

ISSN 2307-6348

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание научных степеней доктора и кандидата наук.



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

Том 7, № 4, 2019

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., чл.-кор. НАНБ (Национальной академии Белоруссии) (Белоруссия); В.В. Данцев, д. м. н. (Санкт-Петербург);

И.Ф. Довгальюк, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); З.М. Загдын, к. м. н. (Санкт-Петербург); Э.К. Зильбер, д. м. н. (Санкт-Петербург);

А.О. Карелин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); С. Константиною, д. м. н., проф. (Румыния); 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. Скрыгина, 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);

М.И. Воевода, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск); 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. Шурупий, 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; e-mail: 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 30.12.2019. Формат 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 14. Тираж 3000 экз. № заказа 20020139

Отпечатано в типографии ООО «Типография Лесник». 197183, г. Санкт-Петербург, ул. Сабировская, 37, лит. Д, офис 206

Статьи для публикации в журнале направлять
на электронный адрес: medalliance@inbox.ru

© Национальная ассоциация фтизиатров, 2019

ISSN 2307-6348

The Journal is recommended for publication of scientific results of PhD research for degree of doctor and candidate of sciences.



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

MEDICAL ALLIANCE

Volume 7, N 4, 2019

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); M.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, corresponding member of Belarus Academy (Belarus); V.V. Dantsev, DMedSci (St. Petersburg);

I.F. Dovgaluk, DMedSci, professor (St. Petersburg); Z.M. Zagdyn, PhD (St. Petersburg); E.K. Zilber, DMedSci (St. Petersburg);

A.O. Karelin, DMedSci, professor (St. Petersburg); S. Constantinoi, DMedSci, professor (Romania); 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); M.I. Voevoda, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk);

A.M. Dygai, DMedSci, MD, 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 30.12.2019. Format 60×90¹/₈. Offset printing. Paper coated. Pr. list 14. 3000 copies. N 20020139

Journal published by ООО «Типография Lesnik». 197183, Saint-Petersburg, Sabirovskaya ul., 37/D, 206

Уважаемые коллеги!

С наступающим Новым годом и Рождеством!

2019 год был годом дальнейшего повышения рейтинга журнала как по двухлетнему (1,476), так и пятилетнему (1,151) импакт-фактору, заняв по этим показателям 13-е место среди 544 медицинских журналов в РИНЦ. Необходимо отметить, что пятилетний коэффициент самоцитирования в статьях журнала составил только 12,9%.

В 2019 году наш журнал опубликовал 53 статьи, и, что особенно ценно для нас, среди авторов много новых имен. Так, в 2018 году у нас появились 96 новых авторов, и мы уверены, что статистика 2019 года будет не хуже, поскольку интерес к журналу постоянно повышается, и с каждым годом возрастает число просмотров и загрузок статей журнала.

В 2019 году были опубликованы статьи во всех рубриках журнала — по фтизиатрии, пульмонологии, хирургии, травматологии и ортопедии, инфекционным болезням, кардиологии, рентгенологии, общественному здоровью и здравоохранению. Не менее половины научных работ были выполнены коллективами авторов, включающими специалистов нескольких профилей, и посвящены исследованиям в пограничных областях медицины. Например, хирургии и онкологии, хирургии и фтизиатрии, пульмонологии и организации здравоохранения, рентгенологии и онкологии и т.п. И это, на наш взгляд, очень важно для обмена опытом специалистов, обучения молодых исследователей и в полной мере соответствует названию журнала — «Медицинский альянс».

В этом номере журнала вы также найдете статьи по различным разделам медицины. Открывают номер статьи о ВИЧ-инфекции: «Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России», «Первый опыт сочетанного применения бедаквилина и тиюреидоиминометилпиридиния перхлората у больных с ВИЧ-инфекцией» и об особенностях цитопений при этом заболевании. Традиционно в нашем журнале публикуются статьи, посвященные диагностике туберкулеза («Опыт применения иммунодиагностики туберкулеза в очагах инфекции в организованных воинских коллективах»), особенностям применения функциональных методов исследования, в том числе у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких («Осцилляционная механика аппарата вентиляции в раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких»), результатам лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, особенностям хирургического лечения больных туберкулезным кокситом. Впервые будут опубликