о формировании абсцесса. Использование гадолиния позволяет дифференцировать воспалительный процесс от дегенеративных изменений в замыкательной пластинке и в межпозвонковом диске. Признаки эпидуральных и параспинальных абсцессов выявляют в виде зон веретенообразной формы изоденсных в режиме T1 и гиперденсных — в T2 и режиме STIR. Внутривозвонковые включения чаще выявляют при визуализации в DWIs. На поздних сроках МРТ-изменения могут не соответствовать клиническим данным [65].

Первые рентгенологические и КТ-признаки спондилита выявляют не раньше 2–4-й недели заболевания (сила рекомендации **C**) в виде одного или нескольких небольших, округлых или овальных, иногда сливающихся очагов деструкции с неровными и нечеткими контурами. Со временем вокруг очага появляется зона остеосклероза. Прогрессирование процесса может приводить к образованию неправильной формы секвестров, отслойке надкостницы и передней продольной связки, формированию периостальных и спондилезных разрастаний.

При остеосцинтиграфии достоверное накопление РФП (более 30%) при неспецифическом спондилите выявляют в 2/3 случаев (сила рекомендации **C**); увеличение коэффициента накопления во времени может свидетельствовать о прогрессировании заболевания.

Диагностическая значимость разных методов диагностики неспецифических спондилитов представлена в табл. 4 [8].

Наиболее частый вариант неспецифического спондилита — поражение смежных позвонков («спондилосцит») — сопровождается снижением высоты межпозвонкового диска и контактными зонами деструкции тел позвонков, а его исход обычно характеризуется образованием костного блока смежных позвонков.

С учетом первично-хронического течения гранулематозных спондилитов для визуализации особенностей деструктивных изменений в позвонках методом выбора является КТ, а для эпидуральных, паравертебральных образований, а также патологических изменений спинного мозга — МРТ.

Рентгенография позвоночника для оценки деструктивных изменений в позвоночнике в настоящее время используется только для ориентировочной оценки патологии, а также для анализа ортопедических осложнений процесса, прежде всего, величины деформаций. Рентгенографию в режиме «все тело» у больных с последствиями спондилита целесообразно использовать для оценки нарушений баланса.

### Дифференциальная диагностика спондилитов

Инфекционные спондилиты требуют дифференциации с рядом заболеваний (табл. 5).

### Заключение

Для установления и доказательства диагноза «инфекционный спондилит» настоятельно рекомендуется провести [4, 18]:

- клинико-лабораторное исследование с оценкой жалоб (боли, температура, нарушение функции) и показателей, характеризующих системный воспалительный ответ;
- лучевое исследование, отдавая предпочтение для визуализации изменений на ранних стадиях заболевания МРТ, при давности заболевания более 2 нед — сочетанию КТ и МРТ;
- бактериологическое исследование материала из очага поражения (операционный материал или биоптат) **до начала лечения** (сила рекомендаций **C**);

## Заболевания, требующие дифференцирования с инфекционными спондилитами

	Заболевание	Код МКБ
1	Ревматоидный и серонегативный спондилоартриты	M05-M14, M45-M49
2	Системные поражения соединительной ткани	M30-M36
3	Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника	M42, M46
4	Врожденные пороки скелета	M41, M43, Q46
5	Доброкачественные опухоли костно-суставной системы	D16.6
6	Злокачественные новообразования	C40-C41
7	Метастазы опухолей	C76, C80
8	Деформирующий остеоит (болезнь Педжета)	M88

- **при подозрении на туберкулез** — молекулярно-генетическое и/или культуральное исследование (посев) материала из очага поражения (**стандарт**) с определением лекар-

ственной чувствительности МБТ, в том числе генов, ответственных за устойчивость к изониазиду и рифампицину (**рекомендация**).

## Список литературы

1. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи: методические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 60 с. *Polubentseva E.I., Ulumbekova G.E., Saytkulov K.I. Klinicheskiye rekomendatsii i indikatoriy kachestva v sisteme upravleniya kachestvom meditsinskoy pomoshchi: metodicheskiye rekomendatsii. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 60 s.*
2. Неспецифические гнойные заболевания позвоночника: диагностика, тактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. М.Ю. Гончарова. Екатеринбург: УГМУ, 2017. 48 с. *Nespetsificheskiye gnoynnyye zabolevaniya pozvonochnika: diagnostika, taktika i lecheniye. Klinicheskiye rekomendatsii / pod red. M.Yu. Goncharova. Ekaterinburg: UGMU, 2017. 48 s.*
3. Гуца А.О., Семенов М.С., Полтарако А.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний позвоночника и спинного мозга. М., 2015. 34 с. *Gushcha A.O., Semenov M.S., Poltarako A.A. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vospalitelnykh zabolevaniy pozvonochnika i spinnogo mozga. Moscow, 2015. 34 s.*
4. Berbari E.F., Kanj S.S., Kowalski T.J. et al. Infectious diseases society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults(a) // *Clinical Infect. Diseases*. 2015. Vol. 61, N 6. P. E26–E46 doi: 10.1093/cid/civ482.
5. Ардашев И.П., Горячев А.Н., Григорук А.А. Остеомиелит позвоночника. Кемерово: ГИПП «Кузбасс», 2001. 159 с. *Ardashev I.P., Goryachev A.N., Grigoruk A.A. Osteomiyelit pozvonochnika. Kemerovo: GIPP «Kuzbass», 2001. 159 s.*
6. Тиходеев С.А., Вишнеvский А.А. Неспецифический остеомиелит позвоночника. СПб.: СПбМАПО, 2004. 176 с. *Tikhodeyev S.A., Vishnevskiy A.A. Nespetsificheskiy osteomiyelit pozvonochnika. St. Petersburg: SPBMAPO, 2004. 176 s.*
7. Перецманас Е.О. Диагностика и хирургического лечение специфического и неспецифического спондилита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 40 с. *Peretsmanas E.O. Diagnostika i khirurgicheskogo lecheniye spetsificheskogo i nespetsificheskogo spondilita: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2006. 40 s.*
8. Вишнеvский А.А. Неспецифический остеомиелит позвоночника у взрослых (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2008. 40 с. *Vishnevskiy A.A. Nespetsificheskiy osteomiyelit pozvonochnika u vzroslykh (klinika, diagnostika, lecheniye): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. St. Petersburg, 2008. 40 s.*
9. Ветрилэ С.Т., Морозов А.К., Кулешов А.А. и др. Диагностика и хирургическое лечение неспецифического гематогенного остеомиелита позвоночника. М.: ЦИТО, 2012. 191 с. *Vetrileh S.T., Morozov A.K., Kuleshov A.A. i dr. Diagnostika i hirurgicaleskoe lecheniye nespetsificheskogo gematogennogo osteomielita pozvonochnika. Moscow: CITO, 2012. 191 s.*
10. Carragee E.J. Pyogenic vertebral osteomyelitis // *J. Bone Jt. Surg. Am.* 1997. Vol. 79, N 6. P. 874–880.
11. Calderone R.R., Larsen J. Overview and classification of spinal infection // *Ortop. Clin. North. Amer.* 1996. Vol. 27. P. 1–9.
12. Grammatico L., Baron S., Rusch E. et al. Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002–2003 // *Epidemiol. Infect.* 2008. Vol. 136. P. 653–660.
13. Lora-Tamayo J., Euba G., Narvaez J.A. et al. Changing trends in the epidemiology of pyogenic vertebral osteomyelitis: the impact of cases with no microbiologic diagnosis // *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011. Vol. 41, N 2. P. 247–255.
14. Leibert E., Haralambou G., Jung N. et al. Vertebral osteomyelitis // *Internist*. 2013. Vol. 54, N 8. P. 945.
15. Cruza M.R., Rueda H.H.V., Marinescu C.I. et al. Infectious spondylitis in the Balearic Islands: An analysis of 51 cases // *Revista clinica Espanola*. 2015. Vol. 215, N 5. P. 251–257.
16. Menon K.V., Sorour T.M.M. Epidemiologic and demographic attributes of primary spondylodiscitis in a middle eastern population sample // *World Neurosurg.* 2016. Vol. 95. P. 31–39.
17. Nagashima H. Spinal infections Brain and spine surgery in the elderly / eds.: M. Berhouma, P. Krolak-Salmon. Switzerland, Cham: Springer International Publishing AG, 2017. P. 305–327.

18. Nagashima H., Tanishima S., Tanida A. Diagnosis and management of spinal infections // *J. Orthop. Science*. 2018. Vol. 23, N 1. P. 8–13. doi: org/10.1016/j.jos.2017.09.016.
19. Решетнева Е.В. Туберкулезный спондилит у больных ВИЧ-инфекцией и эффективность его хирургического лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015. 30 с. Reshetneva E.V. Tuberkuleznuy spondilit u bolnykh VICH-infektsiyey i effektivnost ego khirurgicheskogo lecheniya: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St. Petersburg, 2015. 30 s.
20. Решетнева Е.В., Мушкин А.Ю., Зимица В.Н. Анализ рисков послеоперационных осложнений у пациентов туберкулезным спондилитом при сопутствующей ВИЧ-инфекции // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. № 4. С. 36–41. Reshetneva E.V., Mushkin A.Yu., Zimina V.N. Analiz riskov posleoperatsionnykh oslozhneniy u patsiyentov tuberkulezным spondilitom pri soputstvuyushchey VICH-infektsii // *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2015. N 4. S. 36–41.
21. Бердюгин К.А., Каренин М.С. Осложнения транспедикулярной фиксации позвоночника и их профилактика // *Фундаментальные исследования*. 2010. № 9. С. 61–71. Berdyugin K.A., Karenin M.S. Oslozhneniya transpedikulyarnoy fiksatsii pozvonochnika i ikh profilaktika // *Fundamentalnyye issledovaniya*. 2010. № 9. S. 61–71.
22. Петров Н.В. Диагностика имплант-ассоциированных инфекций в ортопедии с позиции доказательной медицины // *Хирургия позвоночника*. 2012. № 1. С. 74–83. Petrov N.V. Diagnostika implant-assotsirovannykh infektsiy v ortopedii s pozitsii dokazatelnoy meditsiny // *Khirurgiya pozvonochnika*. 2012. N 1. S. 74–83.
23. Choi K.B., Lee C.D., Lee Sh. Pyogenic spondylodiscitis after percutaneous endoscopic lumbar discectomy // *J. Korean Neurosurg Soc*. 2010. Vol. 48. P. 455–460.
24. Бурлаков С.В., Олейник В.В., Вишневецкий А.А. Влияние длительности заболевания туберкулезным спондилитом на развитие осложнений // *Вестник травматологии и ортопедии*. 2013. Т. 67, № 1. С. 61–66. Burlakov S.V., Oleynik V.V., Vishnevskiy A.A. Vliyaniye dlitelnosti zabolevaniya tuberkulezным spondilitom na razvitiye oslozhneniy // *Vestnik travmatologii i ortopedii*. 2013. T. 67, N 1. S. 61–66.
25. Вишневецкий А.А., Бурлаков С.В. Валидность применения шкалы PITSS в прогнозировании инфекционных осложнений у больных инфекционными спондилитами (ИС) // *Журнал инфектология*. 2017. Т. 8, № 2. С. 30–31. Vishnevskiy A.A., Burlakov S.V. Validnost primeneniya shkaly PITSS v prognozirovaniy infektsionnykh oslozhneniy u bolnykh infektsionnymi spondilitami (IS) // *Zhurnal infektsiologii*. 2017. T. 8, N 2. S. 30–31.
26. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. СПб.: Элби-СПб, 2008. 544 с. Rukovodstvo po legochnomu i vnelegochnomu tuberkulezu // pod red. Yu.N. Levashева, Yu.M. Repina. St. Petersburg: Elbi-SPb, 2008. 544 s.
27. Мушкин А.Ю., Вишневецкий А.А. Методология классифицирования инфекционных спондилитов // *Перспективы развития вертебологии: инновационные технологии в лечении повреждений и заболеваний спинного мозга. Материалы IV съезда Межрегиональной общественной организации «Ассоциация хирургов-вертебологов»*. Новосибирск, 2013. С. 123–127. Mushkin A.Yu., Vishnevskiy A.A. Metodologiya klasifitsirovaniya infektsionnykh spondilitov // *Perspektivy razvitiya vertebologii: innovatsionnyye tekhnologii v lechenii povrezhdeniy i zabolevaniy spinного mozga. Materialy IV syezda Mezhtsegiyonalnoy obshchestvennoy organizatsii «Assotsiatsiya khirurgov-vertebologov»*. Novosibirsk, 2013. S. 123–127.
28. Вишневецкий А.А., Диденко Ю.В., Бурлаков С.В. Неврологические проявления и особенности болевого синдрома у больных туберкулезным спондилитом // *Медицинский альянс*. 2016. № 1. С. 43–49. Vishnevskiy A.A., Didenko Yu.V., Burlakov S.V. Nevrologicheskiye proyavleniya i osobennosti boleвого sindroma u bolnykh tuberkulezным spondilitom // *Meditsinskiy alians*. 2016. N 1. S. 43–49.
29. Пулькина О.Н., Вишневецкий А.А., Роднова И.Г. Алгоритмы периоперационного лечения боли у больных туберкулезным спондилитом // *Медицинский альянс*. 2017. № 4. С. 44–50. Pulkina O.N., Vishnevskiy A.A., Rodnova I.G. Algoritmy perioperatsionnogo lecheniya boli u bolnykh tuberkulezным spondilitom // *Meditsinskiy alians*. 2017. N 4. S. 44–50.
30. Koslow M., Kuperstein R., Eshed I. et al. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis co-infection // *Amer. J. Med*. 2014. Vol. 127, N 7. P. 669.e10.
31. Lu Y.A., Hsu H.H., Kao H.K. et al. Infective spondylodiscitis in patients on maintenance hemodialysis: a case series // *Renal Failure*. 2017. Vol. 39, N 1. P. 179–186.
32. Chung T.-C., Yang S.-C., Chen H.-S. et al. Single-stage anterior debridement and fibular allograft implantation followed by posterior instrumentation for complicated infectious spondylitis: report of 20 cases and review of the literature // *Medicine*. 2014. Vol. 93, Issue 27. P. e190.
33. Soto A., Fica A., Dabanch J. et al. Spondylodiscitis: clinical experience in a Chilean general hospital // *Revista Chilena Infectologia*. 2016. Vol. 33, N 3. P. 322–330.
34. Pigrau C., Almirante B., Flores X. et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome // *Am. J. Med*. 2005. Vol. 118. P. 1287.
35. Hiyama Y., Takahashi S., Uehara T. et al. A case of infective endocarditis and pyogenic spondylitis after transrectal ultrasound guided prostate biopsy // *J. Infection Chemotherapy*. 2016. Vol. 22, N 11. P. 767–769.
36. Jimenez-Mejias M.E., Colmenero J., Sanch ez-Lora F.J. et al. Postoperative spondylodiscitis: Etiology, clinical findings, prognosis, and comparison with nonoperative pyogenic spondylodiscitis // *Clin. Infect Dis*. 1999. Vol. 29. P. 339–345.
37. Гайдаш И.С., Флегонтова В.В., Бирюкова С.В. и др. Микробиологический спектр условно-патогенных бактерий возбудителей посттравматических остеомиелитов // *Орт. Травмат. Протезир*. 2000. N 2. С. 89–92. Gaydash I.S., Flegontova V.V., Biryukova S.V. i dr. Mikrobiologicheskiy spektr uslovno-patogennykh bakteriy vzbuditeley posttravmaticheskikh osteomiyelitov // *Ort. Travmat. Protezir*. 2000. N 2. S. 89–92.
38. Вишневецкий А.А., Бабак С.В. Неспецифический остеомиелит позвоночника, вызванный метициллин-резистентным стафилококком — рациональная антибиотикотерапия // *Трудный пациент*. 2014. Т. 12, N 3. С. 39–43. Vishnevskiy A.A., Babak S.V. Nespetsificheskii osteomiyelit pozvonochnika vyzvanny metitsillin-rezistentnym stafilokokkom — ratsionalnaya antibiotikoterapiya // *Trudnyy patsiyent*. 2014. T. 12, N 3. С. 39–43.
39. Donnarumma P., Tarantino R., Palmarini V. et al. Thoracic Spondylodiscitis caused by methicillin-resistance Staphylococcus aureus as a superinfection of pulmonary tuberculous granuloma in an immunocompetent patient: a case report // *Global Spine J*. 2015. Vol. 5, N 2. P. 144–147.
40. Gelalis I.D., Arnaoutoglou C.M., Politis A.N. et al. Bacterial wound contamination during simple and complex spinal procedures. A prospective clinical study // *Spine*. 2011. Vol. 11. P. 1042–1048.
41. Yoon S.H., Chung K.J., Kim H.J. et al. Pyogenic vertebral osteomyelitis: identification of microorganism and laboratory markers used to predict clinical outcome // *Eur. Spine J*. 2010. Vol. 19, N 4. P. 575–582.
42. Jensen A.G., Espersen F., Skinhoj P. et al. Increasing frequency of vertebral osteomyelitis following Staphylococcus aureus bac-

- teremia in Denmark 1980–1990 // *J. Infect.* 1997. Vol. 34, N 2. P. 113–118.
43. Archer G.L. Staphylococcus epidermidis and other coagulase negative staphylococci Principles and practice of infectious diseases / eds.: G.L. Mandell, R.G. Douglas, J.E. Bennett. New York: Churchill Livingstone, 1990. P. 1511–1518.
  44. Вишнеvский А.А. Неспецифический остеомиелит позвоночника как проблема нозокомиальной инфекции // Вопросы травматологии и ортопедии. 2013. N 1. С. 14–19. Vishnevskiy A.A. Nespetsificheskii osteomiyelit pozvonochnika kak problema nozokomialnoy infektsii // *Voprosy travmatologii i ortopedii*. 2013. N 1. S. 14–19.
  45. Соловьёва Н.С. Биологические свойства возбудителя и оптимизация этиологической диагностики туберкулезного спондилита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015. 22 с. Solovyeva N.S. Biologicheskiye svoystva vozбудitelya i optimizatsiya etiologicheskoy diagnostiki tuberkuleznogo spondilita: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St. Petersburg, 2015. 22 s.
  46. Turgut M. Spinal tuberculosis (Pott's disease): Its clinical presentation, surgical management, and outcome. A survey study on 694 patients // *Neurosurg Rev.* 2001. Vol. 24, N 8. P. 13.
  47. Turunc T., Demiroglu Y.Z., Uncu H. et al. A comparative analysis of tuberculous, brucellar and pyogenic spontaneous spondylodiscitis patients // *J. Infect.* 2007. Vol. 55. P. 158–163.
  48. Araj G.F. Human brucellosis: a classical infectious disease with persistent diagnostic challenges // *Clin. Lab. Sci.* 1999. Vol. 12. P. 207–212.
  49. Colmenero J.D., Reguera J.M., Martos F. et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1996. Vol. 75. P. 195–211.
  50. Colmenero J.D., Jimenez-Mejias M.E., Sanchez-Lora F.J. et al. Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: A descriptive and comparative study of 219 cases // *Ann. Rheum. Dis.* 1997. Vol. 56, P. 709–715.
  51. Evirgen O., Altas M., Davran R. et al. Brucellar spondylodiscitis in the cervical region // *Pak J. Med Sci.* 2010. Vol. 26. P. 720–723.
  52. Kim C.W., Perry A., Currier B. et al. Fungal infections of the spine // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2006. Vol. 444. P. 92–99.
  53. Choi H.S., Shin S.U., Bae E.H. Infectious Spondylitis in a Patient with Chronic Kidney Disease: Identification of *Campylobacter fetus* Subsp. *testudinum* by 16S Ribosomal RNA Sequencing // *Jap J. Infec. Dis.* 2016. Vol. 69, N 6. P. 517–519.
  54. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжёлого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. СПб., 2016. 94 с. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tyazhelogo sepsisa i septicheskogo shoka v lechebno-profilakticheskikh organizatsiyakh Sankt-Peterburga. St. Petersburg, 2016. 94 s.
  55. Мушкин А.Ю., Маламашин Д.Б., Красильникова Л.А. Чрескожная пункционная трепанбиопсия при ограниченных деструктивных поражениях позвоночника у детей // Хирургия позвоночника. 2009. № 2. С. 62–67. Mushkin A.Yu., Malamashin D.B., Krasilnikova L.A. Chreskozhnaya punktsionnaya trepanbiopsiya pri ogranichennykh destruktivnykh porazheniyakh pozvonochnika u detey // *Khirurgiya pozvonochnika*. 2009. N 2. S. 62–67.
  56. Saad R.S., Clary K.M., Liu Y. et al. Fine needle aspiration biopsy of vertebral lesions // *Acta Cytol.* 2004. Vol. 48. P. 39–46.
  57. Menon S., Gupta N., Sirinivasan R. et al. Diagnostic value of image guided fine needle aspiration cytology in assessment of vertebral and paravertebral lesions // *J. Cytol.* 2007. Vol. 24. P. 79–81.
  58. Lucas E.M., Gonzalez A., Mandly A. et al. Quintana CT-guided fine-needle aspiration in vertebral osteomyelitis: true usefulness of a common practice // *Clin. Rheumatol.* 2009. Vol. 28, N 3. P. 315–320.
  59. Duarte R.M., Vaccaro A.R. Spinal infection: state of the art and management algorithm // *European Spine J.* 2013. Vol. 22, N 12. P. 2787–2799.
  60. McNamara A.L., Dickerson E.C., Gomez-Hassan D.M. et al. Yield of image-guided needle biopsy for infectious discitis: A systematic review and meta-analysis // *Amer. J. Neuroradiol.* 2017. Vol. 38, N 10. P. 2021–2027.
  61. Global Tuberculosis Report 2015, Who/HTM 2015. P. 192.
  62. Митусова Г.М., Советова Н.А. Магнитно-резонансная томография в комплексной лучевой диагностике туберкулезного спондилита у взрослых // Пробл. туб. 1999. № 3. С. 19–22. Mitusova G.M., Sovetova N.A. Magnitno-rezonansnaya tomografiya v kompleksnoy luchevoy diagnostike tuberkuleznogo spondilita u vzroslykh // *Probl. tub.* 1999. N 3. S. 19–22.
  63. Советова Н.А., Васильева Г.Ю., Соловьёва Н.С. и др. Туберкулезный спондилит у взрослых (клинико-лучевые проявления) // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 10. P. 33–37. Sovetova N.A., Vasilyeva G.Yu., Solovyeva N.S. i dr. Tuberkuleznyy spondilit u vzroslykh (kliniko-luchevyye proyavleniya) // *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014. N 10. S. 33–37.
  64. Modic M.T., Feiglin D.H., Piraino D.W. Vertebral osteomyelitis: assessment using MR // *Radiology*. 1985. Vol. 157, N 1. P. 157–166.
  65. Левшакова А.В., Бочкова А.Г., Бунчук Н.В. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике воспалительных изменений позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом // Медицинская визуализация. 2010. № 6. С. 96–105. Levshakova A.V., Bochkova A.G., Bunchuk N.V. i dr. Magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike vospalitelnykh izmeneniy pozvonochnika u bolnykh ankiroziruyushchim spondilitom // *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2010. N 6. S. 96–105.

Поступила в редакцию 28.04.2018 г.

### Сведения об авторах:

Мушкин Александр Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель детской клиники Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32;

Вишнеvский Аркадий Анатольевич — доктор медицинских наук, нейрохирург, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: vichnevsky@mail.ru.

УДК 616.643-007.271

## Тканеинженерные технологии в реконструкции уретры

**А.А. Горелова<sup>1,5</sup>, А.Н. Муравьев<sup>1,4</sup>, Т.И. Виноградова<sup>1</sup>, А.И. Горелов<sup>3,6</sup>,  
Н.М. Юдинцева<sup>2</sup>, Н.В. Орлова<sup>1</sup>, Ю.А. Нащеккина<sup>2</sup>, М.Г. Хотин<sup>2</sup>, А.А. Лебедев<sup>1</sup>,  
Н.О. Пешков<sup>7</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>2</sup> Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский медико-социальный институт

<sup>5</sup> Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург

<sup>6</sup> Городская Покровская больница, Санкт-Петербург

<sup>7</sup> Группа компаний «Медицинский центр «XXI век», Санкт-Петербург

## Tissue-engineering technology in urethral reconstruction

**A. Gorelova<sup>1,5</sup>, A. Muraviov<sup>1,4</sup>, T. Vinogradova<sup>1</sup>, A. Gorelov<sup>3,6</sup>, N. Yudintceva<sup>2</sup>,  
N. Orlova<sup>1</sup>, Y. Nashchekina<sup>2</sup>, M. Khotin<sup>2</sup>, A. Lebedev<sup>1</sup>, N. Peshkov<sup>7</sup>,  
P. Yablonskiy<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> St. Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology

<sup>2</sup> The Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

<sup>3</sup> St. Petersburg State University

<sup>4</sup> Saint-Petersburg Medico-Social Institute

<sup>5</sup> St. Luca's City Hospital, St. Petersburg

<sup>6</sup> Pokrovskaya Municipal Hospital, St. Petersburg

<sup>7</sup> Group of companies Medical center «XXI century», St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Набирающая популярность тканевая инженерия применительно к урологической патологии освещена в литературе довольно скудно. Настоящая статья посвящена обзору ведущих мировых трендов в области реконструктивной хирургии уретры с использованием тканеинженерных конструкций. В ней подробно описаны основные свойства тканеинженерных конструкций, разновидности матриц и клеток, применяемых в тканевой инженерии для уретропластики, сделан акцент на исследованиях, посвященных тканеинженерной реконструкции уретры. Отражены проблемы и перспективы этого научного направления.

**Ключевые слова:** тканеинженерная конструкция, уретра, стриктура уретры, биodeградируемые полимеры, поли(ε-капролактон), мезенхимальные стволовые клетки костного мозга

### Summary

The growing popularity of tissue engineering in relation to urological pathology is covered in the literature rather scantily. This article is devoted to a review of the world's leading trends in the field of reconstructive surgery of the urethra using tissue engineering designs. It describes in detail the main properties of tissue engineering designs, a variety of matrices and cells used in tissue engineering

for urethroplasty, emphasis is done on studies on tissue engineering reconstruction of the urethra. The problems and prospects of this scientific direction are reflected.

## Введение

Ряд патологий мочеиспускательного канала у мужчин требует реконструктивных вмешательств, которые направлены как на улучшение мочеиспускания, так и на повышение общего качества жизни пациента. Самыми частыми нозологиями являются стриктурная болезнь уретры, травмы мочеиспускательного канала, а также аномалии развития, такие как гипоспадия уретры [1]. Гипоспадии встречаются с частотой 1:300 новорожденных мальчиков, а их хирургическое лечение подразумевает различные варианты пластик уретры, проводящихся в детском возрасте [2, 3]. Частота стриктур уретры среди мужского населения составляет 1 на 2000 [4] при показателе заболеваемости — от 200 до 1200 случаев на 100 тыс. населения [5]. Основным методом лечения этих патологий является хирургический, в том числе в ряде случаев требующий нестандартных подходов в планировании и технике выполнения операции [6]. В качестве заместительного материала используют крайнюю плоть полового члена, пенильную кожу, влагалищную оболочку яичка, слизистую оболочку щеки. Буккальная пластика в настоящее время имеет наилучшие результаты и признана «золотым стандартом» при протяженных стриктурах уретры, обеспечивая 80–90% удовлетворительных отдаленных результатов [7, 8]. Недостатками этого вида пластики являются осложнения в донорской зоне, составляющие от 16 до 32% [9], дефицит тканей для пластики, особенно при протяженных, рецидивных стриктурах, и увеличение времени операции в связи с необходимостью получения лоскута или трансплантата [10, 11]. Необходимо отметить, что применяют только плоские трансплантаты в связи с большим количеством отрицательных результатов при применении тубуляризованных графтов — более 50% [12]. Помимо традиционных лоскутов и трансплантатов в настоящее время разрабатываются альтернативные материалы с использованием тканевой инженерии для заместительной уретропластики, целью которых является исключение перечисленных выше недостатков классических хирургических вмешательств [13].

## Что такое тканевая инженерия?

Тканевая инженерия является относительно новым междисциплинарным направлением в медицине, которое использует живые клетки, биосовместимые материалы, биохимические (например, фактор роста) и физические факторы (циклические механические нагрузки), их сочетания для создания тканеподобных

**Keywords:** tissue engineering construct, urethra, urethral stricture, biodegradable polymers, poly( $\epsilon$ -caprolacton), mesenchymal stem cells of bone marrow

структур [14, 15]. Чаще всего конечной целью имплантации тканеинженерной конструкции является восстановление целостности и функции поврежденного органа. Термин «тканевая инженерия» был предложен Y.C. Fung в 1987 г., а в 1988 г. состоялся первый съезд, посвященный данной научной тематике, в Калифорнии на озере Тахо [16].

## Основные свойства тканеинженерных конструкций

Тканевая инженерия является стремительно прогрессирующей дисциплиной, и примерно за 30 лет ее существования множество различных материалов было предложено для заместительной уретропластики. Материал должен быть биосовместимым, обеспечивать высокую выживаемость клеток в контакте с ним, обладать пористостью, которая необходима для построения трехмерной структуры, адекватным временем биодеградации, не быть токсичным, иметь хорошую гистосовместимость и не активировать фиброз подлежащих тканей [17–19].

Разрабатываемая конструкция должна обеспечивать поддержание необходимого просвета уретры в течение длительного времени, чтобы создать условия для адекватной уродинамики; обладать физическими характеристиками (эластичность, растяжимость), позволяющими сохранять функцию не только отведения мочи, но и копулятивную, а также иметь прочностные характеристики, обеспечивающие возможность эффективной накладки первичного хирургического шва без прорезывания лигатур, не активировать иммунные реакции против трансплантата [20, 21]. В качестве трансплантируемого материала применяют децеллюляризованные тканевые матрицы, а также *de novo* синтезированные материалы естественного (например, коллаген) или синтетического (политетрафлуороэтилен, поли-L,L-лактид) происхождения. Данные скаффолды могут заселяться аутологичными или аллогенными клетками или же применяются сами по себе [12, 15, 22].

## Разновидности тканеинженерных матриц

В качестве матриц применяют следующие материалы естественного происхождения или природные биополимеры.

- Фиброин шелка — материал, получаемый из коконов шелкопряда *Bombyx mori* и родственных

видов [17]. Фиброин шелка состоит на 90% из глицина, аланина и серина, данный материал обладает отличной биосовместимостью, низкими воспалительными свойствами, а также полностью деградирует под действием протеолитических ферментов. За счет пластических свойств этого материала возможно формирование различных конфигураций [23]. Одним из современных методов получения скаффолдов из фиброина шелка является метод электроспиннинга, позволяющий добиться высокого отношения поверхности к объему, значительной пористости и хороших физико-механических свойств [24].

- Спидроин — это каркасный шелк паутины паука *Nephila clavipes*, обладающий высокой биосовместимостью, прочностью и способностью к биодеградации. Существуют рекомбинантные аналоги спидроина, отличающиеся меньшей прочностью [17, 25]. Данный скаффолд обладает хорошими адгезивными свойствами, что было изучено в доклиническом исследовании по реконструкции мочевого пузыря [26].
- Коллаген — наиболее распространенный соединительнотканый белок млекопитающих [27]. Материал является нетоксичным и обладает низкими антигенными свойствами, наиболее часто применяется коллаген I типа. Материал может быть в форме гидрогеля и в виде волокон с решетчатой организацией, при этом возможно изменение пористости материала [28]. Кроме того, данный биодеградируемый материал легкодоступен и неиммуногенен [29]. При введении в организм коллаген стимулирует репаративные процессы и обладает гемостатическими свойствами [17].
- Бактериальная целлюлоза синтезируется как правило, из *Acetobacter xylinum*, по химическому составу является полисахаридом [30]. Целлюлоза обладает хорошей механической прочностью и биосовместимостью, высокой водоудерживающей способностью, однако данный материал не является биодеградируемым. Кроме того, у целлюлозы отсутствует внутренняя трехмерная пористая структура; для создания пор применяют био-разлагаемый желатин, что усиливает клеточную адгезию, пролиферацию и пенетрацию, а также процесс ревазуляризации [31].

Природные биополимеры имеют преимущество перед синтетическими в связи с их отличной биосовместимостью [28]. К синтетическим полимерам относятся вещества, перечисленные ниже.

- Полигликолевая кислота (PGA) — линейный алифатический полиэфир, широко применяется в качестве рассасываемого шовного материала. Основными положительными свойствами этого

полимера являются биосовместимость, термопластичность, легкость формирования биоконструкций с высокой пористостью [17, 32]. Электроспиннинг является оптимальным методом получения скаффолдов из PGA [33].

- Полилактид (PLA) — алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота [17]. Как и PGA, этот полимер термопластичен, биосовместим, биоразлагаем, может являться исходным материалом для 3D-печати [34]. В качестве тканеинженерной конструкции применяют L-изомер полимолочной кислоты (PLLA), отвечающий необходимым требованиям для скаффолдов. Структура PLLA скаффолда зависит от метода синтеза, для реконструкции уретры создают пористый материал [35].
- Политетрафторэтилен (PTFE) — ароматический полиэфир, известный под торговыми названиями Gore-Tex, Teflon. Широко применим как материал для сосудистых протезов [17, 36]. Материал относят к небиодеградируемым — после 8 лет имплантации собакам, кроликам и человеку прочность сетки из PTFE снижалась наполовину и изменений молекулярной массы практически не было [37]. В связи с этим, хотя материал биосовместим и механически прочен, PTFE вызывал формирование эрозий, фистул и камнеобразование [38].

В качестве материала для заместительной уретропластики в экспериментальных исследованиях применялись и другие варианты с положительными результатами: полилактиновые сетчатые трубки, покрытые полигидроксималеиновой кислотой [39], бензиловый эфир гиалуроновой кислоты [40], однако дальнейшего распространения они не получили. В ряде исследований рекомендовали себя сополимеры, такие как полилактид-ко-гликолид (PLGA) [41], сополи (L-лактид/ε-капролактон) в виде пленки или сетчатой трубки [42, 43].

В качестве материала для заместительной уретропластики во многих исследованиях применяются аллогенные или ксеногенные бесклеточные матрицы. Ряд доклинических исследований показал, что такие материалы неиммуногенны, способствуют неоваскуляризации и регенерации уротелия и гладкой мышечной ткани. Применяют следующие их варианты [10]:

- бесклеточный подслизистый матрикс мочевого пузыря [44];
- бесклеточный подслизистый тонкокишечный матрикс [45, 46];
- бесклеточный матрикс губчатого тела [47];
- бесклеточный дермальный матрикс [48];
- бесклеточный уретральный матрикс [49];
- бесклеточный сосудистый матрикс [50, 51].

## Клетки, применяемые в тканевой инженерии для уретропластики

Существуют различные виды клеток, используемые в тканевой инженерии, со своими преимуществами и недостатками. Одним из наилучших методов получения клеток является забор аутологичных клеток у пациента с последующим их культивированием *in vitro*. Данный вариант не вызывает иммунного ответа после трансплантации, но могут возникать осложнения в области забора клеток, аутологичные клетки при ряде заболеваний и у пожилых пациентов могут быть не пригодны для трансплантации. Альтернативным вариантом является использование аллогенных клеток, однако серьезные ограничения, такие как передача инфекционных агентов, социальные, моральные и этические вопросы, резко уменьшили энтузиазм касательно данного направления [52]. В литературе встречаются следующие типы клеток, используемые как часть тканеинженерной конструкции для уретропластики.

- Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) первоначально были обнаружены в строме костного мозга, но затем найдены и в других органах, таких как плацента, пуповина, печень и жировая ткань [53]. МСК являются мультипотентными клетками и могут дифференцироваться в различные типы клеток, *in vitro* доказана способность МСК дифференцироваться в клетки, обладающие свойствами гладких миоцитов, уротелиальных и эндотелиальных клеток [54]. Кроме того, МСК секретируют большой спектр биоактивных макромолекул, как выполняющих регуляторную функцию, так и служащих для восстановления структуры поврежденной ткани [55, 56]. МСК в культуре могут пролиферировать до 19 удвоений, не теряя при этом способности к пролиферации и дифференцировке [57].
- Стволовые клетки, выделенные из мочи (СКМ), имеют широкий дифференцировочный потенциал, могут дифференцироваться в уротелиальные и гладкомышечные клетки [18]. Примерно 0,2% клеток, выделенных из мочи, экспрессируют маркеры, характерные для МСК. СКМ могут стать отличным клеточным ресурсом для тканевой инженерии уретры в связи с неинвазивным методом их забора [58].
- Уротелиальные клетки получают, как правило, путем биопсии мочевого пузыря. Ткань, полученная при биопсии мочевого пузыря, позволяет получить как уротелиальные, так и гладкомышечные клетки, используемые в тканеинженерных конструкциях. Ограничением к использованию данного типа клеток является несовершенство методик их культивирования [18].

- Эпителиальные клетки слизистой оболочки щеки положительно зарекомендовали себя в ряде исследований по реконструкции уретры [59, 60].

Кроме вышеприведенных типов клеток, есть многочисленные исследования по применению тканеинженерных конструкций, заселенных кератиноцитами, а также фибробластами [10].

## Строение тканеинженерной конструкции

По строению тканеинженерные конструкции разделяются на две группы — трубчатые и в виде лоскута [10]. Необходимо отметить, что при классической буккальной пластике уретры применяют только плоские трансплантаты в связи с большим количеством отрицательных результатов при применении тубуляризованных графтов — более 50% [61]. Единственное клиническое исследование, в котором применялись трубчатые тканеинженерные конструкции, проводилось пяти мальчикам с травмами задней уретры, строение которой в корне отличается от передней губчатой части мочеиспускательного канала [62].

## Исследования, посвященные тканеинженерной реконструкции уретры

Первые экспериментальные исследования по реконструкции уретры, в которых применялись PTFE, силикон, дакрон, оказались неудачными. Как результат использования небиодegradуемых материалов происходило формирование эрозий, фистул, а также камней [63, 64].

Затем стали успешно изучать биодegradуемые материалы — полилактиновые сетчатые трубки, покрытые полигидроксимасляной кислотой в экспериментах на собаках. Через 12 мес уротелий регенерировал, а окружающие ткани сохранили жизнеспособность, просвет уретры был сохранен [39].

Исследователи также изучали возможность использования ксеногенных тканей на основе коллагена для реконструкции уретры. Бесклеточный подслизистый тонкокишечный матрикс, применявшийся в 1980-х гг. в эксперименте в качестве сосудистого трансплантата, стал использоваться для реконструкции уретры кроликов. Этот материал стимулировал неоваскуляризацию, а также регенерацию уротелия и гладкомышечного слоя [65]. В 1996 г. впервые у пациентов со стриктурной болезнью уретры или после неудачных операций по поводу гипоспадии использован бесклеточный подслизистый коллагеновый матрикс мочевого пузыря, достигнуты положительные отдаленные результаты [1]. Было проведено рандомизированное исследование, сравнивающее применение буккальной пластики и бесклеточного подслизистого

матрикса мочевого пузыря. Исследователи пришли к выводу, что если подлежащая лоскуту ткань не повреждена, то результаты в обоих случаях одинаково положительные; однако при поврежденной подлежащей ткани результаты применения бесклеточного матрикса отрицательные [66]. В 2007 г. впервые были представлены результаты клинического исследования по применению бесклеточного подслизистого тонкокишечного матрикса. При медиане наблюдения пациентов 71 мес в 76% случаев был достигнут успех, но при дефектах уретры более 4 см в 100% случаев результат оказался отрицательным [46].

В 2002 г. исследователи на животных (кролики) впервые применили трубчатый децеллюляризованный матрикс мочевого пузыря, засеянный аутологичным уротелием [67]. В последующем исследовании применялись биодеградируемые стенты из PLLA и уротелиальных клеток. Результатом этого исследования явилась полная регенерация уротелия в течение 24 нед [68].

Впервые тканеинженерная конструкция с использованием аутологичных клеток была применена в 2005 г. Трубчатые скаффолды из PLGA, засеянные внутри уротелием, а снаружи гладкомышечными клетками трансплантировали пяти мальчикам с травмой задней уретры. Клинический результат был положительным, а медиана наблюдения составила 71 мес [62].

В 2017 г. Европейская ассоциация урологов опубликовала систематический обзор и метаанализ доклинических и клинических исследований, посвященных тканевой инженерии уретры. Были включены 80 доклинических и 23 клинических исследования, а метаанализ проводился в 63 и 13 исследованиях соответственно. Этот обзор показал, что клеточные тканеинженерные конструкции значительно снижают число отрицательных результатов. Тем не менее только в 4 из 23 клинических исследований применялись тканеинженерные конструкции, заселенные клетками. В доклинических исследованиях активно и успешно применялись синтетические биополимеры, тогда как в 21 из 23 клинических исследований были использованы бесклеточные матриксы. Результаты

многих доклинических исследований не были использованы в клинических исследованиях [13].

## Обсуждение результатов

Использование аутологичных тканей сопряжено со следующими отрицательными моментами: осложнения, связанные с донорским участком; временные затраты на забор трансплантата/лоскута; морфологическое несоответствие донорской ткани. Именно поэтому тканевая инженерия представляет большой интерес в реконструктивной урологии. На данный момент существует ограниченное количество публикаций касательно использования продуктов тканевой инженерии в реконструктивной хирургии уретры человека. Предложено множество различных гетерологичных продуктов. Однако отдаленные результаты не удовлетворительны. Основной проблемой является разработка подходящих носителей для клеток.

Альтернативой тканевой инженерии является использование биодеградируемых матриц и стимуляция регенерации уротелия. Кроме того, рассматривается возможность тканевой инженерии аутологичной слизистой оболочки щеки. Буккальный трансплантат, который считается лучшей заменой ткани уретры при реконструктивных операциях, в настоящее время может быть культивирован при помощи тканевой инженерии. Это позволит избежать массивного переноса ткани при сложных и протяженных стриктурах.

## Заключение

Таким образом, в научном мире до сих пор нет единого представления о принципах и тактике лечения больных со стриктурами уретры. Наличие на данный момент многочисленных методик и техник реконструктивных операций на уретре говорит о сложности, недостаточной изученности и несовершенстве данного раздела реконструктивной хирургии.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 14-50-00068.*

## Список литературы

1. Rothberg M.B., Atala A. History and Development of Regenerative Medicine and Tissue Engineering in Urology // The History of Technologic Advancements in Urology. Cham: Springer, 2018. P. 289–317.
2. Gallentine M.L., Morey A.F., Thompson I.M. Hypospadias: a contemporary epidemiologic assessment // Urology. 2001. Vol. 57, N 4. P. 788–790.
3. Fossum M., Nordenskjöld A. Tissue-engineered transplants for the treatment of severe hypospadias // Hormone research in pediatrics. 2010. Vol. 73, N 2. P. 148–152.
4. Andrich D.E., Mundy A.R. What is the best technique for urethroplasty? // European urology. 2008. Vol. 54, N 5. P. 1031–1041.
5. Santucci R.A., Joyce G.F., Wise M. Male urethral stricture disease // The Journal of Urology. 2007. Vol. 177, N 5. P. 1667–1674.
6. Комяков Б.К. Урология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 464 с. Komjakov B.K. Urologija: uchebnik. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 464 s.
7. Barbagli G. et al. Long-term follow up and deterioration rate of anterior substitution urethroplasty // The Journal of urology. 2014. Vol. 192, N 3. P. 808–813.
8. Gallegos M.A., Santucci R.A. Advances in urethral stricture management // F1000Research. 2016. Vol. 5. P. 2913.

9. *Dublin N., Stewart L.H.* Oral complications after buccal mucosal graft harvest for urethroplasty // *BJU international*. 2004. Vol. 94, N 6. P. 867–869.
10. *Atala A. et al.* The potential role of tissue-engineered urethral substitution: clinical and preclinical studies // *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2017. Vol. 11, N 1. P. 3–19.
11. *Глыбочко П.В. и др.* Экспериментальное обоснование создания матрицы на основе децеллюляризированной сосудистой стенки с целью последующей заместительной уретропластики // *Урология*. 2014. Т. 6. С. 41–46. *Glybochko P.V. i dr.* Jekspierimental'noe obosnovanie sozdanija matricy na osnove decelljuljarizirovannoj sosudistoj stenki s cel'ju posledujushhej zamestitel'noj uretropolastiki // *Urologija*. 2014. T. 6. S. 41–46.
12. *Mangera A., Chapple C.R.* Tissue engineering in urethral reconstruction — an update // *Asian journal of andrology*. 2013. Vol. 15, N 1. P. 89.
13. *Versteegden L.R.M. et al.* Tissue engineering of the urethra: a systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies // *European urology*. 2017. Vol. 72, N 4. P. 594–606.
14. *Berthiaume F., Maguire T.J., Yarmush M.L.* Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges // *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*. 2011. Vol. 2. P. 403–430.
15. *Shafiee A., Atala A.* Tissue engineering: Toward a new era of medicine // *Annual review of medicine*. 2017. Vol. 68. P. 29–40.
16. *Lal B. et al.* The emergence of tissue engineering as a research field // *The National Science Foundation Report / eds.: J. Viola, O. Grad.* Cambridge: Abt Associates Inc., 2003.
17. *Азапова О.И.* Биоинженерные конструкции на основе фиброина шелка и спидроина для регенеративной медицины и тканевой инженерии (обзор) // *Современные технологии в медицине*. 2017. Т. 9, № 2. С. 190–206. *Agarova O.I.* Bioinzhenernye konstrukcii na osnove fibroina shelka i spidroina dlja regenerativnoj mediciny i tkanevoj inzhenerii (obzor) // *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2017. T. 9, № 2. S. 190–206.
18. *Васютин И.А. и др.* Реконструкция уретры с помощью технологий тканевой инженерии // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017. Т. 72, № 1. С. 17–25. *Vasjutin I.A. i dr.* Rekonstrukcija uretry s pomoshh'ju tehnologij tkanevoj inzhenerii // *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2017. T. 72, N 1. S. 17–25.
19. *Орлова Н.В., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И. и др.* Экспериментальная реконструкция мочевого пузыря кролика с использованием аллогенных клеток различного тканевого происхождения // *Медицинский альянс*. 2016. № 1. С. 49–51. *Orlova N.V., Murav'ev A.N., Vinogradova T.I. i dr.* Jekspierimental'naja rekonstrukcija mochevogo puzyryja krolika s ispol'zovaniem allogennyh kletok razlichnogo tkanevogo proishozhdenija // *Medicinskij al'jans*. 2016. N 1. S. 49–51.
20. *Гвасалия Б.П., Щеплев П.А., Гарин Н.Н.* Тканевая инженерия в хирургии мочеиспускательного канала // *Здоровье мужчины*. 2011. № 2. С. 184–185. *Gvasalija B.P., Shheplev P.A., Garin N.N.* Tkanevaja inzhenerija v hirurgii mocheispuskatel'nogo kanala // *Zdorov'e muzhchiny*. 2011. N 2. S. 184–185.
21. *Муравьев А.Н., Орлова Н.В., Блинова М.И., Юдинцева Н.М.* Тканевая инженерия в урологии, новые возможности для реконструкции мочевого пузыря // *Цитология*. 2015. Т. 57, № 1. С. 14–18. *Murav'ev A.N., Orlova N.V., Blinova M.I., Judinceva N.M.* Tkanevaja inzhenerija v urologii, novye vozmozhnosti dlja rekonstrukcii mochevogo puzyryja // *Citologija*. 2015. T. 57, N 1. S. 14–18.
22. *Yudintceva N.M., Nashchekina Y.A., Blinova M.I. et al.* Experimental bladder regeneration using a poly-L-lactide/silk fibroin scaffold seeded with nanoparticle-labeled allogenic bone marrow stromal cells // *International Journal of Nanomedicine*. 2016. Vol. 11. P. 4521–4533. doi: 10.2147/ijn.s111656.
23. *Xie M. et al.* Evaluation of stretched electrospun silk fibroin matrices seeded with urothelial cells for urethra reconstruction // *Journal of Surgical Research*. 2013. Vol. 184, N 2. P. 774–781.
24. *Соколова А.И. и др.* Зависимость биологических свойств скаффолдов из фиброина шелка и желатина от состава и технологии изготовления // *Современные технологии в медицине*. 2016. Т. 8, № 3. С. 6–15. *Sokolova A.I. i dr.* Zavisimost' biologicheskikh svojstv skaffoldov iz fibroina shelka i zhelatina ot sostava i tehnologij izgotovlenija // *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016. T. 8, N 3. S. 6–15.
25. *Wang F., Yang C., Hu X.* Advanced Protein Composite Materials // *Lightweight Materials from Biopolymers and Biofibers*. American Chemical Society, 2014. P. 177–208.
26. *Steins A. et al.* In vitro evaluation of spider silk meshes as a potential biomaterial for bladder reconstruction // *PloS one*. 2015. Vol. 10, N 12. P. e0145240.
27. *Валеева Н.Ш., Хасанова Г.Б.* Биополимеры — перспективный вектор развития полимерной промышленности // *Вестник Казанского технологического университета*. 2013. Т. 16, № 22. С. 184–187. *Valeeva N.Sh., Hasanova G.B.* Biopolimery — perspektivnyj vektor razvitija polimernoj promyshlennosti // *Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta*. 2013. T. 16, N 22. S. 184–187.
28. *Glowacki J., Mizuno S.* Collagen scaffolds for tissue engineering // *Biopolymers*. 2008. Vol. 89, N 5. P. 338–344.
29. *Isope Y. et al.* Oriented collagen scaffolds for tissue engineering // *Materials*. 2012. Vol. 5, N 3. P. 501–511.
30. *Митрофанов Р.Ю., Будаева В.В., Сакович Г.В.* Получение и свойства гель-пленки бактериальной целлюлозы // *Химия в интересах устойчивого развития*. 2010. Т. 18, № 5. С. 587–592. *Mitrofanov R.Ju., Budaeva V.V., Sakovich G.V.* Poluchenie i svojstva gel'-plenki bakterial'noj celljulozy // *Himija v interesah ustojchivogo razvitija*. 2010. T. 18, N 5. S. 587–592.
31. *Huang J.W. et al.* Urethral reconstruction with a 3D porous bacterial cellulose scaffold seeded with lingual keratinocytes in a rabbit model // *Biomedical Materials*. 2015. Vol. 10, N 5. P. 055005.
32. *Gunatillake P.A., Adhikari R.* Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering // *European Cells and Materials*. 2003. Vol. 5, N 1. P. 1–16.
33. *Boland E.D. et al.* Tailoring tissue engineering scaffolds using electrostatic processing techniques: a study of poly (glycolic acid) electrospinning // *Journal of Macromolecular Science, Part A*. 2001. Vol. 38, N 12. P. 1231–1243.
34. *Guo S.Z., Heuzey M.C., Theriault D.* Properties of polylactide inks for solvent-cast printing of three-dimensional freeform microstructures // *Langmuir*. 2014. Vol. 30, N 4. P. 1142–1150.
35. *La Carrubba V. et al.* PLLA/PLA scaffolds prepared via Thermally Induced Phase Separation (TIPS): tuning of properties and biodegradability // *International Journal of Material Forming*. 2008. Vol. 1, N 1. P. 619–622.
36. *Sabanegh Jr E.S., Downey J.R., Sago A.L.* Long-segment ureteral replacement with expanded polytetrafluoroethylene grafts // *Urology*. 1996. Vol. 48, N 2. P. 312–316.
37. *Розанова И.Б.* Биодеструкция имплантатов // *Биосовместимость / под ред. В.И. Севастьянова*. 1999. С. 212–242. *Rozanova I.B.* Biodestrukcija implantatov // *Biosovmestimost' / pod red. V.I. Sevast'janova*. 1999. S. 212–242.
38. *Chen F., Yoo J.J., Atala A.* Experimental and clinical experience using tissue regeneration for urethral reconstruction // *World journal of urology*. 2000. Vol. 18, N 1. P. 67–70.
39. *Olsen L. et al.* Urethral reconstruction with a new synthetic absorbable device: an experimental study // *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1992. Vol. 26, N 4. P. 323–326.

40. Italiano G. et al. Reconstructive surgery of the urethra: a pilot study in the rabbit on the use of hyaluronan benzyl ester (Hyaff-11) biodegradable grafts // Urological research. 1997. Vol. 25, N 2. P. 137–142.
41. Selim M. et al. Developing biodegradable scaffolds for tissue engineering of the urethra // B. J. U. international. 2011. Vol. 107, N 2. P. 296–302.
42. Нащекина Ю.А., Курдюкова К.Е., Зорин И.М. и др. Синтез сополимеров D,L-лактида-ε-капролактона и формирование на их основе пленок // Журнал прикладной химии. 2018. Т. 91, № 1. С. 123–130. Nashhekina Ju.A., Kurdjukova K.E., Zorin I.M. i dr. Sintez sopolimerov D,L-laktida-ε-kaprolaktona i formirovanie na ih osnove plenok // Zhurnal prikladnoj himii. 2018. T. 91, N 1. S. 123–130.
43. Kanatani I. et al. Fabrication of an optimal urethral graft using collagen-sponge tubes reinforced with copoly (L-lactide/ε-caprolactone) fabric // Tissue engineering. 2007. Vol. 13, N 12. P. 2933–2940.
44. Fu Q. et al. Urethral replacement using epidermal cell-seeded tubular acellular bladder collagen matrix // BJU international. 2007. Vol. 99, N 5. P. 1162–1165.
45. Mantovani F. et al. Reconstructive urethroplasty using porcine acellular matrix (SIS): evolution of the grafting technique and results of 10-year experience // Urologia Journal. 2011. Vol. 78, N 2. P. 92–97.
46. Palminteri E. et al. Long-term results of small intestinal submucosa graft in bulbar urethral reconstruction // Urology. 2012. Vol. 79, N 3. P. 695–701.
47. Feng C. et al. Reconstruction of three-dimensional neourethra using lingual keratinocytes and corporal smooth muscle cells seeded acellular corporal spongiosum // Tissue Engineering Part A. 2011. Vol. 17, N 23–24. P. 3011–3019.
48. Lin J. et al. Homologous dermal acellular matrix graft for urethral reconstruction in man (report of 16 cases) // Zhonghua yi xue za zhi. 2005. Vol. 85, N 15. P. 1057–1059.
49. Hu Y.F. et al. Reconstruction of rabbit urethra using urethral extracellular matrix // Zhonghua zheng xing wai ke za zhi=Zhonghua zhengxing waikexue zhi=Chinese journal of plastic surgery. 2009. Vol. 25, N 1. P. 54–57.
50. Parnigotto P.P. et al. Experimental defect in rabbit urethra repaired with acellular aortic matrix // Urological research. 2000. Vol. 28, N 1. P. 46–51.
51. Глыбочко П.В. и др. Заместительная уретропластика с использованием тканеинженерной конструкции на основе децеллюляризированной сосудистой матрицы и аутологичных клеток слизистой оболочки щеки: первый опыт // Урология. 2015. Т. 3. С. 4–10. Glybochko P.V. i dr. Zamestitel'naja uretroplastika s ispol'zovaniem tkaneinzhenernoj konstrukcii na osnove decelljuljarizirovannoj sosudistoj matricy i autologichnyh kletok slizistoj obolochki shheki: pervyj opyt // Urologija. 2015. T. 3. S. 4–10.
52. Heath C.A. Cells for tissue engineering // Trends in biotechnology. 2000. Vol. 18, N 1. P. 17–19.
53. Лызикив А.Н. и др. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы // Проблемы здоровья и экологии. 2015. № 3 (45). С. 4–8. Lyzikov A.N. i dr. Stvolovye kletki v regenerativnoj medicene: dostizhenija i perspektivy // Problemy zdorov'ja i jekologii. 2015. N 3 (45). S. 4–8.
54. Da Silva Meirelles L., Chagastelles P.C., Nardi N.B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues // Journal of cell science. 2006. Vol. 119, N 11. P. 2204–2213.
55. Caplan A.I. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine // Journal of cellular physiology. 2007. Vol. 213, N 2. P. 341–347.
56. Tuan R.S., Boland G., Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering // Arthritis Res Ther. 2003. Vol. 5, N 1. P. 32–45.
57. Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю., Румянцев С.А. Технологии культивирования мезенхимальных стволовых клеток ex vivo для клинического использования // Онкогематология. 2009. № 3. С. 69–76. Shamanskaja T.V., Osipova E.Ju., Rumjancev S.A. Tehnologii kul'tivirovanija mezenhimal'nyh stvolovyh kletok ex vivo dlja klinicheskogo ispol'zovanija // Onkogematologija. 2009. N 3. S. 69–76.
58. Wu S. et al. Human urine-derived stem cells seeded in a modified 3D porous small intestinal submucosa scaffold for urethral tissue engineering // Biomaterials. 2011. Vol. 32, N 5. P. 1317–1326.
59. Bhargava S. et al. Tissue-engineered buccal mucosa urethroplasty — clinical outcomes // European Urology. 2008. Vol. 53, N 6. P. 1263–1271.
60. Mikami H. et al. Two-layer tissue engineered urethra using oral epithelial and muscle derived cells // The Journal of urology. 2012. Vol. 187, N 5. P. 1882–1889.
61. Mangera A., Patterson J.M., Chapple C.R. A systematic review of graft augmentation urethroplasty techniques for the treatment of anterior urethral strictures // European urology. 2011. Vol. 59, N 5. P. 797–814.
62. Raya-Rivera A. et al. Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction: an observational study // The lancet. 2011. Vol. 377, N 9772. P. 1175–1182.
63. Anwar H., Dave B., Seebode J.J. Replacement of partially resected canine urethra by polytetrafluoroethylene // Urology. 1984. Vol. 24, N 6. P. 583–586.
64. Hakky S.I. The use of fine double siliconised dacron in urethral replacement // BJU International. 1977. Vol. 49, N 2. P. 167–171.
65. Kropp B.P. et al. Rabbit urethral regeneration using small intestinal submucosa onlay grafts // Urology. 1998. Vol. 52, N 1. P. 138–142.
66. El Kassaby A.W., Abou Shwareb T., Atala A. Randomized comparative study between buccal mucosal and acellular bladder matrix grafts in complex anterior urethral strictures // The Journal of urology. 2008. Vol. 179, N 4. P. 1432–1436.
67. De Filippo R.E., Yoo J.J., Atala A. Urethral replacement using cell seeded tubularized collagen matrices // The Journal of urology. 2002. Vol. 168, N 4. P. 1789–1793.
68. Fu W.J. et al. Biodegradable urethral stents seeded with autologous urethral epithelial cells in the treatment of post-traumatic urethral stricture: a feasibility study in a rabbit model // BJU international. 2009. Vol. 104, N 2. P. 263–268.

Поступила в редакцию 24.06.2018 г.

### Сведения об авторах:

Горелова Анна Андреевна — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; врач-уролог Клинической больницы Святителя Луки; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: gorelova\_a@yahoo.com;

*Муравьев Александр Николаевич* — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, руководитель направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: urolog5@gmail.com;

*Виноградова Татьяна Ивановна* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: vinogradova@spbniif.ru;

*Горелов Андрей Игоревич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением урологии Городской Покровской больницы, профессор кафедры урологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: gorelov\_a\_i@mail.ru;

*Юдинцева Наталья Михайловна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института цитологии Российской академии наук; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: yudintseva@mail.ru;

*Орлова Надежда Валерьевна* — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: nadinbat@gmail.com;

*Нащекина Юлия Александровна* — кандидат биологических наук, научный сотрудник Института цитологии Российской академии наук; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: ulychka@mail.ru;

*Хотин Михаил Георгиевич* — кандидат биологических наук, научный сотрудник, заведующий лабораторией биомедицинских технологий и испытаний с опытным производством Института цитологии Российской академии наук; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: h\_mg@mail.ru;

*Лебедев Александр Анатольевич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: dialog10.65@mail.ru;

*Пешков Никита Олегович* — врач-уролог группы компаний Медицинский центр «XXI век»; 194044, Санкт-Петербург, Б. Сампониевский пр., д. 45;

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: Piotr\_yablonskii@mail.ru.

 **Диаскинтест®**

 **Generium**  
фармацевтика



**ТЕСТ,  
КОТОРОМУ  
ДОВЕРЯЮТ**

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)

**ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН**

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития (p<0,05).\*

**ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН**

Специфичность теста составляет 90–100% (p<0,05).\*

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

\* Статья «Химические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2009, №2, с. 1–8.

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», 123317, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10  
тел./факс +7 (495) 988-47-94

УДК 616.231-006.6-089

# Аденокистозный рак трахеи (обзор литературы и клиническое наблюдение)

И.В. Мосин<sup>1,2</sup>, П.В. Гаврилов<sup>1</sup>, Н.В. Мосина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

## Adenoid cystic carcinoma of the trachea (literature review and clinical case)

I. Mosin<sup>1,2</sup>, P. Gavrilov<sup>1</sup>, N. Mosina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

<sup>2</sup> St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (oncology)

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Выполнен анализ научных исследований по различным методам лечения аденокистозного рака трахеи. Основным видом радикального лечения являлась циркулярная резекция трахеи. У большинства больных в послеоперационном периоде проводилась адъювантная лучевая терапия. Приведены данные литературы — клинический пример многолетнего наблюдения за больной после циркулярной резекции трахеи по поводу аденокистозного рака. Рекомендовано выполнение одномоментной радикальной циркулярной резекции трахеи с последующим проведением лучевой терапии больным с аденокистозным раком трахеи.

**Ключевые слова:** аденокистозный рак трахеи, циркулярная резекция трахеи, лучевая терапия, гортанно-трахеальная резекция, инъекционная вентиляция легких

### Summary

In this article we analyzed the literature review of different methods trachea adenoid cystic carcinoma treatment. Circular tracheal resection was the main form of radical treatment. Adjuvant radiation therapy was performed in most patients. Literature data of direct and long-term results is presented. Based on the literature review, the clinical case of long-term monitoring of the patient with adenoid cystic carcinoma of the trachea after circular tracheal resection, we suggest that simultaneous radical circular tracheal resection with subsequent radiotherapy in patients with adenoid cystic carcinoma of the trachea are the most acceptable treatment option.

**Keywords:** adenoid cystic carcinoma of the trachea, circular resection of the trachea, radiation therapy, laryngotracheal resection, injection lung ventilation

### Обзор литературы

Первичные злокачественные новообразования трахеи являются редкой патологией. Частота данной группы заболеваний составляет всего 0,2 случая на

100 тыс. (приблизительно 0,1–0,2% всех злокачественных образований). Несмотря на невысокую встречаемость, это большая группа больных, у которых часто возникают сложности при получении специализированной медицинской помощи [1, 2].

Из всех злокачественных новообразований трахеи наибольшую частоту имеет аденокистозный рак трахеи [3–6].

Историческое название данной группы опухолей — «цилиндрома». Этот термин был предложен Т. Billroth в 1859 г. [7]. Им были описаны опухоли слюнных желез, которые характеризовались наличием цилиндрических структур и гиалиновой стромы. Аналогичное название в силу сходства морфологических проявлений получили и опухоли трахеобронхиальных желез.

Несмотря на то, что в 1981 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утвердила официальное название данной группы опухолей — «аденокистозный рак», термин «цилиндрома» употребляется и в настоящее время и по данным литературы встречается даже чаще официального [8–10].

Согласно данным большинства исследований аденокистозный рак преимущественно встречается у женщин. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но чаще встречается в молодом и среднем возрасте (средний возраст больных — 44 года) [11].

В силу того, что чаще отмечался медленный рост образований, ранее данная опухоль считалась предположительно доброкачественной и включалась в группу аденом. При этом в литературе описывались и случаи с быстрым развитием опухоли и отдаленным метастазированием. Гистохимические исследования доказали злокачественную природу данных образований [12].

Гистологическая картина аденокистозного рака аналогична для всех опухолей данного типа, независимо от того, в какой анатомической области он развивается. Данный фактор привел к изменению названия «цилиндрома» на «аденокистозный рак».

Выделяют четыре типа гистологического строения аденокистозного рака:

- 1) обширные участки солидного строения со слабой выраженной стромой, с небольшими кистами или их группами;
- 2) резко выраженная фиброзная строма, железистоподобная, местами криброзные структуры с эозинофильным содержимым;
- 3) равномерное соотношение стромы и паренхимы с участками солидного и криброзного строения;
- 4) преобладание железистоподобных структур (кист) с эозинофильным содержимым.

Различия между этими вариантами обусловлены преобладанием стромы или паренхимы, с небольшими кистами или их группами [13].

Уверенный диагноз аденокарциномы может быть поставлен при сочетании двух компонентов в морфологическом препарате: скоплений характерных

мелких клеток с тенденцией к образованию пластов и межклеточной субстанции шаровидной формы с клеточным венчиком. В этом случае гистологически можно верифицировать диагноз в 97,4% случаев [14].

По степени дифференцировки аденокистозный рак трахеи делится на три степени:

- 1) минимальная степень злокачественности (grade I), при которой отмечаются только тубулярные и криброзные структуры и отсутствуют солидные;
- 2) умеренно злокачественная степень (grade II), при которой солидные структуры составляют менее 30%;
- 3) высоко злокачественная опухоль (grade III) — солидные структуры составляют более 30%, встречаются некрозы, клеточная атипия, митозы.

Аденокистозный рак характеризуется ростом по стенке трахеи с прорастанием ее и хрящей трахеи в окружающую ткань. Достаточно часто изменения захватывают стенку трахеи на значительном протяжении.

Эндоскопически при данной опухоли визуализируется выраженный экзофитный компонент, выглядящий как полип, и кольцо плотной консистенции белого или серо-розового цвета или в виде выбухающих в просвет трахеи бугристо-узловатых разрастаний с просвечивающимися эктазированными сосудами на поверхности. Плотная, неподвижная опухоль обильно кровоточит при биопсии. Данная эндоскопическая картина высокоспецифична для аденокистозного рака.

Однако при аденокистозном раке возможно распространение опухоли только в пределах слизистого слоя трахеи, без образования четко различимых эндифитных узлов. Иногда такие процессы циркулярно охватывают трахею в виде утолщения слизистой оболочки с последующей инфильтрацией межхрящевых промежутков и окружающей ткани.

При смешанном росте отмечается циркулярное сужение просвета трахеи на значительном протяжении с выбуханием одной из стенок, чаще мембранозной. На этом фоне при эндоскопическом исследовании видны крупнобугристые полиповидные разрастания с гладкой поверхностью, белесого или бледно-розового цвета, отдельные или сливающиеся между собой в гроздевидные образования. Подслизистый рост опухоли распространяется на 1–2 см дальше, чем макроскопическая граница разрастаний.

Данная опухоль редко метастазирует в регионарные лимфатические узлы (не более 10% пациентов) и, как правило, никогда не дает отдаленных метастазов [15].

Клетки аденокистозного рака не выделяются с мокротой, и данный диагноз практически невозможно установить по данным трахеальных смывов мокроты.

Крайне важным дифференциально-диагностическим пунктом считается отсутствие признаков секреции в клетках при выявлении межклеточного оксифильного вещества. При проведении цитохимических исследований в нем не выявляется слизь, а определяется лишь содержимое со слегка положительной реакцией на муцин. Данное вещество является не истинным секретом, а продуктом деградации. Это свидетельствует, что у клеток аденокистозного рака отсутствуют секреторные свойства [14].

В клинической симптоматике аденокистозного рака трахеи нет патогномичных симптомов, и его проявления зависят от характера роста опухоли [10, 16].

Наиболее часто заболевание проявляется в виде кашля (сухого или с трудно отделяемой мокротой), также в клинической картине может быть кровохарканье, затруднение дыхания с появлением одышки и приступов удушья, не поддающихся воздействию бронхолитиков. Заболевание обычно прогрессирует медленно. От появления первых симптомов до установления окончательного диагноза, как правило, проходит несколько месяцев. Однако описаны случаи, когда сроки установления диагноза достигали 20–25 лет [17].

Традиционно выделяются три стадии клинического развития болезни в зависимости от степени стеноза просвета трахеи.

При первой стадии наиболее часто определяются лающий кашель, прожилки крови в мокроте, вдох и выдох не изменены, степень стеноза менее 75%.

При второй стадии появляются одышка и свистящие хрипы, затруднения выдоха, степень стеноза составляет более 75%.

При третьей стадии в связи с дальнейшим нарастанием обструкции отмечается прогрессирование симптоматики с появлением приступов удушья.

Однако при этом отдельные авторы указывают, что для появления клинической симптоматики при аденокистозном раке трахеи необходимо сужение просвета трахеи более чем на 75%, что обусловлено адаптацией организма к медленному сужению трахеи [18, 19].

В настоящее время методом выбора лечения рака трахеи, в том числе аденокистозного рака, является хирургический. Первоначально резекции трахеи выполнялись только при неспецифических стенозах трахеи, но впоследствии циркулярные резекции трахеи были внедрены и при опухолевых поражениях трахеи

При этом в силу невысокой частоты данной патологии большинство мировых клиник имеют небольшое количество наблюдений (не более нескольких десятков) хирургического лечения первичных опухолей трахеи.

По данным проведенного J.F. Regnard (1996) многоцентрового исследования в 26 медицинских клиниках Европы на основе рассылки опросников были

получены данные о 208 оперированных больных и проведен их ретроспективный анализ [20].

При этом в последние годы на фоне совершенствования эндоскопических методик и лучевой терапии отмечается снижение количества хирургических операций при новообразованиях трахеи. Это обусловлено увеличением продолжительности жизни пациентов и повышением ее качества при эндоскопических вмешательствах в сочетании с лучевой терапией, а также высокой трудоемкостью операций на трахее у пациентов с новообразованиями трахеи.

В Российской Федерации наибольшим опытом хирургического лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями трахеи располагает В.П. Харченко. В ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» прооперирован 201 пациент со злокачественными образованиями трахеи, из них 96 радикальных резекций трахеи произведено по поводу аденокистозного рака трахеи [21].

В клинике М.И. Перельмана прооперировано 156 пациентов со злокачественными или доброкачественными образованиями трахеи, из них 46 радикальных резекций трахеи было произведено по поводу аденокистозного рака [10, 22].

Наибольшим опытом хирургического лечения аденокистозного рака трахеи из зарубежных клиник располагает Н.С. Grillo (1990), который провел анализ 60 радикальных резекций по поводу аденокистозного рака трахеи [23].

Клиника Торонто представила результаты 26 радикальных резекций по поводу аденокистозного рака трахеи за 20-летний период (1963–1983). Остальные описанные в литературе наблюдения составляют от 10 до 15 операций в одной клинике [24, 25].

В настоящее время в литературе существенно меньше публикаций, посвященных хирургическим резекциям при аденокистозном раке трахеи, что связано с неудовлетворенностью результатами лечения и развитием эндоскопических методик (эндоскопическая канализация трахеи с последующей лучевой терапией). Также изменилось отношение к применению лучевой терапии при данном заболевании. Ранее считалось, что аденокистозный рак трахеи является радиорезистентным и применение лучевой терапии бесперспективно.

В 2000-х гг. появились данные о 80% 5-летней выживаемости после лучевого лечения аденокистозного рака трахеи. В связи с этим авторы предлагают считать лучевую терапию методом выбора при любой форме аденокистозного рака [26, 27].

При этом многие хирурги остаются сторонниками радикальных циркулярных резекций трахеи при аденокистозном раке, считая их наиболее эффективным и радикальным методом лечения [28, 29].

В литературе существует дискуссия по поводу значимости поражения лимфатических узлов регионарных групп и выявления опухолевых клеток на границе резекции при прогнозировании отдаленных результатов.

В своей работе Н.С. Grillo (2004) не получил подтверждения, что эти факторы оказали существенное влияние на отдаленные результаты лечения. Однако следует отметить, что он не проводил разделение пациентов на группы с только хирургическим лечением и комбинированным лечением (радикальная резекция с последующей лучевой терапией), и большинству больных проводилась послеоперационная лучевая терапия [30].

В работе J.F. Regnard и соавт. (1996) были получены данные о незначительной разнице в 5-летней выживаемости после радикальных резекций трахеи в случае отсутствия метастазов в регионарные лимфатические узлы и опухолевых клеток в зоне резекции. Однако также отмечается, что из-за небольшого количества пациентов достоверных различий получить не удалось [31].

Наиболее значимым фактором при проведении радикальных циркулярных резекций трахеи является протяженность опухолевого поражения. Большинство авторов указывают, что при распространении опухолевого процесса по трахее крайне затруднено выполнение радикальных оперативных вмешательств. Распространенность поражения свыше 15 полуколец (7,5 см) делает такие операции практически невыполнимыми. В настоящее время имеются только единичные описания радикальных операций на трахее и при такой распространенности [30, 32, 33].

Также важным фактором является требование оставлять интактными боковые поверхности трахеи при операции, что обусловлено особенностями кровоснабжения трахеи и расположением питающих сосудов. Это достаточно часто вызывает затруднения при мобилизации органа. Невыполнение этого условия приводит к ишемии и некрозу соответствующего конца трахеи и развитию несостоятельности анастомоза [33]. Технические трудности с выполнением радикальных резекций достаточно часто делают методом выбора паллиативное органосохраняющее лечение, при котором применяются эндоскопические технологии в комбинации с лучевой терапией или химиотерапией. По данным литературы при отсутствии радикального лечения средняя продолжительность жизни пациентов составляет около года, причем качество их жизни невысокое [34, 35].

Наибольшие трудности представляет радикальное лечение больных с аденокистозным раком верхней трети трахеи и дистального отдела гортани. Чаще всего в данном случае накладывают трахеостому или

устанавливают Т-образный стент, назначают химиотерапию или лучевую терапию. В большинстве случаев данное лечение оказывается неэффективным и существенно влияет на качество жизни [36, 37].

К гортанно-трахеальным локализациям относятся опухоли верхней трети трахеи с вовлечением подскладочного пространства гортани от голосовых складок до нижнего края перстневидного хряща [38].

Из-за сложной анатомии и функциональных особенностей гортани на этом уровне, а также возможности повреждения возвратных гортанных нервов и риска возникновения на уровне анастомоза рецидива циркулярные резекции трахеи не выполняются выше перстневидно-трахеального соединения [39].

Pearson и соавт. в 1975 г. разработали и предложили метод циркулярной гортанно-трахеальной резекции с удалением переднебоковых стенок и задней поверхности (печатки) перстневидного хряща и формированием первичного перстневидно-трахеального анастомоза ниже голосовой щели. Данная методика позволяет реконструировать область гортани ниже голосовой щели и устранить первичное поражение [40].

Гортанно-трахеальная резекция является основным методом хирургического лечения злокачественных новообразований дистального отдела гортани и верхней трети трахеи [37].

По данным Н.А. Gaissent и соавт. хирургическое лечение позволяет достичь 79% 5-летней выживаемости и 64% 10-летней выживаемости при летальности в районе 16% [39].

Риск послеоперационных осложнений в связи протяженными резекциями вследствие необходимости удаления опухоли в пределах здоровых тканей может достигать 36% [37].

Крайне важную роль при проведении циркулярных резекций трахеи играет анестезиологическое обеспечение. Это обусловлено необходимостью выполнения длительных оперативных вмешательств на вскрытых дыхательных путях и работы на них в течение значительного промежутка времени в условиях искусственного выключения из дыхания легких.

Отдельные авторы выполняли резекции трахеи в условиях экстракорпорального кровообращения [41]. Однако из-за сложного технического обеспечения данный метод не нашел широкого клинического применения.

По данным Н.С. Grillo методом выбора анестезиологического пособия является искусственная вентиляция легких. Преимущество ее в отсутствии дополнительного риска и полноте контроля состояния больного [42].

Предпринимались попытки проведения оперативных вмешательств на открытой трахее (Б.В. Петровский) в условиях гипербарической оксигенации,

но ввиду дороговизны этого метода и технических сложностей в широкую клиническую практику это не было внедрено [43].

Раньше большинство хирургов и анестезиологов считали ведущим методом анестезиологического обеспечения при операциях на трахее интубационный ингаляционный наркоз.

Особенность ИВЛ при проведении операций на трахее заключается в невозможности ее проведения через интубационную трубку, введенную изначально в трахею, на всех этапах операции. Пересечение трахеи требует поочередной вентиляции путем введения стерильной трубки через операционное поле в дистальный конец соответствующего воздухопроводящего пути после отсечения его удаляемого участка. Данный способ получил название «шунт-дыхание» и нашел широкое применение в практике [44].

На современном этапе наиболее удобным в клинической практике является метод высокочастотной искусственной вентиляции легких при бронхоскопических манипуляциях в просвете трахеи [45]. Эта методика заменила способ ИВЛ «шунт-дыхание» на этапах формирования анастомоза.

Метод высокочастотной искусственной вентиляции легких исключает помехи в виде наличия интубационных трубок в операционном поле и препятствует ингаляции крови из операционного поля (бронх закрыт, давление в нем положительное), при этом искусственную вентиляцию легких возможно проводить в незамкнутом дыхательном контуре. В то же время тонкий катетер не препятствует манипуляциям по формированию анастомоза, как это происходит при использовании интубационной трубки, которая близко примыкает к стенкам трахеи и закрывает ее просвет [46].

Метод высокочастотной искусственной вентиляции легких наиболее важен в случаях формирования анастомоза при резекции трахеи. При этом, учитывая возможность развития осложнений (баротравма легкого, повреждение кислородом слизистой оболочки трахеи и бронхов), продолжительность применения данного метода необходимо ограничить 30–40 минутами, то есть тем сроком, который требуется на наложение анастомоза [47].

Применение высокочастотной искусственной вентиляции легких решает важные задачи по обеспечению процессов дыхания при незамкнутом контуре и повышению комфортности работы хирургов [48].

Нужно учитывать, что при циркулярных резекциях трахеи могут встречаться различные осложнения в послеоперационном периоде [49].

В большинстве работ, к сожалению, не приводятся отдельные данные о послеоперационных осложнениях при аденокистозном раке трахеи. Послеоперационные осложнения оцениваются в комплексе по всей

группе злокачественных опухолей, а иногда и в сочетании со стенозами другого происхождения.

Н.С. Grillo в своей работе показал, что риск интраоперационных и послеоперационных осложнений после резекций при аденокистозном раке трахеи составляет 13,3% (8 пациентов из 60). При этом у большинства больных (7 пациентов) непосредственной причиной смерти явилась дыхательная недостаточность; из них у 3 — вследствие несостоятельности швов анастомоза, у 3 — пневмонии, отека легких — у одного, и еще у одного больного причиной смерти было аррозивное кровотечение из брахиоцефальной артерии [50].

При изучении отдаленных результатов лечения больных аденокистозным раком трахеи по данным Н.С. Grillo медиана жизни у пациентов, получивших хирургическое или комбинированное лечение, составила 118 мес, а у пациентов, получавших только лучевую терапию, — 28 мес [50].

Автор указывает, что из-за проведения лучевой терапии в различных медицинских учреждениях достоверно оценить эффект применения лучевой терапии (самостоятельно или как элемента комбинированного лечения) было невозможно, но вследствие склонности данной опухоли к распространению на значительном протяжении считает ее обязательным компонентом в комплексном лечении аденокистозного рака трахеи.

По данным популяционных исследований, проведенных в Европе, 5-летняя выживаемость у пациентов со злокачественными новообразованиями трахеи не превышала 15%, а 10-летняя — 7% [51]. Применение радикального хирургического лечения у пациентов с аденокистозным раком трахеи позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость до 50%, а 10-летнюю — до 35–50% [50].

Многие авторы указывают на большую вариабельность сроков рецидива и появления метастазов при аденокистозном раке трахеи. В литературе нет единого мнения о тактике лечения аденокистозного рака трахеи при выявлении метастазов в легкие, но вследствие медленных темпов их прогрессирования по данным F.G. Pearson, T.R.J. Todd и J.D. Cooper они не являются противопоказанием к радикальной циркулярной резекции трахеи [52].

Таким образом, на сегодняшний день в литературе нет единого представления о тактике лечения аденокистозного рака трахеи. Данный вопрос требует дальнейшего изучения и проведения исследований.

### Клиническое наблюдение

Больная К., 32 лет, поступила в клинику на хирургическое торакальное отделение 27.02.2006 г. с диагнозом: аденокистозный рак средней трети трахеи.

При поступлении состояние больной тяжелое. Дыхание стридорозное, затруднено на выдохе. Пациентка может находиться в кровати в полусидячем положении. Мышцы шеи и верхней половины грудной клетки активно участвуют в акте дыхания.

Из анамнеза известно, что больна около шести лет, когда появилось ощущение нехватки воздуха, одышка при физической нагрузке. В одном из городских стационаров города Санкт-Петербурга был установлен диагноз: бронхиальная астма. В течение всех этих лет получала гормональную терапию и противовоспалительную терапию в малых дозах.



**Рис. 1.** Эндоскопическая картина до операции: обтурация просвета трахеи опухолью 3-й степени

20.02.2006 поступила на терапевтическое отделение с диагнозом: некупирующийся приступ бронхиальной астмы.

С учетом нетипичного течения бронхиальной астмы выполнена фибробронхоскопия. Заключение: опухоль средней трети трахеи, перекрывающая ее просвет на 3/4 ее диаметра. Взята биопсия. Переведена на хирургическое торакальное отделение.

Фибробронхоскопия: на уровне 6–7-го полукольца трахеи выявлена бугристая опухоль, практически полностью перекрывающая ее просвет. Диаметр просвета около 4–5 мм. Протяженность опухоли не определялась ввиду угрозы асфиксии (рис. 1).

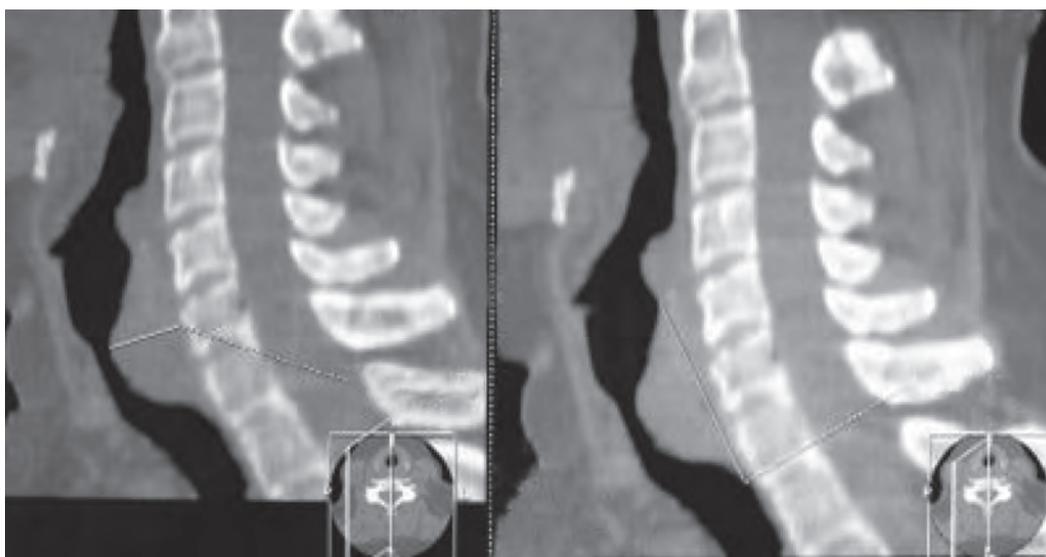
При многосрезовой компьютерной томографии (МСКТ) грудной полости выявлено, что опухоль начинается чуть ниже яремной вырезки (шестое полукольцо трахеи). Протяженность опухоли около 5,5 см, свободно до бифуркации трахеи около восьми полуколец (рис. 2, 3).

02.03.2006 выполнена операция: циркулярная резекция средней и нижней трети трахеи.

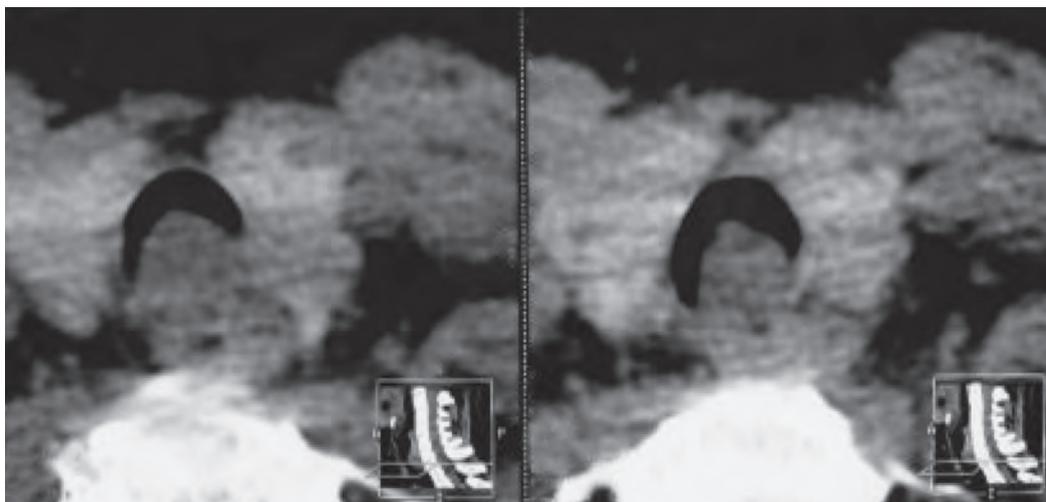
Анестезию и ИВЛ проводили в соответствии с заранее разработанным протоколом, в котором учитывали последовательность различных методов вентиляции в зависимости от этапа операции. На этапе пересечения трахеи и разобщения дыхательных путей применили нормочастотную искусственную вентиляцию легких («Спирон»-601, Россия) с частотой 20–30 циклов в минуту, диаметром катетера 1,2 мм, соотношением вдоха и выдоха 1:2, рабочим давлением 2–3 кгс/см<sup>2</sup>.

Выполнили полную продольную стернотомию. Провели мобилизацию трахеи, учитывая ее сегментарное кровоснабжение и особенности иннервации. Протяженность опухоли около 5 см (рис. 4).

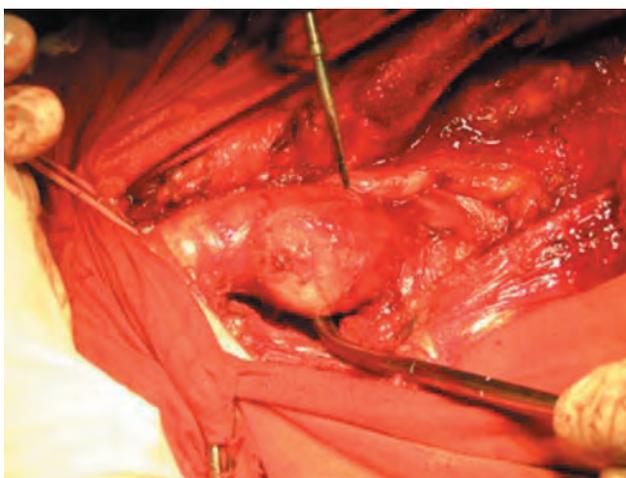
Отступив от опухоли в дистальном и проксимальном направлении на два полукольца, произвели циркулярную резекцию трахеи протяженностью около 6 см.



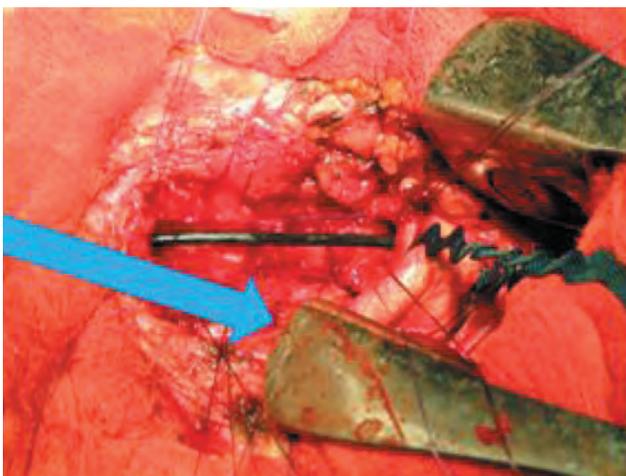
**Рис. 2.** МСКТ. Сагиттальная реконструкция. В средней и нижней трети трахеи определяется объемное образование протяженностью 5 см, суживающее просвет трахеи до 5 мм



**Рис. 3.** МСКТ. Аксиальные срезы в мягкотканном окне. Объемное образование в трахее, суживающее просвет трахеи до 5 мм



**Рис. 4.** Мобилизация трахеи вместе с опухолью



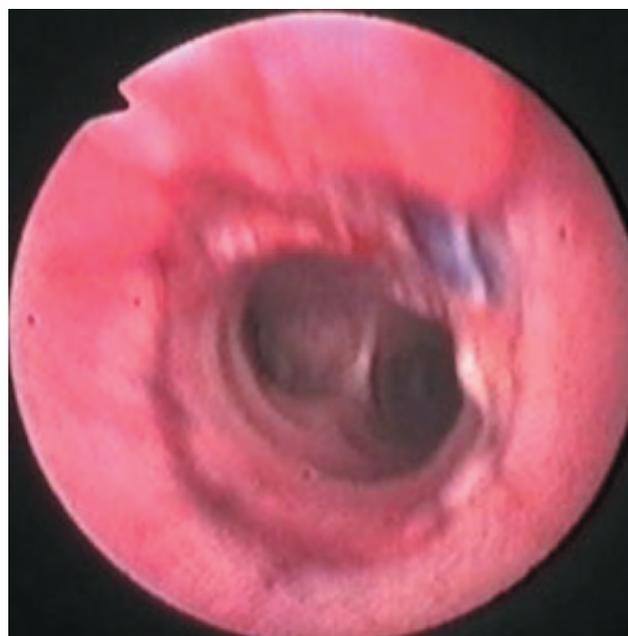
**Рис. 5.** Формирование трахеотрахеального анастомоза при продолжающейся нормочастотной искусственной вентиляции легких

Хирургический анастомоз формировали, не прерывая ИВЛ через катетер, заведенный в интубационную трубку, которую подтянули выше области оперативного вмешательства (рис. 5).

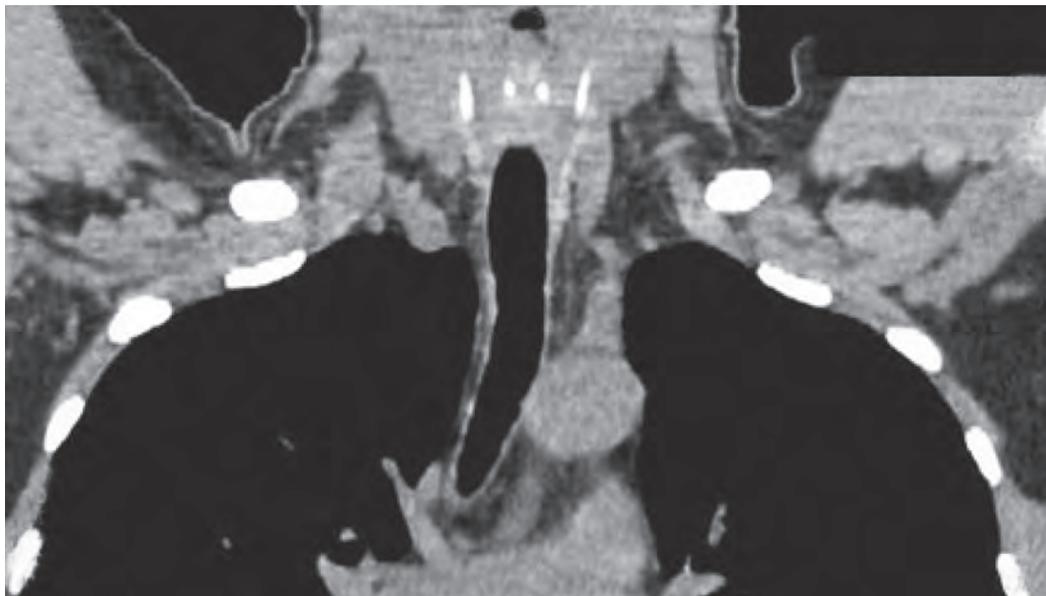
Послеоперационный период протекал гладко. При фибробронхоскопии анастомоз сохранен, без признаков сужения (рис. 6).

В послеоперационном периоде через 2 мес после операции проведен курс дистанционной лучевой терапии 40 Гр, разовая доза 2 Гр (ежедневно).

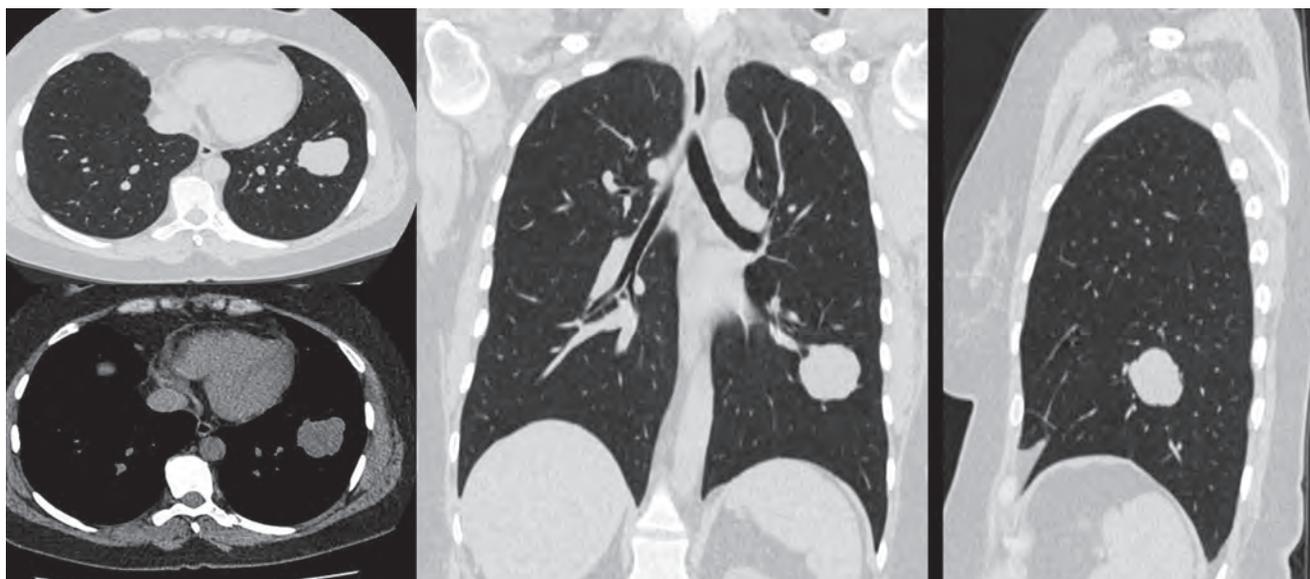
В течение 6 лет больная наблюдалась в клинике. На МСКТ (рис. 7) и при бронхоскопии каждые 6 мес данных, свидетельствующих о рецидиве, не получено.



**Рис. 6.** Эндоскопическая картина на 7-е сутки после операции. Трахеотрахеальный анастомоз с герметичными швами без признаков воспаления



**Рис. 7.** МСКТ пациентки после операции. Фронтальная реконструкция. Пройодимость трахеи восстановлена



**Рис. 8.** Контрольная МСКТ пациентки через 8 лет после операции на трахее. Мягкотканное однородное образование размером 3,0 см в нижней доле левого легкого

Затем пациентка не обследовалась в течение двух лет. При обращении в 2014 г. на компьютерной томограмме выявлено округлое образование в нижней доле левого легкого размерами 3,0×3,0 см, с четкими, несколько полициклическими контурами, мягкотканной плотности. Заключение: периферическое новообразование левого легкого (рис. 8).

30.10.2014 проведена операция: удаление нижней доли левого легкого. Послеоперационный период гладкий.

При иммуногистохимическом исследовании — метастаз аденокистозного рака. В опухолевых клетках позитивная реакция с виментином, S100, CK-pan, P63-позитивная реакция в части опухолевых клеток. GFAP-негативная реакция.

Таким образом, рецидив аденокистозного рака трахеи в виде метастаза в легкое наступил через 8 лет. Местный рецидив в зоне анастомоза не выявлен.

В течение 4 лет после операции по поводу рецидива новообразования пациентке каждые 6 мес выполняются фибробронхоскопия и МСКТ грудной и брюшной полости. Данных, свидетельствующих о прогрессировании, не получено.

## Заключение

Течение аденокистозного рака трахеи крайне непредсказуемо: от раннего рецидива в зоне анастомоза до поздних, когда через много лет после операции выявляются отдаленные метастазы.

Сопоставление данных литературы и нашего клинического наблюдения позволяет рекомендовать циркулярную резекцию трахеи с последующей лучевой терапией как единственный радикальный метод лечения. В дальнейшем больные должны наблюдаться у онколога в течение всей жизни.

## Список литературы

- Po-Yi Yang, Maw-Sen Liu, Chih-Hung Chenl et al. Adenoid Cystic Carcinoma of the Trachea: a Report of Seven Cases and Literature Review // *Chang Gung Med. J.* 2005. Vol. 28. P. 357–363.
- Honings J., Gaissert H.A., Verhagen A.F. et al. Undertreatment OG Tracheal Carcinoma: Multidisciplinary Audit of Epidemiologic Data // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. P. 247–251.
- Mahnke C.G., Werner J.A., Lippert B.M., Schluter E., Rudert H. Laryngorhinootologie. 1994. Vol. 73. N 8. P. 445–448.
- Sipila J., Pulkkinen J., Hujala K., Grenman R. Endoscopic lasersurgery in obstructive tracheal and bronchial tumors // An update. *Otolaryngol. Pol.* 2004. Vol. 58. N 1. P. 187–190.
- Pechoux L., Baldeyrou C., Ferreira I., Mahe M. Thoracic adenoid cystic carcinomas // *Cancer Radiother.* 2005. Vol. 9. P. 358–361.
- Honings J., Gaissert H.A., van der Heijen H.F. et al. Clinical aspects and treatment of primary tracheal malignancies // *Acta Otolaryngol.* 2010. Vol. 130. N 7. P. 763–872.
- Billroth T. Beiträge zur pathologishen histologie. Berlin: Reimer, 1858. VI. 2289.6 Taf.
- Adkins P.C., Izawa E.M. Resection of tacheal cylindroma using cardiopulmonary bypass // *Archives of surgery.* 1964. Vol. 318, N 3. P. 405–409.
- Cheung A.Y.C. Radiotherapy for primary carcinoma of the trachea // *Radiother. Oncol.* 1989. Vol. 14. P. 279–285.
- Перельман М.И., Бирюков Ю.В., Королева Н.С., Самохин А.Я. Клиника, диагностика и лечение стенозирующих заболеваний трахеи // *Клин. мед.* 1990. Т. 68, № 11. С. 3–6. Perel'man M.I., Biryukov Yu.V., Koroleva N.S., Samohin A.Ya. Klinika, diagnostika i lechenie stenoziruyushchih zabolevanij trahei // *Klin. med.* 1990. Т. 68, N 11. С. 3–6.
- Чхиквадзе В.Д., Кузьмин И.В. Комбинированное лечение опухолей трахеи // *Мед. радиология.* 1984. Т. 29, № 10. С. 53–55. Chkhikvadze V.D., Kuz'min I.V. Kombinirovannoe lechenie opuholej trahei // *Med. radiologiya.* 1984. Т. 29, N 10. С. 53–55.
- Яровая Н.Ю. Комплексная рентгено-морфологическая диагностика органических стенозов трахеи: дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. Yarovaya N.Yu. Kompleksnaya rentgeno-morfologicheskaya diagnostika organicheskikh stenozov trahei: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1996.
- Малюков А.Е. Клиника, диагностика и лечение больных аденокистозным раком трахеи: дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. Malyukov A.E. Klinika, diagnostika i lechenie bol'nyh adenokistoznum rakom trahei: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1987.
- Харченко В.П. Срочная морфологическая диагностика опухолей трахеи в процессе рентгеноэндоскопического исследования // *Архив патологии.* 1996. № 1. С. 35–41. Harchenko V.P. Srochnaya morfologicheskaya diagnostika opuholej trahei v processe rentgenoehndoskopicheskogo issledovaniya // *Arhiv patologii.* 1996. N 1. С. 35–41.
- Pearson F.G., Thompson D.W., Weissberg D. et al. Adenoid cystic carcinoma of the trachea // *Ann. Thorac. Surg.* 1974. Vol. 18. P. 16–29.
- Петровский Б.В., Перельман М.И., Королева Н.С. Трахеобронхиальная хирургия. М., 1978. 295 с. Petrovskij B.V., Perel'man M.I., Koroleva N.S. Traheobronhial'naya hirurgiya. Moscow, 1978. 295 s.
- Бирюков Ю.В., Отс О.Н. Хирургическое лечение злокачественных опухолей трахеи и бронхов у лиц молодого возраста // *Вопр. онкол.* 1984. Т. 30, № 10. С. 25–30. Biryukov Yu.V., Ots O.N. Hirurgicheskoe lechenie zlokachestvennyh opuholej trahei i bronhov u lic molodogo vozrasta // *Vopr. onkol.* 1984. Т. 30, N 10. С. 25–30.
- Velez Jo E.T., Morehead R.S. Hemoptysis and dispnea in a 67-year-old man with a normal chest radiograph // *Chest.* 1999. Vol. 116, N 3. P. 803–807.
- Мартынов Г.Б., Евдокимов П.П., Середина М.И. Опухоли трахеобронхиального дерева, протекающие под маской бронхиальной астмы // *Врач. дело.* 1980. № 4. С. 22–24. Martynov G.B., Evdokimov P.P., Seredina M.I. Opuholi traheobronhial'nogo dereva, protekayushchie pod maskoj bronhial'noj astmy // *Vrach. delo.* 1980. N 4. С. 22–24.
- Regnard J.F., Fourquier P., Levasseur P. Results and prognostic factors in resections of primary tracheal tumors a multicenter retrospective study // *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* 1996. Vol. 111, N 4. P. 808–814.
- Харченко В.П., Гваришвили А.А., Паньшин Г.А. и др. Опухоли трахеи: хирургическое и комбинированное лечение // *Высокие технологии в онкологии. Материалы V Всероссийского съезда онкологов. Казань, 2000. Т. 2. С. 39–41. Harchenko V.P., Gvarishvili A.A., Pan'shin G.A. i dr. Opuholi trahei: hirurgicheskoe i kombinirovannoe lechenie // Vysokie tekhnologii v onkologii. Materialy V Vserossijskogo s'ezda onkologov. Kazan, 2000. Т. 2. С. 39–41.*
- Перельман М.И. Хирургия трахеи. М., 1972. 208 с. Perel'man M.I. Hirurgiya trahei. Moscow, 1972. 208 s.
- Grillo H.C., Mathisen D.J. Primary tracheal tumors. Treatment and results // *Ann. Thorac. Surg.* 1990. Vol. 49, N 1. P. 69–77.
- Gaissert H.A., Grillo H.C., Shandmehr M.B. et al. Uncommon primary tracheal tumors // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 82, N 1. P. 268–272; discussion 272–273.
- Honings J., Gaissert H.A., van der Heijen H.F. et al. Clinical aspects and treatment of primary tracheal malignancies // *Acta Otolaryngol.* 2010. Vol. 130, N 7. P. 763–772.
- Wood D.E., Liu Y.H., Vallieres E. et al. Airway stenting for malignant and benign tracheobronchial stenosis // *Ann Thorac Surg.* 2003. Vol. 76. P. 167–174.
- Bolliger C.T., Breitenbuecher A., Brutsche M. et al. Use of studded Polyflex stents in patients with neoplastic obstructions of the central airways // *Respiration.* 2004. Vol. 71, N 1. P. 83–88.
- Yamamoto K., Miyamoto Y., Ohsumi A. et al. Surgical results of carinal reconstruction: an alternative technique for tumors involving the tracheal carina // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 84, N 1. P. 216–200.
- Cordos I., Bolca C., Paleru C. et al. Sixty tracheal resections — single center experience // *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery.* 2009. N 8. P. 62–65.
- Grillo H.C. Urgent Treatment of Tracheal Obstruction // *Surgery of the trachea and Bronchi.* London: BC Decker Inc Hamilton, 2004. 475 p.

31. Regnard J.F., Fourquier P., Levasseur P. Results and prognostic factors in resections of primary tracheal tumors a multicenter retrospective study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996. Vol. 111, N 4. P. 808–814.
32. Перельман М.И., Королева Н.С., Бирюков Ю.В. и др. Первичные опухоли трахеи: диагностика и хирургическое лечение. Хирургия. 1998. № 6. С. 58–60. *Perel'man M.I., Koroleva N.S., Biryukov Yu.V.* Pervichnye opuholi trahei: diagnostika i hirurgicheskoe lechenie // *Hirurgiya.* 1998. N 6. P. 58–60.
33. Андреасян А.Г. Мобилизация трахеи, легких и сердечно-сосудистого комплекса при протяженных циркулярных резекциях трахеи: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 154 с. *Andreasyan A.G.* Mobilizatsiya trahei, legkih i serdechno-sosudistogo kompleksa pri protyazhennykh tsirkulyarnykh rezektsiyah trahei: diss. ... kand. med. nauk. St. Petersburg, 2005. 154 s.
34. Crosta C., Spaggiari L., De Stefano A. et al. Endoscopic argon plasma coagulation for palliative treatment of malignant airway obstructions: early results in 47 cases // *Lung Cancer.* 2001. Vol. 33 P. 75–80.
35. Wood D.E. Tracheal and Bronchial Stenting. London: BC Decker Inc. Hamilton, 2004. 763 p.
36. Васильев И.В. Клинико-морфологическая характеристика и особенности лечения злокачественных опухолевых поражений трахеи, сопровождающихся ее стенозом: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 114 с. *Vasil'ev I.V.* Kliniko-morfologicheskaya karakteristika i osobennosti lecheniya zlokachestvennykh opuholevykh porazheniy trahei, soprovozhdayushchihysya ee stenozom: dis. ... kand. med. nauk. St. Petersburg, 2008. 114 s.
37. Мосин И.В., Волчков В.А., Горохов А.А. и др. Хирургическое лечение первичных злокачественных опухолей трахеи // *Вестник хирургии им. Грекова.* 2012. Т. 171, № 6/2. С. 32–34. *Mosin I.V., Volchkov V.A., Gorohov A.A. i dr.* Hirurgicheskoe lechenie pervichnykh zlokachestvennykh opuholej trahei // *Vestnik hirurgii im. Grekova.* 2012. T. 171, N 6/2. S. 32–34.
38. Subremanlam T., Lennon P., Kinsella J., O'Neill S.P. Laryngeal preserved tracheal adenoid cystic carcinoma // *Case Rep. Otolaryngol.* Mar. 2015.
39. Gaissent H.A., Grillo H.C., Shadmehr B.M. et al. Laryngotracheoplastic resection for primars tumors of the proximal airway // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. Vol. 129, N 5. P. 1006–1009.
40. Pearson F.G., Cooper J.D., Nelems J.M., Van Nostrand A.W. Primary tracheal anastomosis after resection of the cricoid cartilage with preservation of recurrent laryngeal nerves // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975. Vol. 70, N 5. P. 806–816.
41. Neville W.E., Balanowski J.P., Kotia G.G. Clinical experience with the silicone tracheal prosthesis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1990. Vol. 99, N 4. P. 604–612, discussion 612–613.
42. Grillo H.C. et al. The trachea // *Ann. Thorac. Surg.* 1990. Vol. 49, N 5. P. 845–846.
43. Перельман М.И., Ефунд С.Н. Гипербарическая оксигенация в трахеобронхиальной хирургии // *Хирургия.* 1981. № 2. С. 31–38. *Perel'man M.I., Efuni S.N.* Giperbaricheskaya oksigenatsiya v traheobronhial'noj hirurgii // *Hirurgiya.* 1981. № 2. S. 31–38.
44. Выжигина М.А. Анестезиологическое обеспечение операций на трахее и ее бифуркации // Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума по хирургии трахеи и бронхов. М., 1986. С. 37–39. *Vyzhigina M.A.* Anesteziologicheskoe obespechenie operatsij na trahee i ee bifurkacii // *Tezisy dokladov Vsesoyuznogo simpoziuma po hirurgii trahei i bronhov.* Moscow, 1986. S. 37–39.
45. Лукомский Г.И., Шулуток М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопальмонология. М.: Медицина, 1982. 400 с. *Lukomskij G.I., Shulutko M.L., Vinner M.G., Ovchinnikov A.A.* Bronhopul'monologiya. Moscow: Medicina, 1982. 400 s.
46. Харченко В.П., Сидоров А.И., Серая Э.В. Высококачественная искусственная вентиляция легких в реконструктивной хирургии трахеи и ее бифуркации // *Анестезиология и реаниматология.* 1992. № 1. С. 11–13. *Harchenko V.P., Sidorov A.I., Seraya E.V.* Vysokochastotnaya iskusstvennaya ventilyatsiya legkih v rekonstruktivnoj hirurgii trahei i ee bifurkacii // *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1992. N 1. S. 11–13.
47. Сачек М.Г., Харченко В.П., Аничкин В.В. Реконструктивная хирургия трахеи и бронхов. Научный обзор (обзорная информация) // *Медицина и здравоохранение. Сер. Хирургия.* М., 1987. 64 с. *Sachek M.G., Harchenko V.P., Anichkin V.V.* Rekonstruktivnaya hirurgiya trahei i bronhov. Nauchnyj obzor (obzornaya informatsiya) // *Medicina i zdravoohranenie. Ser. Hirurgiya.* Moscow, 1987. 64 s.
48. Волчков В.А., Иванов А.Т., Мосин И.В. и др. Струйная чрескатетерная искусственная вентиляция легких при хирургическом лечении рубцовых стенозов трахеи // *Анестезиология и реаниматология.* 2007. № 3. С. 45–48. *Volchkov V.A., Ivanov A.T., Mosin I.V. et al.* Strujnaya chreskateternaya iskusstvennaya ventilyatsiya legkih pri hirurgicheskom lechenii rubcovykh stenozov trahei // *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2007. N 3. S. 45–48.
49. Харченко В.П., Паньшин Г.А., Гваривили А.А. и др. Лечение злокачественных опухолей трахеи // Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов. Челябинск — Москва, 2001. С. 56–57. *Harchenko V.P., Pan'shin G.A., Gvarishvili A.A. i dr.* Lechenie zlokachestvennykh opuholej trahei // *Tezisy dokladov VIII Vserossijskogo s'ezda rentgenologov i radiologov.* Chelyabinsk — Moscow, 2001. S. 56–57.
50. Grillo H.C. Surgery of the trachea and Bronchi. London: BC Decker Inc Hamilton, 2004. 475 p.
51. Мороз Г.С., Корицкий Г.И., Бельма Л.Т. и др. Лечение злокачественной опухоли трахеи // *Клин. хир.* 1990. № 10. С. 62–64. *Moroz G.S., Korickij G.I., Bel'ma L.T. i dr.* Lechenie zlokachestvennoj opuholi trahei // *Klin. hir.* 1990. N 10. S. 62–64.
52. Pearson F.G., Todd T.R.J., Cooper J.D. Experience with primary neoplasms of the trachea and carina // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984. Vol. 88, N 4. P. 511–518.

Поступила в редакцию 18.06.2018 г.

### Сведения об авторах:

*Мосин Игорь Валентинович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим онкологическим торакальным отделением Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического); 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; e-mail: ivmosin@mail.ru;  
*Гаврилов Павел Владимирович* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лучевая диагностика» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: spbnifrentgen@mail.ru;  
*Мосина Нина Валерьевна* — кандидат медицинских наук, врач-онколог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ninamosina@mail.ru.

УДК 338.4:614.2

# Удовлетворенность заинтересованных сторон медицинскими организациями: измерение и анализ по результатам анкетирования, проведенного в государственных стационарных учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга в 2016–2017 годах

**К.П. Яблонский**

Санкт-Петербургский государственный университет, Высшая школа менеджмента

## Stakeholders' Satisfaction with Healthcare Organizations: Measurement and Analysis of Based on Inquiry Conducted in St. Petersburg Public Hospitals in 2016–2017

**K. Yablonskiy**

St. Petersburg State University, Graduate School of Management

© К.П. Яблонский, 2018 г.

**Резюме**

Изучение удовлетворенности ключевых заинтересованных сторон (врачей, среднего медицинского персонала, пациентов) деятельностью лечебно-профилактических учреждений (далее — ЛПУ) является неотъемлемой частью эффективного управления оказанием гражданам качественной и доступной медицинской помощи. В данном исследовании предложена и апробирована на примере государственных стационарных ЛПУ Санкт-Петербурга методика измерения удовлетворенности заинтересованных сторон их деятельностью. Разработаны три типа анкет для опроса врачей, среднего медицинского персонала и пациентов, позволяющие получить сведения об их удовлетворенности различными аспектами деятельности ЛПУ. Проведено два опроса (в 2016 и 2017 г.) с применением указанных анкет. Предложена оригинальная методика обработки полученных данных. Проведено ранжирование ЛПУ по удовлетворенности заинтересованных сторон их деятельностью с учетом значимости различных аспектов функционирования

ЛПУ для врачей, среднего медицинского персонала и пациентов. На основе полученных результатов измерения сформулированы основные направления развития анализируемых ЛПУ. Показана возможность применения указанной методики при разработке стратегии развития системы здравоохранения Санкт-Петербурга.

**Ключевые слова:** удовлетворенность деятельностью ЛПУ, заинтересованные стороны, эффективность ЛПУ

**Summary**

Key stakeholders' (doctors, nurses, patients) satisfaction measurement in healthcare organizations (hereinafter — HCO) performance is an essential part of effective management's provision for citizens available in HCO of high quality. This study proposes and tests methodology of stakeholders satisfaction's measurement on the example of the state hospitals in St. Petersburg. Three types of questionnaires were developed for doctors, nurses

and patients to get information about their satisfaction with various aspects of the HCO's performance. Two surveys were conducted (in 2016 and in 2017) with these questionnaires. The original method of received data's processing is provided. The ranking of the HCO by the stakeholder's satisfaction was done taking into account the importance of different aspects of the functioning of the HCOs for doctors, nursing personnel and patients. Based on the measurement's results, the basic directions

of the analyzed HCOs development are formulated. The possibility of the mentioned method application for the purposes of strategy development of health care system of St. Petersburg is shown.

**Keywords:** satisfaction of healthcare organization's performance, stakeholders, performance of healthcare organization

## Введение

Региональная государственная программа «Развитие здравоохранения в Санкт-Петербурге», реализуемая в рамках «Стратегии социального и экономического развития Санкт-Петербурга на период до 2030 года» (постановление Правительства Санкт-Петербурга от 13.05.2014 № 355) [1], декларирует одной из своих целей «повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки» (постановление Правительства Санкт-Петербурга от 30.06.2014 № 553) [2]. Достижение указанной цели неразрывно связано с эффективностью функционирования лечебно-профилактических учреждений (далее — ЛПУ). Поэтому ее измерение, а также понимание ключевых направлений развития выступают важнейшими элементами реализации заявленной стратегии развития городской системы здравоохранения.

Оценка эффективности деятельности организации (организационная эффективность), в том числе и ЛПУ, предполагает сопоставление текущих значений характеристик деятельности организации с заданными эталонами. В роли последних могут выступать установленные нормативы, целевые показатели, плановые задания или иные удовлетворяющие заинтересованные стороны значения показателей деятельности или результаты. Иными словами, организационная эффективность выступает в качестве меры успешности функционирования организации. Последняя, особенно в случае ЛПУ, не может быть оценена сугубо экономическими и финансовыми показателями, а должна включать в себя широкий спектр характеристик деятельности ЛПУ, как было показано на примере хирургической службы Санкт-Петербурга по профилю «абдоминальная хирургия» [3].

С точки зрения менеджмента измерение организационной эффективности предполагает получение ответов на такие вопросы, как: «двигалась ли организация в правильном направлении?», «были ли приняты необходимые меры для достижения целей?», «есть ли задачи, решение которых требует особых

усилий?» [4]. Ответы на указанные вопросы дают заинтересованные в деятельности организации стороны, в связи с чем их удовлетворенность можно назвать одной из наиболее значимых составляющих оценки эффективности деятельности организации [5, 6]. По этой причине целью исследования явилась оценка удовлетворенности деятельностью ЛПУ ключевыми заинтересованными сторонами.

## Материалы и методы исследования

Заинтересованные стороны, удовлетворенность деятельностью ЛПУ которых анализируется в данном исследовании, понимаются согласно концепции Р.Э. Фримена, изложенной в его монографии «Стратегическое управление: роль заинтересованных сторон», опубликованной в 1984 г. [7]. С учетом экономических и организационных особенностей условий деятельности ЛПУ в Санкт-Петербурге можно выделить две укрупненные группы заинтересованных сторон: медицинский персонал (то есть «поставщики» медицинской помощи) и пациенты (то есть «потребители» медицинской помощи).

Ключевыми заинтересованными сторонами в деятельности ЛПУ, основная цель которых — оказание гражданам медицинской помощи, в данном исследовании выступают врачи, средний медицинский персонал и пациенты, являющиеся непосредственными участниками процесса оказания медицинской помощи.

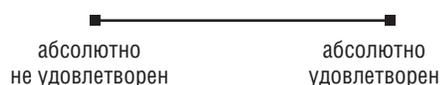
В рассматриваемую выборку были включены стационарные ЛПУ, осуществляющие деятельность в системе обязательного медицинского страхования города. В 2016 и 2017 гг. таких ЛПУ в Санкт-Петербурге насчитывалось 47.

Источником информации об удовлетворенности заинтересованных сторон деятельностью ЛПУ послужили результаты анкетирования, проведенного в августе 2016 г. и в декабре 2017 г. совместно с Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга и институтом «Высшая школа менеджмента» Санкт-Петербургского государственного университета на основе анкет, опубликованных на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской

Федерации в разделе «Независимая оценка качества условий оказания услуг медицинскими организациями»<sup>1</sup>. Были разработаны анкеты трех типов: для врачей, среднего медицинского персонала и пациентов. Каждый тип анкет состоял из набора общих (пол, возраст и т.п.) и специальных вопросов. Перечень составляющих (частных характеристик) удовлетворенности деятельностью ЛПУ, оцениваемых заинтересованными сторонами путем ответов на специальные вопросы, представлен в табл. 1.

Было разослано по 20 анкет в 2016 г. и по 30 анкет в 2017 г. каждого типа во все 47 ЛПУ (всего 7050 анкет: 2820 и 4230 анкет соответственно). В результате было получено 6699 заполненных анкет. В 2016 г. — 2848 анкет: 911 анкет, заполненных врачами, 1010 — средним медицинским персоналом, 927 — пациентами (некоторые ЛПУ обеспечили заполнение не всех полученных анкет, однако персонал других ЛПУ самостоятельно изготовил копии присланных анкет). В 2017 г. — 3851 анкета: 1213 анкет, заполненных врачами, 1308 — средним медицинским персоналом, 1330 — пациентами.

Для ответов на специальные вопросы предлагалось поставить отметку на шкале вида:



В квалиметрии представленная шкала называется шкалой отношений. Сильной стороной такой шкалы является высокая степень информативности резуль-

татов измерения, так как респонденты не ограничены в выборе значения своей удовлетворенности, как в случае реперной шкалы порядка<sup>2</sup>. Другими словами, респондент имеет возможность отразить свою оценку того или иного аспекта деятельности ЛПУ без привязки к конкретным числовым значениям, так как предложенная шкала не содержит навязанной дискретной шкалы.

Обработка (преобразование с целью дальнейшего статистического анализа и оценки удовлетворенности заинтересованных сторон деятельностью ЛПУ) полученных данных производилась поэтапно. Первый этап заключался в преобразовании графических отметок на шкалах в значения, измеренные в единицах длины. На втором этапе полученные значения расстояния в миллиметрах от точки «0» («абсолютно не удовлетворен») были нормированы относительно протяженности отрезка, в результате чего численные значения лежали в промежутке от 0 до 1. Третий этап заключался в вычислении значения каждой из составляющих удовлетворенности для каждого ЛПУ. Для этого вычислялось среднее арифметическое нормированных значений удовлетворенности по данным каждой заинтересованной стороны.

Сравнение ЛПУ по удовлетворенности их деятельностью заинтересованных сторон возможно методом сводных показателей. Сводная (совокупная) оценка удовлетворенности деятельностью ЛПУ заинтересованными сторонами представляет собой взвешенную сумму составляющих (частных) значений характеристик. Взвешенная сумма означает, что

Таблица 1

#### Составляющие удовлетворенности деятельностью ЛПУ, оцениваемые заинтересованными сторонами

Врачи	Средний медицинский персонал	Пациенты
Современность методов диагностики	Квалификация врачей	Насколько лучше пациент стал себя чувствовать после получения медицинской помощи в ЛПУ
Возможности профессионального развития	Обеспеченность ЛПУ лекарственными средствами	Удовлетворенность оказанием медицинской помощи
Обеспеченность ЛПУ лекарственными средствами	Современность методов диагностики	Удовлетворенность в целом от пребывания в ЛПУ
Уровень технической оснащенности ЛПУ	Возможности профессионального развития	Удовлетворенность бытовыми условиями пребывания
Условия труда	Условия труда	Отношение врачей
Квалификация среднего медицинского персонала	Условия размещения пациентов	Насколько лучше пациент стал себя чувствовать после получения медицинской помощи в ЛПУ
Условия размещения пациентов	—	—

<sup>1</sup> <https://www.rosminzdrav.ru/open/supervision/format>.

<sup>2</sup> Примером реперной шкалы порядка служит система оценки знаний, применяемая в школах, имеющая следующие фиксированные реперные точки, которым присвоены численные значения, выраженные в баллах: неудовлетворительные знания — 2 балла, удовлетворительные знания — 3 балла, хорошие знания — 4 балла, отличные знания — 5 баллов.

полученные оценки каждой из частных характеристик суммируются с умножением каждого из них на весовой коэффициент. Последний отражает значимость каждой из частных характеристик в совокупной оценке удовлетворенности заинтересованной стороны деятельностью ЛПУ. Чем больше значение весового коэффициента какой-либо характеристики, тем более эта характеристика важна для заинтересованной стороны.

Решение задачи по определению указанных весовых коэффициентов возможно методом АСПИД — анализ и синтез показателей при информационном дефиците [8].

Оценка удовлетворенности заинтересованных сторон деятельностью ЛПУ проводилась в два этапа методом сводных показателей [9]. Первый — получение сводной оценки удовлетворенности деятельностью ЛПУ каждой из заинтересованных сторон; второй — получение сводного показателя удовлетворенности заинтересованными сторонами деятельностью ЛПУ.

Для получения сводной оценки удовлетворенности деятельностью ЛПУ каждой из заинтересованных сторон были суммированы значения частных характеристик их удовлетворенности, умноженные на соответствующие весовые коэффициенты:

$$Q^{(i)}(\text{ЛПУ}_j) = \sum_{k=1}^{n_i} w_k u_k^i(\text{ЛПУ}_j),$$

где:  $Q^{(i)}(\text{ЛПУ}_j)$  — сводная оценка удовлетворенности  $j$ -й ЛПУ ( $j=1, \dots, 47$ ) заинтересованной стороной  $i$  ( $i=1, 2, 3$  — врачи, средний медицинский персонал, пациенты);  $u_k^i(\text{ЛПУ}_j)$  — значение  $k$ -го показателя ( $k=1, \dots, n_i$ ) у  $j$ -й ЛПУ по оценке заинтересованной стороны  $i$ ;  $w_k$  — весовой коэффициент показателя  $k$ ;  $n_i$  — число показателей, учитываемых при оценке удовлетворенности деятельностью ЛПУ заинтересованной стороной  $i$ .

Для получения сводного показателя удовлетворенности деятельностью ЛПУ заинтересованными сторонами были суммированы значения удовлетворенности каждой из заинтересованных сторон, умноженные на соответствующие весовые коэффициенты<sup>1</sup>:

$$Q(\text{ЛПУ}_j) = w_1 Q^{(1)}(\text{ЛПУ}_j) + w_2 Q^{(2)}(\text{ЛПУ}_j) + w_3 Q^{(3)}(\text{ЛПУ}_j),$$

где  $Q^{(1)}$  — удовлетворенность пациентов;  $Q^{(2)}$  — удовлетворенность врачей;  $Q^{(3)}$  — удовлетворенность среднего медицинского персонала;  $w_{1, \dots, 3}$  — весовой коэффициент удовлетворенности заинтересованной стороны.

Полученный сводный показатель позволил ранжировать ЛПУ по значению удовлетворенности их деятельностью заинтересованными сторонами. Согла-

сованность полученных результатов ранжирования была оценена при помощи коэффициента конкордации Кендэла [10].

## Результаты исследования

В результате проведения оценки удовлетворенности деятельностью ЛПУ с позиций трех заинтересованных сторон: врачей, среднего медицинского персонала и пациентов получены значения весовых коэффициентов, представленные в табл. 2–4.

Таблица 2

### Весовые коэффициенты, присвоенные составляющим оценки удовлетворенности деятельностью ЛПУ врачами в 2016 и 2017 гг.

Врачи	2016	2017
Современность методов диагностики	0,2821	0,3337
Возможности профессионального развития	0,2083	0,2415
Обеспеченность ЛПУ лекарственными средствами	0,1669	0,1749
Уровень технической оснащенности ЛПУ	0,1636	0,1144
Условия труда	0,1075	0,0652
Квалификация среднего медицинского персонала	0,0628	0,0703
Условия размещения пациентов	0,0087	0,0001

Таблица 3

### Весовые коэффициенты, присвоенные составляющим оценки удовлетворенности деятельностью ЛПУ средним медицинским персоналом в 2016 и 2017 гг.

Средний медицинский персонал	2016	2017
Квалификация врачей	0,3391	0,2959
Обеспеченность ЛПУ лекарственными средствами	0,2258	0,2742
Современность методов диагностики	0,1815	0,1803
Возможности профессионального развития	0,1077	0,0965
Условия труда	0,0778	0,0755
Условия размещения пациентов	0,0681	0,0776

Интерес представляют и значения, и изменения весовых коэффициентов по годам, присвоенные составляющим оценки удовлетворенности деятельностью ЛПУ ключевыми заинтересованными сторонами.

<sup>1</sup> Роль частных характеристик в случае сводного показателя удовлетворенности деятельностью ЛПУ заинтересованными сторонами играют сводные оценки удовлетворенности деятельностью ЛПУ каждой из трех анализируемых заинтересованных сторон.

Таблица 4

**Весовые коэффициенты, присвоенные составляющим оценки удовлетворенности деятельностью ЛПУ пациентами в 2016 и 2017 гг.**

Пациенты	2016	2017
Насколько лучше пациент стал себя чувствовать после получения медицинской помощи в ЛПУ	0,3609	0,3960
Удовлетворенность оказанием медицинской помощи	0,2719	0,2320
Удовлетворенность в целом от пребывания в ЛПУ	0,1906	0,1600
Удовлетворенность бытовыми условиями пребывания	0,1250	0,1020
Отношение врачей	0,0188	0,0320
Отношение среднего медицинского персонала	0,0328	0,0780

Оказалось, что с точки зрения врачей наиболее важными компонентами являются современность методов диагностики, возможности профессионального развития и обеспеченность ЛПУ лекарственными средствами. С позиций среднего медицинского персонала важнейшей характеристикой является квалификация врачей. Приоритетными для пациентов являются такие характеристики, как факт выздоровления, удовлетворенность от процесса оказания медицинской помощи, а также в целом от пребывания в ЛПУ.

При этом, как видно из таблиц, наблюдается разнонаправленное изменение по годам значений весовых коэффициентов, присвоенных показателям оценки удовлетворенности деятельностью ЛПУ. Так, для врачей значимость современных методов диагностики и возможностей профессионального развития в 2017 г. по сравнению с 2016 г. увеличилась, в то время как для среднего медицинского персонала, наоборот, упала. Более того, для врачей значимость условий труда и условий размещения пациентов упала, а для среднего медицинского персонала, наоборот, увеличилась.

Система предпочтений пациентов особенно интересна. При наибольшей значимости факта улучшения самочувствия пациента в оценке удовлетворенности деятельностью ЛПУ нельзя не отметить, что для пациентов стали менее значимыми комфортные условия размещения и качественное, с их точки зрения, оказание медицинской помощи. Значимость же отношения врачей и среднего медицинского персонала выросла.

На основе полученных весовых коэффициентов были получены сводные показатели удовлетворенно-

сти деятельностью ЛПУ, отражающие позиции каждой из заинтересованных сторон. В табл. 5 видно, что в некоторых случаях полученные ЛПУ оценки их деятельности заинтересованными сторонами близки, однако это скорее исключение, чем правило.

Таблица 5

**Результаты ранжирования ЛПУ по оценкам удовлетворенности их деятельностью врачами, средним медицинским персоналом и пациентами в 2016 и 2017 гг.**

№ ЛПУ	Ранг ЛПУ					
	2016			2017		
	врачи	средний медицинский персонал	пациенты	врачи	средний медицинский персонал	пациенты
ЛПУ01	33	20	30	47	45	25
ЛПУ02	23	44	37	38	39	19
ЛПУ03	46	40	21	42	38	22
ЛПУ04	39	31	16	31	28	21
ЛПУ05	41	45	39	43	47	38
ЛПУ06	7	6	3	5	2	2
ЛПУ07	32	39	27	27	37	30
ЛПУ08	1	23	18	33	30	6
ЛПУ09	14	15	35	36	41	31
ЛПУ10	10	1	9	6	4	13
ЛПУ11	22	22	29	44	35	36
ЛПУ12	9	9	20	7	6	35
ЛПУ13	42	34	36	21	3	37
ЛПУ14	28	17	7	29	25	39
ЛПУ15	38	38	15	39	23	27
ЛПУ16	24	24	41	17	8	7
ЛПУ17	35	42	24	41	32	9
ЛПУ18	45	36	17	34	36	20
ЛПУ19	36	3	12	23	1	12
ЛПУ20	15	8	31	3	18	45
ЛПУ21	18	18	42	25	10	40
ЛПУ22	6	25	25	18	17	26
ЛПУ23	11	4	8	10	5	4
ЛПУ24	12	19	23	16	29	42
ЛПУ25	31	13	45	30	22	41
ЛПУ26	27	11	46	19	9	18

Окончание табл. 5

№ ЛПУ	Ранг ЛПУ					
	2016			2017		
	врачи	средний медицинский персонал	пациенты	врачи	средний медицинский персонал	пациенты
ЛПУ27	47	32	10	46	34	3
ЛПУ28	8	14	26	22	26	23
ЛПУ29	34	41	1	37	20	11
ЛПУ30	16	16	28	12	31	33
ЛПУ31	30	47	47	1	11	15
ЛПУ32	44	27	34	35	44	17
ЛПУ33	20	33	38	13	24	44
ЛПУ34	29	2	13	24	27	10
ЛПУ35	25	28	11	8	33	24
ЛПУ36	21	35	44	26	16	14
ЛПУ37	43	43	43	15	42	43
ЛПУ38	3	12	4	14	7	32
ЛПУ39	2	5	2	28	21	5
ЛПУ40	17	29	32	20	19	34
ЛПУ41	13	7	5	9	12	1
ЛПУ42	5	10	22	11	13	28
ЛПУ43	19	30	14	2	15	16
ЛПУ44	37	21	6	40	43	8
ЛПУ45	40	46	33	45	40	47
ЛПУ46	26	37	19	32	46	46
ЛПУ47	4	26	40	4	14	29

В самом деле, коэффициент конкордации Кендэла при попарном сравнении в 2016 г. составил: для пары врачи — средний медицинский персонал — 0,79; для пары пациенты — средний медицинский персонал — 0,68; для пары пациенты–врачи — 0,58; в 2017 г.: для пары врачи — средний медицинский персонал — 0,84; для пары пациенты — средний медицинский персонал — 0,63; для пары пациенты–врачи — 0,50. Пара врачи — средний медицинский персонал демонстрирует более высокий коэффициент конкордации, чем остальные пары, что объяснимо, так как указанные категории персонала отвечали практически на одинаковые вопросы, а также имеют общее поле деятельности при оказании медицинской помощи.

Полученные оценки удовлетворенности врачей, среднего медицинского персонала и пациентов деятельностью ЛПУ позволяют перейти к расчету сводно-

го показателя удовлетворенности деятельностью ЛПУ заинтересованными сторонами.

В результате оценки удовлетворенности деятельностью ЛПУ оказалось, что наибольший вес принадлежит показателю удовлетворенности пациентов от оказанной им медицинской помощи как в 2016, так и в 2017 г. Существенно меньшие весовые коэффициенты получили показатели удовлетворенности врачей и среднего медицинского персонала. Полные результаты распределения весовых коэффициентов представлены в табл. 6.

Таблица 6

**Весовые коэффициенты, присвоенные оценкам удовлетворенности деятельностью ЛПУ заинтересованными сторонами в 2016 и 2017 гг.**

Переменная APIS	Весовые коэффициенты	
	2016	2017
Удовлетворенность пациентов	0,5439	0,5274
Удовлетворенность врачей	0,3185	0,3304
Удовлетворенность среднего медицинского персонала	0,1376	0,1422

Удовлетворенность пациентов деятельностью ЛПУ играет ключевую роль в сводной оценке удовлетворенности деятельностью ЛПУ заинтересованными сторонами, однако нельзя не отметить снижение значимости этого показателя в 2017 г. по сравнению с 2016 г., и в то же время отмечено пропорциональное увеличение значимости удовлетворенности врачей и среднего медицинского персонала.

С учетом весовых коэффициентов для каждого ЛПУ была вычислена удовлетворенность заинтересованными сторонами деятельностью ЛПУ (табл. 7), учитывающая удовлетворенность ключевых заинтересованных сторон (врачей, среднего медицинского персонала и пациентов).

Из таблицы видно, что в целом ранжирования ЛПУ по удовлетворенности их деятельностью заинтересованными сторонами имеют много общего в 2016 и 2017 гг. Значение коэффициента конкордации Кендэла, равное 0,68, говорит о высокой степени согласованности результатов ранжирования. В то же время положения некоторых ЛПУ существенно изменились (как в сторону повышения, так и в сторону понижения), что может являться следствием как изменения удовлетворенности оказанием медицинской помощи пациентам, так и поменявшегося мнения медицинского персонала о деятельности ЛПУ, что могло быть вызвано наличием (или наоборот, отсутствием) в анализируемом периоде закупок современного

оборудования, позволяющего применять новые методики лечения, лекарственных средств, организации обучения медицинского персонала и т.п.

Таблица 7

**Результаты ранжирования ЛПУ по сводной оценке удовлетворенности ключевых заинтересованных сторон деятельностью ЛПУ в 2016 и 2017 гг.**

№ ЛПУ	Ранг ЛПУ	
	2016	2017
ЛПУ01	28	43
ЛПУ02	35	31
ЛПУ03	33	39
ЛПУ04	23	25
ЛПУ05	41	45
ЛПУ06	3	1
ЛПУ07	30	33
ЛПУ08	7	16
ЛПУ09	22	41
ЛПУ10	5	5
ЛПУ11	24	44
ЛПУ12	10	15
ЛПУ13	38	22
ЛПУ14	9	38
ЛПУ15	23	35
ЛПУ16	34	7
ЛПУ17	29	26
ЛПУ18	31	30
ЛПУ19	14	8
ЛПУ20	20	34
ЛПУ21	36	32
ЛПУ22	17	18
ЛПУ23	6	3
ЛПУ24	15	37
ЛПУ25	43	40
ЛПУ26	42	9
ЛПУ27	27	28
ЛПУ28	18	21
ЛПУ29	8	20
ЛПУ30	19	23
ЛПУ31	45	4

Окончание табл. 7

№ ЛПУ	Ранг ЛПУ	
	2016	2017
ЛПУ32	37	29
ЛПУ33	32	36
ЛПУ34	11	13
ЛПУ35	12	14
ЛПУ36	40	12
ЛПУ37	44	42
ЛПУ38	2	19
ЛПУ39	1	10
ЛПУ40	25	24
ЛПУ41	4	2
ЛПУ42	9	17
ЛПУ43	16	6
ЛПУ44	13	27
ЛПУ45	39	47
ЛПУ46	21	46
ЛПУ47	26	11

Примененная в настоящем исследовании методология позволяет получить числовую оценку удовлетворенности заинтересованных сторон деятельностью ЛПУ, являющуюся сводным (интегральным) показателем, одновременно учитывающим позиции врачей, среднего медицинского персонала и пациентов по каждой из оцениваемых ими характеристик. Полученные значения сводных показателей представляют собой сравнимые оценки и позволяют ранжировать анализируемые ЛПУ по уровню удовлетворенности их деятельностью заинтересованными сторонами. Коэффициент конкордации Кендэла при сравнении результатов ранжирования в 2016 и 2017 гг. равен 0,68. В 2016 г. лидировали ЛПУ 39, 38, 6, 41 и 10; в 2017 — 6, 41, 23, 31, 10; три из пяти первых ЛПУ по степени удовлетворенности их деятельностью совпадают. С учетом высокого коэффициента конкордации Кендэла это говорит о сопоставимости результатов ранжирования в 2016 и 2017 гг.

Значения весовых коэффициентов, определенные для оценок удовлетворенности деятельностью ЛПУ заинтересованными сторонами (см. табл. 6), позволяют вычислить весовые коэффициенты каждой частной характеристики (см. табл. 1), оцененной каждой из заинтересованных сторон, в сводной оценке удовлетворенности заинтересованных сторон деятельностью ЛПУ. Для этого необходимо умножить весовой

**Весовые коэффициенты, присвоенные составляющим сводной оценки удовлетворенности заинтересованных сторон деятельностью ЛПУ в 2016 и 2017 гг.**

Заинтересованная сторона	Аспект деятельности ЛПУ	2016	2017
Врачи	Современность методов диагностики	0,0898	0,1103
	Возможности профессионального развития	0,0663	0,0798
	Обеспеченность ЛПУ лекарственными средствами	0,0532	0,0578
	Уровень технической оснащенности ЛПУ	0,0521	0,0378
	Условия труда	0,0342	0,0215
	Квалификация среднего медицинского персонала	0,0200	0,0232
	Условия размещения пациентов	0,0028	0,0001
Средний медицинский персонал	Квалификация врачей	0,0467	0,0421
	Обеспеченность ЛПУ лекарственными средствами	0,0311	0,0390
	Современность методов диагностики	0,0250	0,0256
	Возможности профессионального развития	0,0148	0,0137
	Условия труда	0,0107	0,0107
	Условия размещения пациентов	0,0094	0,011
Пациенты	Насколько лучше пациент стал себя чувствовать после получения медицинской помощи в ЛПУ	0,1963	0,2089
	Удовлетворенность оказанием медицинской помощи	0,1479	0,1224
	Удовлетворенность в целом от пребывания в ЛПУ	0,1037	0,0844
	Удовлетворенность бытовыми условиями пребывания	0,0680	0,0538
	Отношение врачей	0,0102	0,0169
	Отношение среднего медицинского персонала	0,0178	0,0410

коэффициент из табл. 6 на весовые коэффициенты, определенные для частных характеристик соответствующей заинтересованной стороны (см. табл. 2–4). Результат такого расчета приведен в табл. 8.

Так, наибольший вес в сводной оценке удовлетворенности имеет показатель, характеризующий степень улучшения самочувствия пациента (0,196 в 2016 г. и 0,209 в 2017 г.). При этом сумма весовых коэффициентов первых четырех (из 19) оцениваемых характеристик и в 2016, и в 2017 г. равна 0,53, три из которых отражают позицию пациентов (улучшение самочувствия, удовлетворенность оказанием медицинской помощи, удовлетворенность в целом от пребывания в ЛПУ), и один — врачей (современность методов диагностики). Характеристики, связанные с условиями размещения пациентов, с позиций врачей и среднего медицинского персонала имеют весовые коэффициенты около 0,01, в то время как весовой коэффициент удовлетворенности бытовыми условиями пребывания пациентов колеблется от 0,054 до 0,068.

Отношение врачей и среднего медицинского персонала в незначительной степени влияет на сводную оценку удовлетворенности (от 0,01 в 2016 г. до 0,04 в 2017 г.), что характеризует пациента как потребителя медицинских услуг, нацеленных, прежде всего, на результат лечения (выздоровление).

### Заключение

В работе показана возможность измерения удовлетворенности ключевыми заинтересованными сторонами (врачами, средним медицинским персоналом и пациентами) деятельностью ЛПУ, продемонстрированы непротиворечивые результаты, проанализировано изменение по годам полученных весовых коэффициентов и сводных показателей удовлетворенности.

Выявленные весовые коэффициенты составляющих (частных характеристик) сводной оценки удовлетворенности заинтересованными сторонами

деятельностью анализируемых ЛПУ (см. табл. 7) могут быть использованы для упорядочивания по значимости направлений их развития. С учетом произведенного ранжирования анализируемых ЛПУ по удовлетворенности их деятельностью врачами, средним медицинским персоналом и пациентами на основе полученных результатов исследования возможна разработка стратегических планов развития ЛПУ, а также определение приоритетных направлений развития системы здравоохранения Санкт-Петербурга в целом.

Предложенная методика измерения удовлетворенности деятельностью ЛПУ заинтересованными

сторонами также может являться частью комплексной оценки эффективности деятельности ЛПУ (или отдельных подразделений), представляющей собой сводный показатель, в котором целесообразно также учитывать эффективность использования ресурсов ЛПУ (Федотов Ю.В., Яблонский К.П., 2017) и объективные характеристики деятельности системы здравоохранения, которые могут быть получены, как было сказано выше, при применении современных методик управленческого учета объемов и качества оказания медицинской помощи.

## Список литературы

1. Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 13 мая 2014 года № 355 «О стратегии экономического и социального развития Санкт-Петербурга до 2030 года». *Postanovlenie Pravitel'stva Sankt-Peterburga ot 13 maya 2014 goda № 355 «O strategii ehkonomicheskogo i social'nogo razvitiya Sankt-Peterburga do 2030 goda».*
2. Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 30 июня 2014 года № 553 «О государственной программе Санкт-Петербурга «Развитие здравоохранения в Санкт-Петербурге» на 2015–2020 годы». *Postanovlenie Pravitel'stva Sankt-Peterburga ot 30 iyunya 2014 goda № 553 «O gosudarstvennoj programme Sankt-Peterburga «Razvitie zdavoohraneniya v Sankt-Peterburge» na 2015–2020 gody».*
3. Яблонский П.К., Кабушка Я.С., Орлов Г.М., Скрыбин О.Н., Хижа В.В., Вельшикаев Р.К. Возможности использования элементов управленческого учета при оценке эффективности деятельности хирургической службы крупного города (на примере Санкт-Петербурга) // *Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина.* 2016. Вып. 4. С. 62–75. *Yablonskiy P.K., Kabushka YA.S., Orlov G.M., Skryabin O.N., Hizha V.V., Vel'shikaev R.K. Vozmozhnosti ispol'zovaniya ehlementov upravlencheskogo ucheta pri ocenke ehffektivnosti deyatel'nosti hirurgicheskoy sluzhby krupnogo goroda (na primere Sankt-Peterburga) // Vestnik SPbGU. Seriya 11. Medicina.* 2016. Vyp. 4. S. 62–75.
4. Lichiello P., Turnock B.J. *Guidebook for Performance Measurement.* Seattle, WA: Turning Point National Program Office, 1999, issue 48.
5. Яблонский К.П., Федотов Ю.В. Оценка эффективности деятельности медицинских организаций в управлении здравоохранением Санкт-Петербурга. Научный доклад № 3 (R)-2017. СПб.: СПбГУ, Высшая школа менеджмента, 2017. *Yablonskiy K.P., Fedotov Yu.V. Ocenka ehffektivnosti deyatel'nosti medicinskih organizacij v upravlenii zdavoohranenim Sankt-Peterburga. Nauchnyj doklad N 3 (R)-2017. SPb.: Sankt-Peterburgskij gosudarstvennyj universitet, Vysshaya shkola menedzhmenta, 2017.*
6. Филатов В.Н., Хайруллин И.И., Кадыров Ф.Н. Процессный подход в управлении многопрофильным стационаром как инструмент повышения его эффективности // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2015. Т. 7, № 4. С. 84–93. *Filatov V.N., Hajrullin I.I., Kadyrov F.N. Processnyj podhod v upravlenii mnogoprofil'nym stacionarom kak instrument povysheniya ego ehffektivnosti // Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova.* 2015. T. 7, N 4. S. 84–93.
7. Freeman R.E. *Stakeholder Management: A Stakeholder Approach.* Marshfield, MA: Pitman Publishing, 1984. 275 с.
8. Хованов Н.В. Анализ и синтез показателей при информационном дефиците. СПб.: СПбГУ, 1996. 196 с. *Hovanov N.V. Analiz i sintez pokazatelej pri informacionnom deficite.* SPb.: SPbGU, 1996. 196 s.
9. Hovanov N., Yudaeva M., Hovanov K. Multicriteria estimation of probabilities on basis of expert non-numeric, non-exact and non-complete knowledge // *European Journal of Operational Research.* 2009. Vol. 195, Issue 3.
10. Кендэл М. Ранговые корреляции. М.: Статистика, 1975. 216 с. *Kendehl M. Rangovyje korrelyacii.* Moscow: Statistika, 1975. 216 s.

Поступила в редакцию 18.07.2018 г.

## Сведения об авторе:

Яблонский Казимир Петрович — аспирант Санкт-Петербургского государственного университета, Высшая школа менеджмента, кафедра операционного менеджмента, 199004, Санкт-Петербург, Волховский пер., д. 3; e-mail: st018463@student.spbu.ru.

# Табакокурение и тревожные расстройства (обзор)

В.Д. Куликов<sup>1</sup>, О.Н. Титова<sup>1</sup>, О.А. Суховская<sup>1,2</sup>, Н.Д. Колпинская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Smoking and anxiety disorders (review)

V. Kulikov<sup>1</sup>, O. Titova<sup>1</sup>, O. Sukhovskaya<sup>1,2</sup>, N.D. Kolpinskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Pulmonology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

В обзоре приведены данные исследований тревожных расстройств у курящих и их влияние на эффективность отказа от табакокурения и лечение никотиновой зависимости. Показано, что значительно более высокая распространенность и интенсивность курения наблюдается у лиц с тревожными расстройствами. К механизмам влияния табакокурения на развитие и проявление тревожных расстройств относят воздействие никотина на nAChR. Описаны различные подтипы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, роль в патогенезе тревожных расстройств и никотиновой зависимости  $\alpha 4\beta 2^*$  nAChRs,  $\alpha 7\alpha 4$  nAChRs и  $\beta_2$ -содержащих nAChRs. Тесные патогенетические связи тревожных расстройств и никотиновой зависимости при широкой распространенности коморбидной патологии их сочетанного развития показывают важность своевременной диагностики тревожных расстройств и никотиновой зависимости у курящих пациентов и организации их лечения.

**Ключевые слова:** тревожные расстройства, табакокурение, никотиновая зависимость, лечение

### Summary

The review provides data on studies of anxiety disorders in smokers and their effect on the effectiveness of smoking cessation and the nicotine dependence treatment. It is shown that a significantly higher prevalence and intensity of smoking is observed in people with anxiety disorders. The mechanisms of tobacco smoking influence on the development and manifestation of anxiety disorders include the effect of nicotine on nAChR. Various subtypes of nicotinic acetylcholine receptors, role of  $\alpha 4\beta 2^*$  nAChRs,  $\alpha 7\alpha 4$  nAChRs and  $\beta 2$ -containing nAChRs in the pathogenesis of anxiety disorders and nicotinic dependence are described. The close pathogenetic connections of anxiety disorders and nicotine dependence with the widespread prevalence of comorbid pathology of their combined development show the importance of timely diagnosis of anxiety disorders and nicotine dependence in smoking patients and the organization of their treatment.

**Keywords:** anxiety disorders, tobacco smoking, nicotine dependence, treatment

Распространенность табакокурения (ТК) в России в последние годы снижается благодаря, в первую очередь, запретительным мерам, прописанным в Федеральном законе № 15-ФЗ «Об охране здоровья

граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» [1], однако вызывает беспокойство снижение темпов потребления табака. Одной из причин такого явления могут быть

изменения в структуре курящего населения и увеличение в ней доли лиц, имеющих различные расстройства поведения, в том числе тревожные расстройства [2].

Тревожные расстройства представляют собой наиболее распространенные диагнозы психических заболеваний во многих странах [2, 3] и связаны в большинстве случаев с ухудшением состояния здоровья и качества жизни пациентов [4]. В ряде популяционных эпидемиологических исследований была установлена более высокая распространенность и интенсивность табакокурения (ТК) у людей с психическими заболеваниями, в частности, с тревожными расстройствами [5–7], и повышенная распространенность психических заболеваний, в том числе тревожных расстройств, среди курящих [7–9].

В отечественной литературе также имеются свидетельства влияния депрессивных и тревожных расстройств на эффективность отказа от табакокурения [10, 11]. В 2017 г. был проведен масштабный опрос более тысячи врачей-психиатров (более 5% численности всех психиатров) практически из всех регионов страны, который показал, что диагностируются тревожные расстройства в РФ в десятки раз реже, чем в других странах мира [12]. Соответственно, в РФ фактически отсутствует достоверная государственная статистика о распространенности заболеваний группы F4 по МКБ-10 — «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства», включающей разнообразные тревожные расстройства: фобии (F40 по МКБ-10), панические расстройства и генерализованное тревожное расстройство (F41 по МКБ-10), посттравматические стрессовые расстройства (ПТСР) и другие реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43 по МКБ-10). Такое положение дел существенно затрудняет анализ эффективности медицинской помощи пациентам с тревожными расстройствами, страдающим никотиновой зависимостью, и выработку методов лечения этой группы пациентов [13].

Хотя различные тревожные расстройства, входящая в группу F4 по МКБ-10, имеют разную симптоматику, они часто характеризуются преувеличенной реакцией страха на сигналы и контексты, которые не опасны [14]. Общие симптомы, с которыми связано большинство тревожных расстройств, включают повторное переживание (навязчивые воспоминания и кошмары), избегание (предотвращение связанных с травмой стимулов и воспоминаний), эмоциональное онемение (потеря интереса и межличностное отстранение) и гипераромальные симптомы (раздражительность, трудности с концентрацией внимания, тенденция к гипертрофированным реакциям, бессонница) [15]. Например, пациенты с ПТСР обычно повторно переживают травматическое событие через интрузивные, рецидивирующие воспоминания и кошмары,

которые вызывают физиологические расстройства, реакции возбуждения и страха. Точно так же люди с паническим расстройством обычно испытывают эпизоды интенсивного страха даже в ситуациях, когда реальная опасность отсутствует. Наконец, пациенты со специфическими фобиями испытывают аналогичные преувеличенные связанные со страхом физиологические реакции на конкретные объекты или ситуации [16].

Многочисленные исследования выявили взаимосвязь между никотиновой зависимостью (НЗ), развивающейся при длительном ТК, и тревожными расстройствами [2, 17, 18]. В частности, тревожные расстройства чаще встречаются у курящих: 22% против 11,1% среди некурящих; у них повышен риск развития посттравматического стрессового синдрома при травме, панических атак и панических расстройств [17, 19]. Пациенты с ПТСР реже отказываются от ТК, у них более тяжелые симптомы отмены никотина, и более быстро наступает рецидив ТК [20, 21]. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано, что наличие симптомов ПТСР является предиктором быстрого развития НЗ и большей интенсивности ТК [22].

В метаобзоре 47 популяционных исследований [5] были проанализированы данные о взаимозависимости между тревожными расстройствами и никотиновой зависимостью. Большинство исследований показывают, что курение сигарет и зависимость от никотина являются факторами риска развития некоторых тревожных расстройств (например, панических расстройств, генерализованного тревожного расстройства).

ТК и/или НЗ могут увеличить шансы на развитие тревоги и депрессии в связи с неблагоприятными (токсичными) эффектами ТК на нервную систему. Помимо прямого токсичного влияния на клетки, возможно возникновение дыхательного дискомфорта при курении, который способствует возникновению паники и страха. Кроме того, никотин вызывает выброс адреналина и норадреналина, то есть возникают физиологические эффекты, характерные для страха и панических расстройств. Показано, что у курящих повышен риск инициирования панических атак [23, 24]. Исследования курящих в 1994 и 2005 гг. выявили, что ежедневное курение было связано со значительно большей вероятностью панических атак: OR=1,9–2,6; 95% ДИ=1,1–4,8 [25].

В свою очередь, при страхе и панике курение сигарет снижает их выраженность, и пациенты с тревогой и паническими расстройствами часто используют ТК как самолечение. Тем самым, тревожные расстройства могут приводить к повышению интенсивности ТК и развитию высокой степени НЗ. Действительно, в различных работах была продемонстрирована

наибольшая интенсивность ТК у пациентов с паническими атаками [23]. В моделях на животных (контрольная группа, группа, вдыхающая табачный дым и никотин) было показано, что после воздействия 12 сигарет в день в течение 8 дней происходило увеличение нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), увеличилась активность антиоксидантных систем, изменялась гистологическая картина бронхов и альвеол, характерная для повреждения паренхимы легкого. Авторы исследования [26] отмечают, что дым, не содержащий табака (контроль), не изменил гистоархитектуру легких. При воздействии табачного дыма и никотина у крыс усиливалось беспокойство и изменялось поведение, связанное с паникой, при этом дальнейшее воздействие приводило к уменьшению беспокойства и паники. Выраженность поведенческих реакций коррелировала с увеличением маркеров окислительного стресса и миграцией клеток в легкие крыс [25]. Есть предположение [24], что повреждение легких или воспаление могут быть связаны с поведенческими изменениями, усилением тревожности, паническими атаками. Известно, что курильщики с астмой имеют больший уровень тревожности и панических симптомов и подвергаются повышенному риску панических атак, при этом курящие больные в большей степени по сравнению с курильщиками без астмы [26, 27].

Прекращение курения существенно снижало выраженность тревожных расстройств [28], уменьшало риск новых панических атак:  $OR=0,6$ ; 95% ДИ=0,4–0,97 и продолжение повторов панических атак:  $OR=0,2$ ; 95% ДИ=0,1–0,5 [24].

Возможно, есть и общий фактор или группа факторов, которые повышают вероятность начала ТК, развития НЗ и тревожных расстройств (например, низкий социально-экономический статус, склонность к аддиктивному поведению и тем самым усилению стресса, наличие дистресса).

Взаимосвязь ТК и тревожных расстройств имеет патофизиологические корни, так как при обеих патологиях задействованы никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChRs), которые представляют собой пентамерные лиганд-ионные каналы с 17 известными субъединичными комбинациями, состоящие из нескольких субъединиц:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ . В центральной нервной системе наиболее часто встречаются  $\alpha 7$  и  $\alpha 4\beta 2^*$  nAChRs (\* обозначает потенциальную дополнительную субъединицу).  $\alpha 7$  и  $\alpha 4\beta 2^*$  nAChRs имеют разные характеристики. Например,  $\alpha 4\beta 2^*$  nAChRs проявляют более высокую аффинность к никотину, десенсибилизируются относительно медленно, тогда как  $\alpha 7$  nAChRs проявляют низкую аффинность к никотину, но быстро десенсибилизируются. Кроме того,  $\alpha 7$  и  $\alpha 4\beta 2^*$  nAChRs имеют различную клеточную локализацию:  $\alpha 7$  nAChRs,

в основном, экспрессируются в пирамидальных клетках гиппокампа, а также в других областях лимбической системы, таких как миндалина и гипоталамус;  $\alpha 4\beta 2^*$  nAChRs расположены в зубчатой извилине и в CA1 поле гиппокампа. Из-за различных характеристик  $\alpha 7$  и  $\alpha 4\beta 2^*$  nAChR могут играть разные роли в модуляции поведения. При активации nAChRs происходит деполяризация нейрональной мембраны и вход  $Ca^{2+}$  внутри клетки, что способствует высвобождению нейротрансмиттеров и образованию возбуждательного постсинаптического потенциала. Активация nAChRs стимулирует высвобождение различных нейротрансмиттеров, включая ацетилхолин, серотонин,  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (ГАМК), дофамин, норадреналин и глутамат. Например, nAChRs, расположенные на глутаматергических нейронах, модулируют возбуждающие эффекты, а расположенные на ГАМК-ергических нейронах опосредуют ингибирующие процессы. Пред- и постсинаптически расположенные рецепторы на нейронах увеличивают функциональное разнообразие эффектов nAChR. nAChRs, находящиеся в предсинаптических нейронах, вызывают высвобождение нейротрансмиттера, тогда как nAChRs в постсинаптических нейронах способствуют деполяризации и активации малых сигнальных молекул. Путем активации вторичных мессенджеров (в первую очередь, ионов кальция и аденозинмонофосфата) nAChRs вовлечены в процессы, лежащие в основе синаптической пластичности и формирования долговременной памяти [18, 29, 30].

При исследовании nAChR с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии было установлено, что у пациентов с ПТСР, которые никогда не курили, обнаружена значительно более высокая плотность  $\beta 2$ nAChR в медиальных отделах височных долей, включая миндалевидное тело и гиппокамп по сравнению со здоровыми людьми. Полагают, что  $\beta 2$ nAChR играют важную роль в патогенезе ПТСР. В свою очередь, никотин связывает и модулирует различные субъединицы nAChR. Следовательно, воздействие никотина на  $\beta 2$ nAChRs при ТК может также непосредственно влиять на симптоматику ПТСР [31].

Для изучения патогенеза тревожных расстройств широко используются модели тревожности на животных. В исследованиях выявлено, что существуют два типа воспоминаний о страхе после травмы: (1) зависимый от гиппокампа и (2) независимый от гиппокампа страх. Влияние никотина и других агонистов/антагонистов nAChR на проявления страха хорошо изучено. В нескольких исследованиях было показано, что у животных, лишенных  $\beta 2$ nAChR, при введении никотина не было проявлений зависимого и независимого от гиппокампа страха, а поступление никотина усиливало гиппокампзависимый страх, не влияя

на независимый от гиппокампа страх. Эти результаты свидетельствуют о том, что никотин усиливает зависимый от гиппокампа страх за счет активации  $\beta 2nAChR$  [32, 33]. Кроме того, тревога, измеряемая на разных моделях животных, может иметь разные нейробиологические и генетические механизмы. Есть исследования, показывающие влияние  $\alpha 7\alpha 4$ -содержащих  $nAChRs$  на беспокойство [34, 35]. Как отмечают авторы американского исследования (2018), изучение  $\alpha 7 nAChR$  необходимо для выбора и разработки лекарственных средств, улучшающих состояние пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами [36].

При хроническом потреблении никотина эффекты его воздействия на рецепторы и поведение изменяются: поступление никотина уже не ведет к появлению страха, но его прекращение усиливает страх [37]. Повторное введение никотина во время отмены хронического введения никотина приводит к еще большему усилению зависимого от гиппокампа страха по сравнению с последствиями введения никотина у ранее не получавших его мышей [38]. Это свидетельствует о том, что при отмене хронического введения никотина холинергическая система становится сверхчувствительной к усиливающим эффектам острого введения никотина. Эти результаты показывают, что воздержание от никотина может ухудшить состояние пациентов с ПТСР, увеличить время абстиненции. Поэтому большинство пациентов с ПТСР возобновляют курение, чтобы облегчить свое состояние [23]. Тем не менее, хотя повторное использование ТК может помочь пациентам уменьшить свои симптомы, повторное поступление никотина во время синдрома отмены может усиливать страх, связанный с травмой, и может продлить ПТСР [38].

Доступные методы лечения для прекращения курения, в основном, включают никотинзаместительную терапию или терапию никотиновыми частичными агонистами, способными сглаживать симптомы

отмены никотина путем умеренной активации никотиновых рецепторов [39]. Лечение табачной зависимости должно быть приоритетным в клинической практике для снижения заболеваемости, связанной с потреблением табака, при этом даже при наличии психических заболеваний и тревожных расстройств лечение НЗ приводит не только к успешному воздержанию от табакокурения, но и к улучшению клинического состояния больных. Недавние рандомизированные контролируемые исследования показали, что бупропион и варениклин эффективны у людей с шизофренией, с однополярной и биполярной депрессией [40–42]. Однако лечение людей с тревожными расстройствами и, в частности ПТСР, менее изучено, и воздействие лечения никотиновой зависимости при этих заболеваниях не определялось [43]. При сочетании лекарственной и поведенческой терапии эффективность отказа от ТК значительно возрастает [44, 45], и когнитивно-поведенческая терапия является эффективным методом лечения тревожных расстройств, поэтому лечение никотиновой зависимости с применением поведенческих методик у пациентов с тревожными расстройствами должно быть перспективным направлением терапии. Данные исследований оказывают сопоставимые результаты лечения никотиновой зависимости с помощью лекарственной и когнитивно-поведенческой терапии у лиц с психическими расстройствами и без них [46].

## Выводы

Патогенетические взаимодействия тревожных расстройств и никотиновой зависимости при широкой распространенности коморбидной патологии и их сочетанном развитии показывают важность своевременной диагностики тревожных расстройств и никотиновой зависимости у курящих пациентов и организации их лечения.

## Список литературы

1. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Краткий обзор, 2016. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/349997/Global\\_express\\_int\\_VOZ-2509.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/349997/Global_express_int_VOZ-2509.pdf). Global Adult Survey on Tobacco Consumption: An Overview, 2016]. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/349997/Global\\_express\\_int\\_VOZ-2509.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/349997/Global_express_int_VOZ-2509.pdf).
2. Kutlu M.G., Parikh V., Gould T.J. Nicotine Addiction and Psychiatric Disorders // *Int. Rev. Neurobiol.* 2015. Vol. 124. P. 171–208. doi: 10.1016/bs.irn.2015.08.004.
3. Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21<sup>st</sup> century. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2015. Vol. 17. N 3. P. 327–335.
4. Moseholm E., Rydahl-Hansen S., Overgaard D. Health-related quality of life, anxiety and depression in the diagnostic phase of suspected cancer, and the influence of diagnosis // *Health and Quality of Life Outcomes.* 2016. Vol. 14. P. 80. doi: 10.1186/s12955-016-0484-9.
5. Moylan S., Jacka F.N., Pasco J.A., Berk M. Cigarette smoking, nicotine dependence and anxiety disorders: a systematic review of population-based, epidemiological studies // *BMC Medicine.* 2012. Vol. 10. P. 123. doi: 10.1186/1741-7015-10-123.
6. Collins A., Ajayi O., Diamond S. et al. Tobacco Use and Associated Factors in Patients Presenting to a Psychiatric Emergency Room // *J. Addict.* 2018. Jun. 13. P. 8102165. doi: 10.1155/2018/8102165.
7. Gülsen A., Uygur B. Psychological Features of Smokers // *Respir. Care.* 2018. Jul. 31. pii: respcare.06287. doi: 10.4187/respcare.06287.
8. Aschbrenner K.A., Bobak C., Schneider E.J. et al. Egocentric social networks and smoking among adults with serious mental illness // *Transl. Behav. Med.* 2018. Vol. 8, N 4. P. 531–539. doi: 10.1093/tbm/ibx014.

9. Risi K.A., Maqbal M., Asiri W.A., Sinawi H. Rate of Tobacco Smoking Among Psychiatric Outpatients Attending a Tertiary Care Hospital in Oman: A Cross-sectional Study // *Oman. Med. J.* 2018. Vol. 33, N 3. P. 224–228. doi: 10.5001/omj.2018.41.
10. Смирнова М.А. Эффективность отказа от табакокурения больных хронической обструктивной болезнью легких и туберкулезом легких при индивидуальном телефонном консультировании // *Тюменский медицинский журнал.* 2017. Т. 19, № 3. С. 40–45. Smirnova M.A. Ehffektivnost' otказа ot tabakokureniya bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoy bolezniyu legkih i tuberkulezom legkih pri individual'nom telefonnom konsul'tirovanii. Tyumenskij medicinskij zhurnal. 2017. T. 19, N 3. S. 40–45.
11. Суховская О.А., Смирнова М.А., Кузнецова Д.Н., Куликов В.Д. Медико-социальные и психологические факторы, связанные с успешностью отказа от курения // *Профилактическая медицина.* 2015. Т. 18. № 3. С. 12–16. Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A., Kuznetsova D.N., Kulikov V.D. Mediko-social'nye i psihologicheskie faktory, svyazannye s uspešnost'yu otказа ot kureniya // *Profilakticheskaja medicina.* 2015. T. 18. N. 3. S. 12–16.
12. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров // *Современная терапия психических расстройств.* 2017. № 2. С. 2–15. Neznanov N.G., Martynikhin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika i terapiya trevozhnykh rasstrojstv v Rossijskoj Federatsii: rezul'taty oprosa vrachej-psikhiatrov // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv.* 2017. N 2. S. 2–15.
13. Куликов В.Д., Титова О.Н. О концептуальных основах порядка лечения табачной зависимости // *Здоровье населения и среда обитания.* 2015. № 6 (267). С. 7–12. Kulikov V.D., Titova O.N. O konceptual'nyh osnovah poryadka lecheniya tabachnoj zavisimosti // *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2015. N 6 (267). S. 7–12.
14. Shin L.M., Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders // *Neuropsychopharmacology.* 2010. Vol. 35, N 1. P. 169–191.
15. Gualtieri C.T., Morgan D.W. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials // *The Journal of clinical psychiatry.* 2008. Vol. 69, N 7. P. 1122–1130.
16. Association D-AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
17. Kutlu M.G., Gould T.J. Nicotine Modulation of Fear Memories and Anxiety: Implications for Learning and Anxiety Disorders // *Biochemical pharmacology.* 2015. Vol. 97, N 4. P. 498–511. doi: 10.1016/j.bcp.2015.07.029.
18. Chase T., Teng E.J., Schmidt N.B., Zvolensky M.J. Emotion Regulation Difficulties in Relation to Anxiety, Depression, and Functional Impairment Among Treatment-Seeking Smokers // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2018. Vol. 206, N 8. P. 614–620. doi: 10.1097/NMD.0000000000000866.
19. Ziedonis D., Hitsman B., Beckham J.C. et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine & Tobacco Research.* 2008. Vol. 10, N 12. P. 1691–1715.
20. Dedert E.A., Calhoun P.S., Harper L.A. et al. Smoking withdrawal in smokers with and without posttraumatic stress disorder // *Nicotine & Tobacco Research.* 2011. Vol. 14, N 3. P. 372–376.
21. Beckham J.C., Calhoun P.S., Dennis M.F. et al. Predictors of lapse in first week of smoking abstinence in PTSD and non-PTSD smokers // *Nicotine & Tobacco Research.* 2012. Vol. 15, N 6. P. 1122–1129.
22. Greenberg J.B., Ameringer K.J., Trujillo M.A. et al. Associations between posttraumatic stress disorder symptom clusters and cigarette smoking // *Psychology of Addictive Behaviors.* 2012. Vol. 26, N 1. P. 89.
23. Cosci F., Knuts I.J., Abrams K. et al. Cigarette Smoking and Panic: A Critical Review of the Literature // *J. Clin Psychiatry.* 2010. Vol. 71, N 5. P. 606–615. doi: 10.4088/JCP.08r04523blu.
24. Bakhshae J., Zvolensky M.J., Goodwin R.D. Cigarette smoking and the onset and persistence of panic attacks during mid-adulthood in the United States: 1994–2005 // *The Journal of clinical psychiatry.* 2016. Vol. 77. P. 21–24. doi: 10.4088/JCP.14m09290.
25. Chirico M.T., Bezerra F.S., Guedes M.R. et al. Tobacco-Free Cigarette Smoke Exposure Induces Anxiety and Panic-Related Behaviours in Male Wistar Rats // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. P. 4943. doi: 10.1038/s41598-018-23425-z.
26. Johnson A.L., McLeish A.C. Differences in panic psychopathology between smokers with and without asthma // *Psychology, health & medicine.* 2017. Vol. 22. P. 110–120. doi: 10.1080/13548506.2016.1153676.
27. Vazquez K., Sandler J., Interian A., Feldman J.M. Emotionally triggered asthma and its relationship to panic disorder, ataques de nervios, and asthma-related death of a loved one in Latino adults // *Psychosom Res.* 2017. Vol. 93. P. 76–82. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.11.010.
28. Zvolensky M.J., Garey L., Allan N.P. et al. Effects of anxiety sensitivity reduction on smoking abstinence: An analysis from a panic prevention program // *J. Consult. Clin. Psychol.* 2018. Vol. 86, N 5. P. 474–485. doi: 10.1037/ccp0000288.
29. Gould T.J., Leach P.T. Cellular, molecular, and genetic substrates underlying the impact of nicotine on learning // *Neurobiology of learning and memory.* 2014. Vol. 107. P. 108–132.
30. Kenney J.W., Gould T.J. Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine // *Molecular neurobiology.* 2008. Vol. 38, N 1. P. 101–121.
31. Czermak C., Staley J.K., Kasserman S. et al.  $\beta 2$  Nicotinic acetylcholine receptor availability in post-traumatic stress disorder // *The International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2008. Vol. 11, N 3. P. 419–424.
32. Lotfipour S., Byun J.S., Leach P. et al. Targeted deletion of the mouse  $\alpha 2$  nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (*Chrna2*) potentiates nicotine-modulated behaviors // *The Journal of Neuroscience.* 2013. Vol. 33 (18). P. 7728–7741.
33. Briscione M.A., Jovanovic T., Norrholm S.D. Conditioned fear associated phenotypes as robust, translational indices of trauma-, stressor-, and anxiety-related behaviors // *Frontiers in Psychiatry.* 2014. Vol. 5. P. 88.
34. Yohn N.L., Turner J.R., Blendy J.A. Activation of  $\alpha 4\beta 2^*/\alpha 6\beta 2^*$  nicotinic receptors alleviates anxiety during nicotine withdrawal without upregulating nicotinic receptors // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2014. Vol. 349, N 2. P. 348–354.
35. Gangitano D., Salas R., Teng Y. et al. Progesterone modulation of  $\alpha 5$  nAChR subunits influences anxiety-related behavior during estrus cycle // *Genes, Brain and Behavior.* 2009. Vol. 8, N 4. P. 398–406.
36. Gillentine M.A., Lozoya R., Yin J. et al. Chrna7 copy number gains are enriched in adolescents with major depressive and anxiety disorders // *J. Affect Disord.* 2018. Vol. 239. P. 247–252. doi: 10.1016/j.jad.2018.07.017.
37. Portugal G.S., Wilkinson D.S., Kenney J.W. et al. Strain-dependent effects of acute, chronic, and withdrawal from chronic nicotine on fear conditioning // *Behavior Genetics.* 2012. Vol. 42, N 1. P. 133–150.
38. Wilkinson D.S., Gould T.J. Withdrawal from chronic nicotine and subsequent sensitivity to nicotine challenge on contextual learning // *Behavioural Brain Research.* 2013. Vol. 250. P. 58–61.

39. Суховская О.А. Помощь при отказе от курения // Доктор.Ру. 2010. № 6 (57). С. 41–44. *Sukhovskaya O.A. Pomoshch' pri otkaze ot kureniya // Doktor.Ru. 2010. N 6 (57). S. 41–44.*
40. Williams J.M., Anthenelli R.M., Morris C.D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychiatry. 2012. Vol. 73. P. 654–660.*
41. Evins A.E., Cather C., Pratt S.A. et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial // *JAMA. 2014. Vol. 311. P. 145–154.*
42. Chengappa K.N., Perkins K.A., Brar J.S. et al. Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry. 2014. Vol. 75. P. 765–772.*
43. Tidey J.W., Miller M.E. Smoking cessation and reduction in people with chronic mental illness // *BMJ. 2015. Vol. 351. P. h4065. doi: 10.1136/bmj.h4065.*
44. Суховская О.А., Смирнова М.А. Сочетанное применение никотинсодержащей жевательной резинки и когнитивно-поведенческой терапии при отказе от табакокурения // Профилактическая медицина. 2015. Т. 18, № 5. С. 70–74. *Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A. Sochetannoe primenenie nikotinsoderzhashchej zhevatel'noj rezinki i kognitivno-povedencheskoj terapii pri otkaze ot tabakokureniya // Profilakticheskaya medicina. 2015. T. 18, N 5. S. 70–74.*
45. Marynak K., VanFrank B., Tetlow S. et al. Tobacco Cessation Interventions and Smoke-Free Policies in Mental Health and Substance Abuse Treatment Facilities — United States, 2016 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018. Vol. 67, N 18. P. 519–523. doi: 10.15585/mmwr.mm6718a3.*
46. Castaldelli-Maia J.M., Loreto A.R., Guimarães-Pereira B.B.S. et al. Smoking cessation treatment outcomes among people with and without mental and substance use disorders: An observational real-world study // *Eur. Psychiatry. 2018. Vol. 52. P. 22–28. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.02.005.*

Поступила в редакцию 13.06.2018 г.

#### Сведения об авторах:

Куликов Валерий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: vdkulikov@mail.ru;

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: pulmorg@mail.ru;

Суховская Ольга Анатольевна — доктор биологических наук, руководитель отдела Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; руководитель Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ktc01@mail.ru;

Колпинская Наталия Дмитриевна — младший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: pulmorg@mail.ru.

МЕД АЛЬЯНС  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

[www.med-alyans.ru](http://www.med-alyans.ru)

На официальном сайте журнала «Медицинский альянс»  
вы можете скачать архив всех номеров,  
направить в редакцию статью в режиме онлайн.

УДК 616.24-002.5-036.3

# 118 лет изучения туберкулеза кожи в Санкт-Петербурге: 1899–2017 годы

**А.Л. Чужов**

Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3,  
Санкт-Петербург  
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## 118 years of study of skin tuberculosis in St. Petersburg: 1899–2017

**A. Chuzhov**

TB dispensaries N 3 Petrogradsky and Primorsky districts, St. Petersburg  
St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

© А.Л. Чужов, 2018 г.

### Резюме

Статья охватывает 118-летний период изучения проблем туберкулеза кожи и становления в Ленинграде/Санкт-Петербурге специализированной медицинской помощи больным начиная с 1899 г. Особое внимание уделено разработке научных проблем туберкулеза кожи, ставшей результатом многолетнего сотрудничества клиницистов Ленинградского люпозория и ученых Ленинградского НИИ хирургического туберкулеза/Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии.

**Ключевые слова:** туберкулез кожи, фтизиодерматология, история медицины, Санкт-Петербург, Россия

### Summary

The article covers the 118-year period of studying the problems of tuberculosis of the skin and the formation of specialized medical care for patients in Leningrad/St. Petersburg since 1899. Special attention is paid to the development of scientific problems of tuberculosis of the skin resulting from many years of cooperation of the Leningrad lophosoria clinicians and scientists of the Leningrad Institute of surgical tuberculosis/St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology.

**Keywords:** tuberculosis of the skin, ftiziopulmonologiya, history of medicine, St. Petersburg, Russia

Как сообщалось в ранее опубликованной статье, охватывавшей период до 2011 г., история изучения туберкулеза кожи в Санкт-Петербурге может быть прослежена с конца XIX века [1]. Первые сведения о распространенности туберкулеза кожи были получены из Амбулаторной кожной клиники профессора А.Г. Полотебнова при Императорской Военно-медицинской академии, где за период 1872–1885 гг. наблю-

далось 107 больных туберкулезной волчанкой<sup>1</sup> (2,1% всех больных). Основываясь на числе забракованных для военной службы люпозных больных и статистике обращаемости в больницы и клиники, О.В. Петерсен оценивал заболеваемость туберкулезной волчанкой в 100 на 100 тыс. населения. Среди факторов риска развития заболевания он выделял высокую распространенность туберкулеза легких, холодный и влажный

<sup>1</sup> Туберкулезная волчанка (*resp. tuberculosis cutis luposa* по терминологии Й. Ядассона) — наиболее характерное и разрушительное по своим последствиям туберкулезное поражение кожи.

климат, бедность и низкий культурный уровень преобладающего в стране сельского населения, плохие бытовые условия [2].

Несмотря на актуальность этой проблемы для Санкт-Петербурга, в конце XIX в. в столичном городе было развернуто всего лишь 10–15 коек для кожно-туберкулезных больных в кожно-венерологической Калинкинской больнице, располагавшейся на набережной реки Фонтанки недалеко от Калинкинского (Калинкина) моста. Условия содержания в этой больнице, учрежденной как полицейско-исправительное заведение для страдающих венерическими заболеваниями «непотребных жен и девок», мало способствовали излечению. Но и такая медицинская помощь для большинства нуждающихся оставалась недоступной, что приводило к накоплению контингентов больных с запущенными, тяжелыми и уродующими формами заболевания. Это положение усугублялось еще и тем, что подлинно научной основы фтизиодерматологии в то время еще не существовало.

Новый этап в этой работе наступил после учреждения Народного комиссариата здравоохранения и Секции борьбы с туберкулезом. В феврале 1922 г. в труднейших условиях был организован второй в стране<sup>1</sup> Ленинградский люпозорий на 45 коек, который располагался на станции Разлив в 30 км от Ленинграда, недалеко от Сестрорецка. Его главными организаторами были А.А. Сохновская, О.Н. Подвысоцкая и И.В. Маркон. Люпозорий занимал трехэтажное каменное здание, где располагались больные, с двухэтажным флигелем для служащих и двухэтажное каменное здание, в котором размещались прачечная, дезинфекционная камера и баня. В первый год существования люпозория отапливался только один этаж основного корпуса, поэтому на госпитализацию отбирались исключительно женщины и дети. Штатное расписание включало 37 должностей, и постоянно имевшийся дефицит работников компенсировался за счет больных. К 1924 г. количество коек возросло до 90, а к 1929 г. — до 140. Из 98 больных туберкулезом кожи, поступивших в Ленинградский люпозорий за первые 2 года его существования, 88 (89,8%) страдали туберкулезной волчанкой. Среди больных преобладали жители Ленинградской, Псковской, Новгородской, Тверской и Череповецкой губерний. За период 1932–1933 гг. в люпозории получили лечение 206 человек, 87% из которых страдали туберкулезной волчанкой [3, 4].

История Ленинградского люпозория неразрывно связана с именем академика АМН СССР Ольги Николаевны Подвысоцкой (1884–1958), до конца жизни являвшейся его бессменным научным руководителем (рис. 1).



**Рис. 1.** Ольга Николаевна Подвысоцкая — научный руководитель Ленинградского люпозория в 1922–1958 гг.

Уже в первые годы существования люпозория на его базе началось становление научной работы. Продолжительное систематическое наблюдение за больными позволило выявить характерные особенности туберкулеза кожи. В частности, бросалось в глаза необычное и труднообъяснимое многообразие клинических проявлений и характера течения этого заболевания, обилие переходных форм. В таких условиях диагностика основывалась на результатах биопсии кожи и клинико-морфологического сопоставления, осуществлявшегося в процессе обсуждения каждого случая клиницистом и патоморфологом. Это стимулировало широкое внедрение биопсии кожи в клиническую практику.

В экспериментальных исследованиях под руководством О.Н. Подвысоцкой проводилось изучение патогенеза туберкулеза кожи и роли в нем нервной системы (1927, 1931), фильтрующихся форм микобактерий туберкулеза (1931), смешанной инфекции (1927). Изучались также вопросы диагностики и лечения кожного туберкулеза (1928, 1935, 1943), в том числе у детей [5].

Свои представления о различных аспектах этой патологии О.Н. Подвысоцкая обобщила в сборнике «Туберкулез кожи», опубликованном под ее редакцией в 1927 г., и в главе монографического характера «Туберкулезные заболевания кожи» в руководстве «Клиника болезней кожи», вышедшем под редакцией А.П. Иордана (1931). В 1935 г. ею описана особая форма этого заболевания — ранняя инфильтративная волчанка. Она характеризуется островоспалительным, диффузным и массивным характером поражения, быстрым прогрессирующим в течение 0,5–2 лет и ранним вовлечением в деструктивный процесс хрящевой ткани носа и ушных раковин. Такое течение сближает раннюю инфильтративную волчанку, развивающуюся

<sup>1</sup> 21 ноября 1921 г. в Москве при непосредственном участии М.М. Бремерера был открыт люпозорий на 30 коек.

предположительно вследствие массивной экзогенной суперинфекции, с остро прогрессирующим туберкулезом в современном понимании. В 1936 г. О.Н. Подвысоцкая предложила собственный вариант классификации, включающей три группы: туберкулез кожи, туберкулиды, паратуберкулез кожи [6].

К этому же периоду относятся выполненные на добровольцах исследования М.Р. Борока<sup>1</sup> и М.М. Пика (1927), которые внесли существенный вклад в понимание специфической реактивности поверхностного и глубокого слоев кожи при их отдельной иммунизации туберкулином, а также — соотношения между местными (дермальными и гиподермальными) и общими иммунными реакциями<sup>2</sup> [7]. Эта работа обогатила представления Клеменса Пирке (1907) и его последователь об аллергии и сенсibilизации при туберкулезе.

В 1938–1939 гг. Ленинградский люпозорий, имевший 190 коек, являлся филиалом Института туберкулеза<sup>3</sup>. Это способствовало разработке и развитию методов диагностики и лечения туберкулеза кожи. В условиях люпозория применялись такие передовые для того времени методы лечения, как туберкулинотерапия, разрушающие пасты, жидкость И.Н. Гордеева, антиретиккулярная цитотоксическая сыворотка по А.А. Богомольцу, вакцина Dreuer, рентгенотерапия, лампа Финзена, лимфотерапия, органоспецифическая сыворотка, витаминотерапия (прежде всего витамин D<sub>2</sub>), аутогемотерапия, бессолевая диета. По мере введения в лечебную практику противотуберкулезных препаратов эти методы утрачивали свое значение. Уже в 1950 г. О.Н. Подвысоцкая сообщила о перспективности наружного применения ПАСК при туберкулезной волчанке, в первую очередь — при язвенной форме и поражении слизистых оболочек.

Активно развивались и хирургические методы лечения туберкулеза кожи, базировавшиеся на концепции радикально-профилактической некрэктомии академика П.Г. Корнева (1930, 1935, 1964). О.М. Векслером (1937) было проведено хирургическое лечение 993 больных Ленинградского люпозория. Хирургические методы применялись при мутилирующей туберкулезной волчанке, скрофулодерме и бородавчатом туберкулезе кожи [8].

В 1947 г. люпозорий возобновил работу в поселке Вырица (Гатчинский р-н Ленинградской обл.), расположившись в деревянном здании, построенном в 1906 г. для общины трезвенников Иоанна Чурикова (рис. 2).

В послевоенные годы заболеваемость туберкулезом кожи резко возросла. По мнению наиболее авто-



Рис. 2. Люпозорий в поселке Вырица в 1947–1965 гг.



Рис. 3. Анна Михайловна Чихарь (1923–2012) — крупнейший фтизиодерматолог нашей страны конца XX в.

ритетного фтизиодерматолога конца XX века А.М. Чихарь (рис. 3), существенную роль сыграли предельные психоэмоциональные перегрузки, потенцирующие влияние физических лишений, характерных для того времени. Продолжалась научная работа по изучению физиологии кожи в условиях патологии [9] и методов лечения туберкулезных поражений [10].

В 1965 г. люпозорий переехал во вновь построенное трехэтажное каменное здание (рис. 4). Главным врачом люпозория в те годы была М.А. Абрамова (рис. 5).

В составе люпозория на 160 коек имелось три отделения. Кроме больных туберкулезом кожи, там находились также больные с туберкулезными поражениями глаз и лимфатических узлов.

О контингенте больных, лечившихся в люпозории, судить трудно, поскольку в открытой печати статистические данные в абсолютном исчислении не публиковались<sup>4</sup>. Известно, что больные поступали преимущественно из северных областей СССР. Среди больных

<sup>1</sup> Борок Михаил Рувимович — директор Научного туберкулезного института (Ленинград) в 1927–1931 гг.

<sup>2</sup> Применительно к легочной ткани формирование ограниченных «зон гиперсенсibilизации» описывал В.А. Равич-Щербо (1953).

<sup>3</sup> В настоящее время — ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий».

<sup>4</sup> Систематический мониторинг эпидемиологического процесса при туберкулезе кожи осуществляется с 1971 г.

диссеминированными формами преобладали горожане, а формами локализованными — сельские жители. Доля туберкулезной волчанки в структуре заболеваемости составляла 55,4%. По воспоминаниям А.М. Чихарь, нередко наблюдались множественные (два-три-четыре) туберкулезные поражения, например, поражения кожи могли сочетаться с костно-суставным туберкулезом, туберкулезным лимфаденитом, туберкулезом глаз и слизистой оболочки носа. У 1,5% больных была выявлена люпус-карцинома, спровоцированная рентгенотерапией. Прогноз для этих больных оставался пессимистичным, несмотря на временные эффекты радиорадонотерапии. Эффективность лечения больных по критерию полного излечения составляла 56%, в 36% случаев наблюдалось значительное улучшение. В связи с частотой рецидивов при локализованном туберкулезе кожи рекомендовалось 10 противорецидивных курсов (весной и осенью), при диссеминированном — 6 [11, 12].

Следует отметить, что изучением туберкулеза кожи в Ленинграде занимались и другие выдающиеся клиницисты и ученые. А.Н. Аравийский изучал ассоциированные формы поражений кожи (туберкулез и сифилис, туберкулез и фавус). С.Т. Павловым в 1969 г. была предложена классификация туберкулеза кожи, развивавшая подход Ф. Lewandowsky (1916) и остающаяся в настоящее время наиболее распространенной [13].

Результатом сотрудничества Ленинградского люпозория, который с 1986 г. был рассчитан на 90 коек, и Ленинградского научно-исследовательского института хирургического туберкулеза стали подготовленные в 1981 г. Ю.Г. Жаровым методические рекомендации, почти на три десятилетия определившие подходы к этой патологии [14].

Эксперименты по моделированию различных форм туберкулеза кожи у лабораторных животных, выполненные Э.Н. Беллендиром<sup>1</sup> [15, 16], явились дальнейшим развитием исследований С.С. Вайля (1929) и Я.Л. Рапопорта (1937). В ходе этих исследований получены и проанализированы туберкулезные поражения, в патогенетическом отношении соответствующие основным клиническим формам туберкулеза кожи у человека. Наиболее значимой в этом отношении оказалась работа 1979 г. [17]. Экспериментальный материал был получен в опытах, поставленных на 22 зараженных непосредственно в кожу культурой микобактерий туберкулеза кроликах, 19 из которых были предварительно подвергнуты специфической сенсibilизации. Наблюдения проводили в сроки от 1 до 6 мес после заражения. Для выявления микроциркуляторного русла кровеносные сосуды инъециро-



Рис. 4. Здание люпозория в поселке Вырица (1965–1991)



Рис. 5. Маргарита Александровна Абрамова, главный врач люпозория в 1940–1950-е гг.

вали оригинальным методом. Клинико-экспериментальные параллели проводились с гистологическими препаратами биоптатов кожи 410 больных туберкулезом кожи. В результате было установлено, что туберкулез кожи возникает и развивается в зависимости от особенностей микроциркуляции в коже, главным образом в субэпидермальной сосудистой сети с ее своеобразной архитектоникой и взаимоотношениями с окружающими тканями. Выполнению этой работы способствовало то, что сосудисто-тканевые корреляции в коже относительно просты и легкодоступны анализу, а их наглядность способствовала обогащению идеи о разнообразии туберкулеза в целом.

В результате была разработана целостная и внутренне непротиворечивая система представлений о существовании двух основных патогенетических механизмов развития туберкулеза кожи: гранулематозного и инфекционно-аллергического. Отметим, что существует не много заболеваний человека, представления о которых опирались бы на прочный экспериментальный фундамент. В ходе дальнейшего развития этих идей в 1986 г. Э.Н. Беллендиром предложена

<sup>1</sup> Беллендир Эдуард Николаевич (1926–2010) — ведущий специалист по внелегочному туберкулезу в СССР и России, доктор медицинских наук (1969), профессор (1971), лауреат Государственной премии Российской Федерации (1993), председатель Координационного совета по внелегочному туберкулезу в РСФСР (1990), член проблемных комиссий по РСФСР и странам СНГ.

четырёхстадийная эволюционно-патогенетическая классификация гематогенных форм туберкулезных поражений кожи. Эти вопросы были изложены в ряде публикаций [18] и обобщены в монографии [19].

Развитие фтизиодерматологии в Ленинграде/Санкт-Петербурге являет собой удачный пример тесной связи и взаимного обогащения теоретических разработок и клинической практики. Научное и практическое наследие выдающихся ученых, о котором шла речь, сохранили такие талантливые клиницисты, как А.М. Чихарь, Н.Э. Кронберг, Р.И. Гракович и А.И. Кучерявенко, и сотрудники кафедры дерматовенерологии ЛенГИДУВа [20].

После закрытия в 1991 г. Ленинградского люпозория (Вырица), имевшего на тот момент 60 коек, правопреемником люпозория стал Пушкинский противотуберкулезный диспансер, на базе которого вначале существовало фтизиодерматологическое отделение на 80, а с 1998 г. — на 30 коек (рис. 6).

В последние полтора десятилетия активное участие в разработке теоретических вопросов, связанных



Рис. 6. 3-е отделение (фтизиодерматологическое) Пушкинского противотуберкулезного диспансера

с патологией туберкулеза кожи, принимает профессор Б.М. Ариэль [21]: особенности патоморфологии туберкулеза кожи (2009, 2011), сочетание туберкулеза кожи с туберкулезом внутренних органов (2009), патоморфоз туберкулеза кожи (2011), патоморфологические основания для разработки классификации туберкулеза кожи (2013), патоморфология туберкулеза кожи в свете учения Ранке (2017). В сложных диагностических случаях, когда патоморфологическая картина поражения кожи не имеет характерных для туберкулезного поражения признаков и заключение врача-патологоанатома основывается на так называемом «стечении туберкулезных признаков», мнение Бориса Михайловича как эксперта, учитывающего особенности патогенеза различных форм туберкулеза кожи и полиморфизм возбудителя, оказывается наиболее ценным.

Сокращение коечного фонда происходило с связи со уменьшением числа больных активным туберкулезом кожи. Так, за последние 46 лет заболеваемость снизилась в 14,3 раза с 0,6 (1971) до средней за последние годы 0,042 на 100 тыс. населения, распространенность за тот же период снизилась в 33,8 раза — с 7,1 (1971) до средней за последние годы —  $0,21 \pm 0,1$  на 100 тыс. населения. В среднем на диспансерном наблюдении находились 4–5 больных [22]. Эти эпидемиологические показатели переводят туберкулез кожи в категорию орфанных заболеваний.

В 2017 г. 3-е туберкулезное отделение Пушкинского противотуберкулезного диспансера на 30 коек, на базе которого осуществлялась работа с кожно-туберкулезными больными, прекратило свое существование<sup>1</sup>. Так некогда огромные пласты науки — труды целой плеяды исследователей, канули в Лету — легендарную реку забвения, оставив на поверхности современности лишь единичные небольшие островки. На сегодняшний день фтизиодерматология стала уделом отдельных энтузиастов.

## Список литературы

1. Чужов А.Л., Ариэль Б.М., Пирятинская В.А., Левашев Ю.Н. Очерки истории фтизиодерматологии в Ленинграде/Санкт-Петербурге // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 9. С. 49–54. Chuzhov A.L., Ariehl' B.M., Piryatinskaya V.A., Levashev Yu.N. Ocherki istorii ftiziodermatologii v Leningrade/Sankt-Peterburge // Tuberkulez i bolezni legkih. 2012. N 9. S. 49–54.
2. Петерсен О.В. О распространении кожных болезней в России. Казань: Типо-литография Императорского Казанского Университета, 1899. С. 5. Petersen O.V. O rasprostranenii kozhnyh bolezney v Rossii. Kazan': Tipo-litografiya Imperatorskogo Kazanskogo Universiteta, 1899. S. 5.
3. Подвысоцкая О.Н., Сахновская А.А. Кожный туберкулез по данным люпозория на ст. Разлив за 1922–1923 г. // Матери-

алы по борьбе с туберкулезом в Ленинграде. Сборник № 2. Л.: Санпросвет Ленинградгубздравотдел, 1924. С. 62–80. Podvysockaya O.N., Sahnovskaya A.A. Kozhnyj tuberkulez po dannym lyupozoriya na st. Razliv za 1922–1923 g. // Materialy po bor'be s tuberkulezom v Leningrade. Sbornik N 2. Leningrad: Sanprosvet Leningradgubzdravotdel, 1924. S. 62–80.

4. Подвысоцкая О.Н. Госпитализация больных кожными и венерическими болезнями в Ленинграде // Здравоохранение. 1929. № 5. С. 54–62. Podvysockaya O.N. Gospitalizaciya bol'nyh kozhnyimi i venericheskimi boleznyami v Leningrade // Zdravooohranenie. 1929. N 5. S. 54–62.

5. Подвысоцкая О.Н. Кожный туберкулез у детей // Туберкулез кожи: сб. науч. работ Ленинградского люпозория / под ред. О.Н. Подвысоцкой. М.-Л.: Издательство Ленинградского медицинского журнала, 1927. С. 126–132. Podvysockaya O.N.

<sup>1</sup> Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 26.04.2017 г. № 599-р «О мощности и профиле коечного фонда Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Пушкинский противотуберкулезный диспансер».

- Kozhnyj tuberkulez u detej // Tuberkulez kozhi: Sbornik nauchnyh rabot Leningradskogo Iyupozoriya / pod red. O.N. Podvysockoj. Moscow — Leningrad: Izdatel'stvo Leningradskogo medicinskogo zhurnala, 1927. S. 126–132.
6. *Подвысоцкая О.Н.* Туберкулезные заболевания кожи // БМЭ. М.: ОГИЗ РСФСР, 1936. Т. 33. С. 232–246. *Podvysockaya O.N.* Tuberkulyoznye zabolvaniya kozhi // ВМЕh. Moscow: OGIz RSFSR, 1936. Т. 33. С. 232–246.
  7. *Борок М.Р., Пик М.М.* К вопросу о взаимоотношении между общим и местным иммунитетом / Труды Ленинградского научного института 1922–1926 гг. / под ред. А.Я. Штернберга. Т. 1. Л.: Ленинградский медицинский журнал, 1927. С. 197–203. *Borok M.R., Pik M.M.* K voprosu o vzaimootnoshenii mezhdubolshchim i mestnym immunitetom / Trudy Leningradskogo nauchnogo instituta 1922–1926 gg. / pod red. A.Ya. Shternberga. Т. 1. Leningrad: Leningradskij medicinskij zhurnal, 1927. S. 197–203.
  8. *Векслер О.М.* Хирургическое лечение волчанки кожи // Пробл. туб. 1937. № 9. С. 79–88. *Veksler O.M.* Hirurgicheskoe lechenie volchanki kozhi // Probl. tub. 1937. N 9. S. 79–88.
  9. *Гокинаева Л.И.* Динамика кожногальванического рефлекса у больных туберкулезом кожи // Сборник тезисов рефератов и докладов научной сессии Института кожного туберкулеза, 24–26 июня 1954 г. / под ред. И.Н. Агапкина. М., 1955. С. 27. *Gokinaeva L.I.* Dinamika kozhnoagal'vanicheskogo refleksa u bol'nyh tuberkulezom kozhi // Sbornik tezisev referatov i dokladov nauchnoj sessii Instituta kozhnogo tuberkuleza, 24–26 iyunya 1954 g. / pod red. I.N. Agapkina. Moscow, 1955. S. 27.
  10. *Абрамова М.А.* Лечение больных туберкулезом кожи препаратами гидразида изо-никотиновой кислоты // Сборник тезисов рефератов и докладов научной сессии Института кожного туберкулеза, 24–26 июня 1954 г. / под ред. И.Н. Агапкина. М., 1955. С. 63–65. *Abramova M.A.* Lechenie bol'nyh tuberkulezom kozhi preparatami gidrazida izo-nikotinovoj kisloty // Sbornik tezisev referatov i dokladov nauchnoj sessii Instituta kozhnogo tuberkuleza, 24–26 iyunya 1954 g. / pod red. I.N. Agapkina. Moscow, 1955. S. 63–65.
  11. *Санталова О.В., Чихарь А.М., Кронберг Н.Э.* Туберкулез кожи по данным Ленинградского люпозория // Вестн. дерматол. 1966. № 7. С. 80–82. *Santalova O.V., Chihar A.M., Kronberg N.Eh.* Tuberkulez kozhi po dannym Leningradskogo Iyupozoriya // Vestn. dermatol. 1966. N 7. S. 80–82.
  12. *Абрамова М.А.* Опыт работы Ленинградского люпозория // Тезисы докладов к VI Всероссийской конференции по внелегочному туберкулезу. Ленинград, 1971. С. 85–86. *Abramova M.A.* Opyt raboty Leningradskogo Iyupozoriya // Tezisy dokladov k VI Vserossijskoj konferencii po vnelegochnomu tuberkulezu. Leningrad, 1971. S. 85–86.
  13. *Павлов С.Т.* Туберкулез кожи. Кожные и венерические болезни. Л.: Медицина, 1969. С. 146–164. *Pavlov S.T.* Tuberkulyoz kozhi. Kozhnye i venericheskie bolezni. Leningrad: Medicina, 1969. S. 146–164.
  14. Организация лечебно-профилактической помощи больным туберкулезом кожи: Методические рекомендации / под ред. И.Н. Петрова. Л., 1981. 52 с. *Organizaciya lechebno-profilakticheskoj pomoshchi bol'nym tuberkulezom kozhi: Metodicheskie rekomendacii / pod red. I.N. Petrova.* Leningrad, 1981. 52 s.
  15. *Беллендир Э.Н.* Патогенез внелегочных локализаций туберкулеза // Внелегочный туберкулез: руководство для врачей / под ред. А.В. Васильева. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. С. 36–49. *Bellendir Eh.N.* Patogenez vnelegochnyh lokalizacij tuberkuleza // Vnelegochnyj tuberkulez: rukovodstvo dlya vrachej / pod red. A.V. Vasil'eva. St. Petersburg: IKF «Foliant», 2000. S. 36–49.
  16. *Чужов А.Л., Ариэль Б.М., Сердобинцев М.С.* Жизнь, отданная науке. Памяти профессора Эдуарда Николаевича Беллендира (1926–2010) // Медицинский альянс. 2017. № 4. С. 6–14. *Chuzhov A.L., Ariehl' B.M., Serdobincev M.S.* Zhizn', otdannaya nauke. Pamyati professora Ehduarda Nikolaevicha Bellendira (1926–2010) // Medicinskij al'yans. 2017. N 4. S. 6–14.
  17. *Беллендир Э.Н., Наконечный Г.Д., Чихарь А.М., Жаров Ю.Г.* Изменения микроциркуляторного кровеносного русла при развитии локализованного туберкулеза кожи // Пробл. туб. 1979. № 6. С. 59–64. *Bellendir Eh.N., Nakonechnyj G.D., Chihar A.M., Zharov Yu.G.* Izmeneniya mikrocirkulyatornogo krovenosnogo rusla pri razvitii lokalizovannogo tuberkuleza kozhi // Probl. tub. 1979. N 6. S. 59–64.
  18. *Беллендир Э.Н., Чужов А.Л., Чихарь А.М., Ариэль Б.М.* Патогенез и дифференциальная диагностика туберкулеза кожи // Пробл. туберкулеза и болезней легких. Ч. 1. 2005. № 11. С. 51–58; Ч. 2. 2005. № 12. С. 50–55. *Bellendir Eh.N., Chuzhov A.L., Chihar A.M., Ariehl' B.M.* Patogenez i differencial'naya diagnostika tuberkuleza kozhi // Probl. tuberkuleza i boleznej legkih. Ch. 1. 2005. N 11. S. 51–58; Ch. 2. 2005. N 12. S. 50–55.
  19. *Чужов А.Л., Беллендир Э.Н.* Туберкулез и другие микобактериальные инфекции кожи (патогенез, диагностика, лечение) / под ред. Ю.Н. Левашева. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. 128 с. *Chuzhov A.L., Bellendir Eh.N.* Tuberkulez i drugie mikobakterial'nye infekcii kozhi (patogenez, diagnostika, lechenie) / pod red. Yu.N. Levasheva. St. Petersburg: EhLBI-SPb, 2007. 128 s.
  20. *Ежков Г.А., Самцов А.В.* Туберкулез кожи и саркоидоз: лекция для врачей. СПб.: СПбИУВ, 1991. 20 с. *Ezhkov G.A., Samcov A.V.* Tuberkulez kozhi i sarkoidoz: Lekciya dlya vrachej. St. Petersburg: SPbIUUV, 1991. 20 s.
  21. *Чужов А.Л., Ариэль Б.М.* Туберкулез кожи: взгляд сквозь призму учения К.Э. Ранке (к 100-летию выхода работы «Primäraffekt, sekundäre u terziäre Stadien der Lungentuberkulose, auf Grund von histologischen Untersuchungen der Lymphdrüsen der Lungenpforte») // Медицинский альянс. 2017. № 1. С. 36–42. *Chuzhov A.L., Ariehl' B.M.* Tuberkulez kozhi: vzglyad skvoz' prizmu ucheniya K.Eh. Ranke (k 100-letiyu vyhoda raboty «Primäraffekt, sekundäre u terziäre Stadien der Lungentuberkulose, auf Grund von histologischen Untersuchungen der Lymphdrüsen der Lungenpforte») // Medicinskij al'yans. 2017. N 1. S. 36–42.
  22. *Чужов А.Л., Прусакова Н.В.* Эпидемиология туберкулеза кожи в Ленинграде/Санкт-Петербурге за 46 лет наблюдения // VI Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием, 23–25 октября 2017 г., Санкт-Петербург: тезисы докладов / под ред. П.К. Яблонского. СПб., 2017. С. 249–251. *Chuzhov A.L., Prusakova N.V.* Ehpideemiologiya tuberkuleza kozhi v Leningrade/Sankt-Peterburge za 46 let nablyudeniya // VI Kongress Nacional'noj associacii ftiziatrov s mezhdunarodnym uchastiem, 23–25 oktyabrya 2017 g., Sankt-Peterburg: tezisy dokladov / pod red. P.K. Yablonskogo. St. Petersburg, 2017. S. 249–251.

Поступила в редакцию 16.05.2018 г.

### Сведения об авторе:

*Чужов Александр Львович* — фтизиатр, дерматовенеролог, кандидат медицинских наук, заведующий 4-м отделением с дневным стационаром (стационаром на дому) Межрайонного Петроградско-Приморского противотуберкулезного диспансера № 3; 197343, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16, лит. А; e-mail: ptd3@zdrav.spb.ru chuzhov@mail.ru.

УДК 616.01/-099

# Лечение никотиновой зависимости в терапевтической практике (обсуждение клинических рекомендаций)

П.К. Яблонский, О.А. Суховская

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Treatment of nicotine addiction in therapeutic practice (discussion of clinical guidelines)

P. Yablonskiy, O. Sukhovskaya

St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

© П.К. Яблонский, О.А. Суховская, 2018 г.

### Резюме

В статье рассмотрены федеральные клинические рекомендации «Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых», принятые в мае 2018 г. Приводятся данные научных исследований, подтверждающих необходимость вовлечения врачей всех специальностей в оказание медицинской помощи в отказе от потребления табака, эффективность различных лекарственных препаратов для лечения никотиновой зависимости у курящих, беременных женщин и больных с психическими заболеваниями. Рассмотрено влияние отказа от потребления табака на состояние здоровья пациентов с заболеваниями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** лечение никотиновой зависимости, синдром отмены от табака, табакокурение

### Summary

The article discusses federal clinical recommendations «The Syndrome of Tobacco Dependence, the Syndrome of Tobacco Cancer in Adults», adopted in May 2018. The data of scientific research confirming the need to involve doctors of all specialties in the provision of medical care in tobacco cessation, the effectiveness of various drugs for the treatment of nicotine dependence in smokers, pregnant women and patients with mental illness, as well as the impact of quit smoking in patients with respiratory diseases, of cardio-vascular system.

**Keywords:** of nicotine dependence treatment, withdrawal from tobacco, smoking

В 2013 г. в Российской Федерации был принят и вступил в силу Федеральный закон № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и воздействий потребления табака», в соответствии с которым «...лицам, потребляющим табак и обратившимся в медицинские организации, оказывается медицинская помощь, направленная на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака (п. 1). Оказание гражданам медицинской помощи, направ-

ленной на прекращение потребления табака, включая профилактику, диагностику и лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, медицинскими организациями государственной системы здравоохранения, муниципальной системы здравоохранения и частной системы здравоохранения осуществляется в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (п. 2). Медицинская помощь, направленная на прекращение потребления табака,

лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, оказывается на основе стандартов медицинской помощи и в соответствии с порядком оказания медицинской помощи (п. 3). Лечащий врач обязан дать пациенту, обратившемуся за оказанием медицинской помощи в медицинскую организацию, независимо от причины обращения, рекомендации о прекращении потребления табака и предоставить необходимую информацию о медицинской помощи, которая может быть оказана (п. 4)» [1].

Несмотря на вступление закона в силу в 2013 г., до сих пор не были в полной мере реализованы все статьи закона, в частности, п. 3 ст. 15: «Медицинская помощь, направленная на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, оказывается на основе стандартов медицинской помощи и в соответствии с порядком оказания медицинской помощи», хотя следует признать, что правительство и Министерство здравоохранения Российской Федерации разработало ряд нормативных документов, в том числе приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 сентября 2015 г. № 683н «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях»; приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012 г. № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» с изменениями и дополнениями от 23 июня, 30 сентября 2015 г.; приказ Минздрава РФ № 36н от 3 февраля 2015 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» и приказ Минздравсоцразвития России № 261 от 1 апреля 2011 г. «Об организации Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака». Приказы Минздрава РФ № 683н и № 543н определяют порядок оказания медицинской помощи при потреблении табака, лечении табачной зависимости и последствий потребления табака [2, 3]. Ранее, в 2009 г. были организованы Центры здоровья [приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 19 августа 2009 г. № 597н (ред. от 30 сентября 2015 г.)], целью создания которых была реализация комплекса мер, направленных на формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, в том числе и по прекращению табакокурения (ТК) [4, 5].

Однако основная проблема заключается в большой распространенности как в целом табакокурения (ТК), так и никотиновой зависимости (НЗ), при которой курящему человеку трудно отказаться от ТК самостоятельно [6]. Исследования распространенности ТК среди взрослого населения РФ показали,

что, несмотря на положительную динамику и снижение числа курящих по сравнению с 2009 годом, курят 30,9% взрослого населения [7, 8]. Степень НЗ является одним из основных факторов, снижающих эффективность отказа от потребления табака при отсутствии фармакологического лечения [9, 10]. Лечение НЗ позволяет в несколько раз повысить успешность прекращения курения [11–13], особенно при сочетании лекарственной и когнитивно-поведенческой терапии [14]. Именно поэтому важно привлечение врачей всех специальностей для оказания медицинской помощи при отказе от ТК, в том числе для краткого консультирования при отказе от ТК и назначения лечения НЗ, для информирования курящих о возможностях бесплатного телефонного консультирования [14, 15]. Для этого и необходимы клинические рекомендации, которые утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации: «Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых», МКБ-10: F17.2, F17.3 (2018), ID: КР601 [16].

В рекомендациях даются определения, критерии и патогенез синдрома зависимости от табака и синдрома отмены. Представлены следующие разделы: «Диагностика», «Лечение», «Профилактика», «Лечение особых групп пациентов», «Критерии оценки качества медицинской помощи». В разделе «Диагностика» описаны порядок сбора анамнеза и жалобы, характерные для синдрома зависимости (критерии зависимости), синдрома отмены (симптомы, возникающие при прекращении ТК), а также жалобы, характерные для заболеваний органов дыхания, развивающихся при ТК.

Важным моментом этих рекомендаций является распространение их действия не только на табачные изделия, но и на электронные средства доставки никотина (ЭСДН).

ЭСДН появились в мире относительно недавно и не относятся к табачной продукции, поскольку они не содержат табака или в процессе их потребления не происходит горения и/или тления табака. В Федеральном законе от 23 февраля 2013 г. № 15-ФЗ отсутствует прямой запрет на продажу ЭСДН несовершеннолетним, запрет курения (парения) их в общественных (определенных) местах. Исследования воздействия ЭСДН еще продолжаются, в ряде исследований приводятся факты о преимуществе ЭСДН по сравнению с обычными сигаретами в связи с меньшим содержанием в них токсичных веществ [17]. В то же время эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подчеркивают, что применение электронных сигарет (ЭСДН) недостаточно исследовано в отношении безопасности и эффективности для отказа от ТК, а в составе ЭСДН обнаружены пропиленгликоль, формальдегид, тяжелые металлы, нитрозамины. Большинство частиц, вдыхаемых при использовании ЭСДН, размерами

100–200 нанометров, что способствует их более глубокому проникновению в дыхательные пути и развитию воспалительного процесса. В некоторых ЭСДН уровень содержания формальдегида, акролеина и других токсичных веществ сопоставим с концентрациями в табачном дыме [18]. Кроме того, широкое распространение ЭСДН с различными вкусовыми добавками способствует широкому приобщению подростков к потреблению никотина и, соответственно, развитию НЗ [19], а курящие, использующие ЭСДН как средство для отказа от ТК, часто сочетают ЭСДН с табакокурением [20].

Диагностика заболеваний органов дыхания является важным этапом оказания помощи в отказе от ТК, поскольку органы дыхания в первую очередь контактируют с компонентами табачного дыма, который инициирует или провоцирует развитие воспалительных реакций, ухудшает эффективность лечения [21–23]. В литературе много работ, подтверждающих связь ТК с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), раком легкого. Помимо ХОБЛ, показана ассоциация ТК с тяжелым, неконтролируемым течением бронхиальной астмы (БА), с более частой госпитализацией в отделения скорой медицинской помощи [24, 25], худшими результатами лечения пневмонии [26]. В европейском исследовании пожилых курящих и лиц, отказавшихся от курения (7844 пациента из 29 центров), было показано, что выраженность симптомов астмы была выше у курящих больных [27]. При отказе от ТК возможно обострение хронических бронхолегочных заболеваний, требующее лечения [28].

В то же время необходимо отметить, что при отказе от ТК могут встречаться и другие проблемы, в частности, со стороны желудочно-кишечного тракта (возможны запоры), сердечно-сосудистой системы (снижение артериального давления, изменение медиаторов, сигнальных молекул, агрегации тромбоцитов, синтеза фибриногена и т.д.), изменения толерантности к глюкозе, что также необходимо учитывать в первые недели отказа от ТК [29–33].

В разделе методов диагностики рекомендовано определение всем пациентам угарного газа в выдыхаемом воздухе, теста Фагерстрома, теста по оценке мотивации к отказу от ТК и расчет индекса курения (ИК), а пациентам с респираторными симптомами и жалобами — проведение спирометрии и пикфлоуметрии [16]. Действительно, исследования показывают, что измерение угарного газа дополнительно мотивирует курящего к отказу от ТК [34, 35]. Однако надо иметь в виду, что уровень угарного газа не всегда коррелирует с числом выкуриваемых в день сигарет [36], и этот показатель зависит от времени, прошедшего после выкуривания последней сигареты. Ввиду ограниченности времени, отводимого на прием па-

циента врачом-терапевтом, измерение угарного газа и определение теста Фагерстрома, вероятно, следует использовать не во всех ЛПУ, а в кабинетах профилактики, кабинетах помощи в отказе от ТК и центрах здоровья, а врачу, возможно, при назначении лечения НЗ достаточно ориентироваться на число выкуриваемых в день сигарет (более 10) и трудности отказа от ТК при предыдущих попытках отказа от ТК (выраженный синдром отмены: сильное желание курить при отказе от ТК, беспокойство, раздражительность и т.п.). При высоком ИК, скорее всего, следует ожидать высокую степень НЗ и выраженный синдром отмены, которые увеличивают риск срыва и рецидива при самостоятельном отказе. Однако использование фармакологических препаратов даже при высокой степени НЗ нивелирует неблагоприятное влияние высокой степени НЗ на отказ от курения [14, 15].

Несомненным достоинством клинических рекомендаций является признание необходимости сочетания поведенческих методик и лекарственной терапии, а также алгоритм ведения курящего пациента врачом общей практики, врачами терапевтических специальностей. Необходимо отметить, что во многих странах именно семейный врач назначает лечение НЗ (в случае необходимости) и направляет пациента в группы по обучению методам самопомощи в отказе от курения (преодолению сильного желания курить, раздражительности, волнения, замене курительного поведения) или рекомендует индивидуальное телефонное консультирование в течение первого месяца отказа от ТК [12, 37–41]. В то же время в обсуждаемом документе отсутствуют клинические рекомендации для врачей-специалистов — инфекционистов, фтизиатров, хирургов и других, которых необходимо привлекать к краткому консультированию по отказу от курения и которые также могут и должны назначать лечение никотиновой зависимости. По нашему мнению, в обсуждаемые клинические рекомендации необходимо добавить разделы, предназначенные для врачей-специалистов, в которых были бы отражены особенности организации лечения никотиновой зависимости в специализированных лечебных учреждениях.

В клинических рекомендациях приводятся схемы лечения НЗ основными группами лекарственных препаратов, разрешенных к применению в РФ: содержащих никотин и безникотиновых (цитизин и вarenиклин). Эти лекарственные препараты доказали свою эффективность, и главное, чем необходимо руководствоваться врачу при их назначении, — противопоказания. У никотинсодержащих препаратов противопоказания различаются в зависимости от формы выпуска и рекомендаций фирмы-производителя, но при наличии острой сердечно-сосудистой патологии или после недавнего острого сердечно-сосудистого заболева-

ния следует с осторожностью (и под контролем врача) назначать эти лекарственные средства. Аналогичные ограничения есть и у цитизина. Кроме того, он противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (фаза обострения), бронхиальной астме. К противопоказаниям назначения варениклина относится острая почечная недостаточность.

Особую группу представляют беременные и пациенты с психическими заболеваниями. Большинство курящих женщин прекращают курение, узнав о своей беременности, однако примерно четверть из них (по данным исследования в Санкт-Петербурге) продолжают курить (постоянно или эпизодически) из-за выраженного синдрома отмены [42]. Применение у беременных НЗТ увеличивает шансы отказа от ТК, однако есть исследования, свидетельствующие о том, что эффективность НЗТ и плацебо были сопоставимы [43]. Поэтому в первую очередь необходимо рекомендовать беременным поведенческую терапию, проводя углубленное консультирование.

У пациентов с психическими расстройствами или заболеваниями эффективность отказа от ТК, как правило, ниже [44, 45]. Исследование EAGLES [44], в котором исследовалась безопасность и эффективность основных лекарственных препаратов для лечения НЗ (НЗТ, варениклин) показало, что НЗТ и варениклин редко вызывают какие-либо побочные эффекты при их назначении. Частота их возникновения была сопоставима или ниже, чем при плацебо, и составила в непсихиатрической когорте (4028 пациентов): 1,3% — в группе варениклина; 2,5% — НЗТ (трансдермальная система) и 2,4% — в группе плацебо. В психиатрической когорте умеренные и тяжелые нейропсихиатрические побочные явления отмечались в 6,5% случаев при приеме варениклина; 5,2% — НЗТ и 4,9% — плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами лечения были тошнота (варениклин), бессонница, аномальные сны (никотиновый пластырь), головная боль (плацебо). По сравнению с группой, получавшей плацебо, при лечении НЗ были более высокие показатели отказа от ТК: в группе, получавших варениклин (отношение шансов, OR=4,00; 95%ДИ=3,20–5,00 в непсихиатрической когорте и OR=2,50; 95%ДИ=1,90–3,29 у больных с психическими заболеваниями) и никотиновый пластырь (OR=2,30; 95%ДИ=1,83–2,90 и 1,65;

1,24–2,20 соответственно). Таким образом, лечение НЗ значительно увеличивало шансы отказа от курения независимо от наличия психических заболеваний, однако эффективность лечения была ниже в психиатрической когорте [45, 46]. Дальнейшее наблюдение этих пациентов в течение года показало сердечно-сосудистую безопасность лечения НЗ, а также выявило предикторы рецидива ТК: более молодой возраст, расстройства настроения, тревожное расстройство, психические расстройства, прием психотропных препаратов, уровень НЗ и предыдущее применение НЗТ [46]. В заключении авторы исследования отмечают: несмотря на то, что эти характеристики и были связаны с более низкими показателями прекращения приема, они существенно не влияли на эффективность варениклина или НЗТ. Однако, учитывая и другие исследования, показывающие, что наличие тревоги и депрессии способствует срывам и рецидиву ТК [45], целесообразно, чтобы лечение синдрома зависимости и синдрома отмены у этих пациентов проводилось врачом специалистом по лечению зависимости: психиатром-наркологом или врачом-психиатром, психотерапевтом [16].

Кроме того, врач общей практики может рекомендовать и другие фармакологические препараты для купирования симптомов отмены. Как принято во многих зарубежных рекомендациях, лечение считается эффективным и пациент стал некурящим, если период воздержания от ТК был не менее 6 мес [16].

В заключении клинических рекомендаций дается алгоритм ведения курящего пациента, основанный на рекомендациях ВОЗ: короткий совет врача, стратегия 5A (для пациентов, готовых к отказу от ТК) и стратегия 5R (для тех, кто пока не готов назначить день отказа от ТК) [47–49].

Таким образом, сделан важный шаг для оказания медицинской помощи в отказе от ТК курящим пациентам, и врачи терапевтического профиля получили одобренную Минздравом России возможность назначать лекарственные препараты с доказанной эффективностью. Следующий шаг должен быть сделан в направлении вовлечения врачей всех специальностей в оказание помощи в отказе от табакокурения и лечении никотиновой зависимости и/или в информировании пациентов о том, где он может получить такую помощь.

## Список литературы

1. Федеральный закон от 23.02.2013 № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru). Federal'nyj zakon ot 23.02.2013 N 15-FZ «Ob okhrane zdorov'ya grazhdan ot vozdejstviya okruzhayushhego tabachnogo dyma i posledstvij potrebleniya tabaka». [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru).

2. *Ипатов П.В., Поддубская Е.А., Бойцов С.А.* Вопросы здорового образа жизни и профилактики неинфекционных заболеваний в Федеральном законе Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», аналитический обзор и предложения по внесению изменений и дополнений // Профилактическая медицина. 2015. Т. 19, № 5. С. 10–15. *Ipatov P.V., Poddubskaya E.A., Bojtsov S.A.* Voprosy zdorovogo obraza zhizni

- i profilaktiki neinfekcionnyh zabojevanij v Federal'nom zakone Rossijskoj Federacii ot 21 noyabrya 2011 g. № 323-FZ «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii», analiticheskij obzor i predlozheniya po vneseniyu izmenenij i dopolnenij // Profilakticheskaya meditsina. 2015. T. 19, N 5. S. 10–15.
3. *Бойцов С.А., Ипатов П.В., Калинина А.М. и др.* Диспансеризация определенных групп взрослого населения: методические рекомендации. 3-е изд., доп. М., 2015. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420265578>. *Bojtsov S.A., Ipatov P.V., Kalinina A.M. et al.* Dispanserizaciya opredelennyh grupp vzroslogo naseleniya: metodicheskie rekomendacii. 3 izd., dop. Mocsow, 2015. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420265578>.
  4. *Погосова Н.В., Вергазова Э.К., Аушева А.К. и др.* Актуальные результаты работы центров здоровья России // Профилактическая медицина. 2016. Т. 19, № 6. С. 50–58. *Pogosova N.V., Vergazova E.K., Ausheva A.K. i dr.* Aktual'nye rezultaty raboty centrov zdorov'ya Rossii // Profilakticheskaya meditsina. 2016. T. 19, N 6. S. 50–58.
  5. *Погосова Н.В., Вергазова Э.К., Аушева А.К. и др.* Центры здоровья: достигнутые результаты и перспективы (продолжение) // Профилактическая медицина. 2015. Т. 18, № 5. С. 34–42. *Pogosova N.V., Vergazova E.K., Ausheva A.K. i dr.* Centry zdorov'ya: dostignutyje rezultaty i perspektivy (prodolzhenie) // Profilakticheskaya meditsina. 2015. T. 18, N 5. S. 34–42.
  6. *Куликов В.Д., Титова О.Н.* О концептуальных основах порядка лечения табачной зависимости // Здоровье населения и среда обитания. 2015. № 6 (267). С. 7–12. *Kulikov V.D., Titova O.N.* O konceptual'nyh osnovah poryadka lecheniya tabachnoj zavisimosti // Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. 2015. N 6 (267). S. 7–12.
  7. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009 г. 171 с. Global'nyj opros vzroslogo naseleniya o potreblenii tabaka (GATS), Rossijskaya Federaciya, 2009 g. 171 s. URL: [http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru\\_tfi\\_gatsrussian\\_countryreport.pdf](http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf).
  8. *Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О.* Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации: GATS 2009 и GATS 2016 // Наркология. 2017. Т. 16, № 7. С. 8–12. *Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagaj O.O.* Global'nyj opros vzroslogo naseleniya o potreblenii tabaka v Rossijskoj Federacii: GATS 2009 i GATS 2016 // Narkologiya. 2017. T. 16, N 7. S. 8–12.
  9. *Ayala-Bernal D., Probst-Hensch N., Rochat T. et al.* Factors associated with cessation of smoking among Swiss adults between 1991 and 2011: results from the SAPALDIA cohort. *Swiss Med Wkly.* 2017 Oct 17;147:w14502. doi: 10.4414/SMW.2017.14502.
  10. *Myung S.K., Park J.Y.* Efficacy of Pharmacotherapy for Smoking Cessation in Adolescent Smokers: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Nicotine Tob. Res.* 2018 Aug 28. doi: 10.1093/ntr/nty180.
  11. *Underner M., Perriot J., Peiffer G. et al.* Smoking cessation: Pharmacological strategies different from standard treatments // *Rev. Pneumol. Clin.* 2018. May 14. pii: S0761-8417(18)30100-7. doi: 10.1016/j.pneumo.2018.04.008.
  12. *Corvalán B.M., Véjar M., Bambs S.C. et al.* Clinical Practice Guidelines for Smoking Cessation // *Rev. Med. Chil.* 2017. Vol. 145 (11). P. 1471–1479. doi: 10.4067/s0034-98872017001101471.
  13. *Abdul-Kader J., Airagnes G., D'almeida S. et al.* Interventions for smoking cessation in 2018 // *Rev. Pneumol. Clin.* 2018. Apr. 9. pii: S0761-8417(18)30046-4. doi: 10.1016/j.pneumo.2018.03.004.
  14. *Суховская О.А.* Помощь при отказе от курения // *Доктор.Ру.* 2010. № 6 (57). С. 41–44. *Sukhovskaya O.A.* Pomoshch' pri otkaze ot kureniya // *Doktor.Ru.* 2010. N 6 (57). S. 41–44.
  15. *Яблонский П.К., Суховская О.А., Смирнова М.А.* Возможности оказания консультативной телефонной помощи при отказе от табакокурения в Российской Федерации // *Медицинский альянс.* 2013. № 2. С. 63–68. *Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A.* Vozmozhnosti okazaniya konsultativnoj telefonnoj pomoshchi pri otkaze ot tabakokureniya v Rossijskoj Federacii // *Meditsinskiy al'yans.* 2013. N 2. S. 63–68.
  16. Клинические рекомендации. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых / Минздрав России. М., 2018. *Klinicheskie rekomendacii. Sindrom zavisimosti ot tabaka, sindrom otmeny tabaka u vzroslyh.* [http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/907#doc\\_2](http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/907#doc_2). М., 2018.
  17. *Goniewicz M.L.* Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes // *Tob. Control.* 2014. Vol. 23. P. 133–139.
  18. Electronic nicotine delivery systems. doi: [http://apps.who.int/gb/ctc/PDF/cop6/FCTC\\_COP6\\_10-en.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/ctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10-en.pdf?ua=1).
  19. *Fulton E., Gokal K., Griffiths S., Wild S.* More than half of adolescent E-Cigarette users had never smoked a cigarette: findings from a study of school children in the UK // *Public Health.* 2018. Vol. 161. P. 33–35. doi: 10.1016/j.puhe.2018.04.014.
  20. *Robertson L., Hoek J., Blank M.L. et al.* Dual use of electronic nicotine delivery systems (ENDS) and smoked tobacco: a qualitative analysis // *Tob. Control.* 2018. Feb 1. pii: tobaccocontrol-2017-054070. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-054070.
  21. *Bhat T.A., Kalathil S.G., Bogner P.N. et al.* Secondhand Smoke Induces Inflammation and Impairs Immunity to Respiratory Infections // *J. Immunol.* 2018. Vol. 200, N 8. P. 2927–2940. doi: 10.4049/jimmunol.1701417.
  22. *Sealock T., Sharma S.* Smoking Cessation. *Source Stat. Pearls Treasure Island (FL)* // *Stat. Pearls Publishing.* 2018. Jan 19, Vol. 2018. PMID: 29494049.
  23. *Garcia T., Andrade S.A.D.S., Biral A.T. et al.* Evaluation of smoking cessation treatment initiated during hospitalization in patients with heart disease or respiratory disease // *J. Bras. Pneumol.* 2018. Vol. 44, N. 1. P. 42–48. doi: 10.1590/S1806-37562017000000026.
  24. *Khokhawalla S.A., Rosenthal S.R., Pearlman D.N., Triche E.W.* Cigarette smoking and emergency care utilization among asthmatic adults in the 2011 Asthma Call-back Survey // *J. Asthma.* 2015. Vol. 52, N 7. P. 732–739.
  25. *Kauppi P., Kupiainen H., Lindqvist A. et al.* Long-term smoking increases the need for acute care among asthma patients: a case control study // *BMC Pulm. Med.* 2014. Vol. 14. P. 119.
  26. *Torres A., Blasi F., Dartois N., Akova M.* Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease // *Thorax.* 2015. Vol. 70, N 10. P. 984–989. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206780.
  27. *Jarvis D., Newson R., Janson C. et al.* Prevalence of asthma-like symptoms with ageing // *Thorax.* 2018. Vol. 73, N 1. P. 37–48. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209596.
  28. *Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. и др.* Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака. Методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации № 2002/154. М., 2003. 46 с. *Chuchalin A.G., Sakharova G.M., Antonov N.S. i dr.* Kompleksnoe lechenie tabachnoj zavisimosti i profilaktika hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih, vyzvannoj kureniem tabaka: metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii N 2002/154. Moscow, 2003. 46 s.
  29. *Begon J., Juillerat P., Cornuz J., Clair C.* Smoking and digestive tract: a complex relationship. Part 2: Intestinal microbiota and cigarette smoking // *Rev. Med. Suisse.* 2015. Vol. 11, N 478. P. 1304–1306.

30. *Stein J.H., Asthana A., Smith S.S. et al.* Smoking cessation and the risk of diabetes mellitus and impaired fasting glucose: three-year outcomes after a quit attempt // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 6. P. e98278. doi: 10.1371/journal.pone.0098278.
31. *Su J., Qin Y., Shen C., Gao Y. et al.* Association between smoking/smoking cessation and glycemic control in male patients with type 2 diabetes // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2017. Vol. 38, N 11. P. 1454–1459. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.11.003.
32. *Won W.Y., Lee C.U., Chae J.H. et al.* Changes of plasma adiponectin levels after smoking cessation // *Psychiatry Investig*. 2014. Vol. 11, N 2. P. 173–178. doi: 10.4306/pi.2014.11.2.173.
33. *Van der Plas A., Pouly S., de La Bourdonnaye G. et al.* Influence of smoking and smoking cessation on levels of urinary 11-dehydrothromboxane B2 // *Toxicol. Rep*. 2018. Vol. 19, N 5. P. 561–567. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.04.005
34. *Chen C.C., Chang C.H., Tsai Y.C. et al.* Utilizing exhaled carbon monoxide measurement with self-declared smoking cessation: enhancing abstinence effectiveness in Taiwanese outpatients // *Clin. Respir. J*. 2015. Vol. 9, N 1. P. 7–13. doi: 10.1111/crj.12096.
35. *Huang W.H., Hsu H.Y., Chang B.C., Chang F.C.* Factors Correlated with Success Rate of Outpatient Smoking Cessation Services in Taiwan // *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2018. Vol. 15, N 6. pii: E1218. doi: 10.3390/ijerph15061218.
36. *Суховская О.А., Обуховская А.С., Куликов Н.В.* Содержание угарного газа в выдыхаемом воздухе как индикатор табакокурения подростков // Академический журнал Западной Сибири. 2009. № 6. С. 46. *Sukhovskaya O.A., Obukhovskaya A.S., Kulikov N.V.* Soderzhanie ugarnogo gaza v vydyhaemom vozduhe kak indikator tabakokureniya podrostkov // *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2009. N 6. S. 46.
37. *Chun E.M.* Smoking Cessation Strategies Targeting Specific Populations // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2018. Mar 7. doi: 10.4046/trd.2017.0101. diction. 2018. Feb. 11. doi: 10.1111/add.14093.
38. *Anraad C., Cheung K.L., Hiligsmann M. et al.* Assessment of cost-effective changes to the current and potential provision of smoking cessation services: an analysis based on the EQUIPT-MOD // *Addiction*. 2018. Feb. 11. doi: 10.1111/add.14093.
39. *Martínez C., Castellano Y., Andrés A. et al.* Factors associated with implementation of the 5A's smoking cessation model // *Tob. Induc. Dis*. 2017. Vol. 15. P. 41. doi: 10.1186/s12971-017-0146-7.
40. *Monteiro Mantovani V., Rodríguez Acelas A.L., Klockner Boaz S. et al.* Evaluation of Patients in a Smoking Cessation Support Group Using the Nursing Outcomes Classification // *Int. J. Nurs. Knowl*. 2018. May 30. doi: 10.1111/2047-3095.12213.
41. *Смирнова М.А.* Эффективность отказа от табакокурения больных хронической обструктивной болезнью легких и туберкулезом легких при индивидуальном телефонном консультировании // Тюменский медицинский журнал. 2017. Т. 19, № 3. С. 40–44. *Smirnova M.A.* Effektivnost' otказа ot tabakokureniya bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'yu legkih i tuberkulezom legkih pri individual'nom telefonnom konsul'tirovanii // *Tyumenskij meditsinskij zhurnal*. 2017. T. 19, N 3. S. 40–44.
42. *Яблонский П.К., Суховская О.А.* Влияние табакокурения на исходы и осложнения после операций коронарного шунтирования // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 1. С. 66–71. *Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A.* Vliyanie tabakokureniya na iskhody i oslozhneniya posle operacij koronarnogo shuntirovaniya // *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018. T. 23, N 1. S. 66–71.
43. *Суховская О.А., Лаврова О.В., Шаповалова Е.А. и др.* Социальные аспекты табакокурения женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. LX, № 2. С. 115–120. *Sukhovskaya O.A., Lavrova O.V., Shapovalova E.A. i dr.* Social'nye aspekty tabakokureniya zhenshchin // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2011. T. LX, N 2. S. 115–120.
44. *Coleman T., Chamberlain C., Davey M.A. et al.* Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015. Vol. 12. P. CD010078. doi: 10.1002/14651858.CD010078.pub2.
45. *Anthenelli R.M., Benowitz N.L., West R. et al.* Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial // *Lancet*. 2016. Vol. 387 (10037). P. 2507–2520. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
46. *Aldi G.A., Bertoli G., Ferraro F. et al.* Effectiveness of pharmacological or psychological interventions for smoking cessation in smokers with major depression or depressive symptoms: A systematic review of the literature // *Subst. Abus*. 2018. Vol. 13. P. 1–18. doi: 10.1080/08897077.2018.1439802.
47. *Alosaimi F.D., Abalhasan M., Alhaddad B. et al.* Gender differences and risk factors for smoking among patients with various psychiatric disorders in Saudi Arabia: a cross-sectional study // *Int. J. Men. Health Syst*. 2018. Vol. 12. P. 21. doi: 10.1186/s13033-018-0201-7.
48. *Davoudi M., Omid A., Sehat M., Sepehrmanesh Z.* The Effects of Acceptance and Commitment Therapy on Man Smokers' Comorbid Depression and Anxiety Symptoms and Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial // *Addict Health*. 2017. Vol. 9, N 3. P. 129–138.
49. *West R., Evins A.E., Benowitz N.L. et al.* Factors associated with the efficacy of smoking cessation treatments and predictors of smoking abstinence in EAGLES // *Addiction*. 2018. Mar. 6. doi: 10.1111/add.14208.
50. *Stead L.F., Buitrago D., Preciado N. et al.* Physician advice for smoking cessation (Review) // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. Issue 5. P. 75. URL: <http://www.cochranelibrary.com>.
51. *Lai D.T., Cahill K., Qin Y., Tang J.L.* Motivational interviewing for smoking cessation (Review) // *The Cochrane Library*. 2011. Issue 10. URL: <http://www.thecochranelibrary.com>. 40 p.

Поступила в редакцию 15.06.2018 г.

### Сведения об авторах:

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 19106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: [glhirurg2@mail.ru](mailto:glhirurg2@mail.ru);

*Суховская Ольга Анатольевна* — доктор биологических наук, руководитель Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: [ktc01@mail.ru](mailto:ktc01@mail.ru).

НОЯБРЬ 2018  
12 13 14 15 16 17 18

*Санкт-Петербург*



**VII КОНГРЕСС**  
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ ФТИЗИАТРОВ



## VII конгресс Национальной ассоциации фтизиатров

## VII congress of National Association of Phthisiatricians

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

**15–17 ноября 2018 года в Санкт-Петербурге пройдет VII конгресс «Национальной Ассоциации Фтизиатров» – ежегодное научно-практическое мероприятие Ассоциации.**

**Место проведения:** Санкт-Петербург, гостиница «Crowne Plaza St. Petersburg Airport» (ул. Стартовая, д. 6-А).

**Тема Конгресса:** «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы».

В рамках научной программы Конгресса будут обсуждаться междисциплинарные подходы во фтизиатрии и современные технологии организации противотуберкулезной помощи, диагностики и лечения туберкулеза. В том числе будут рассмотрены вопросы:

- эпидемиологии, профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза;
- лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией;
- фундаментальных основ патогенеза туберкулеза и биологических характеристик его возбудителей;
- интеграция фтизиатрии и пульмонологии;
- современные принципы ведения МЛУ/ШЛУ туберкулеза;
- инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях;
- новых технологий в диагностике и лечении хронических инфекционных поражений скелета, в том числе костно-суставного туберкулеза;
- до- и последипломного образования фтизиатров в свете реформы образования в РФ.

Пройти предварительную регистрацию, а также получить дополнительную информацию о составе научного комитета, научной программе, требованиям к докладам и тезисам Вы можете на сайте: [www.nasph.ru](http://www.nasph.ru).

Прием тезисов докладов осуществляется до 08 октября 2018 года по электронной почте [nasph@mail.ru](mailto:nasph@mail.ru)

От имени совета Ассоциации и организационного комитета приглашаю Вас принять участие в VII Конгрессе Национальной Ассоциации Фтизиатров.

С уважением,  
Президент Национальной Ассоциации Фтизиатров,  
Директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России  
д. м. н., профессор

П.К. Яблонский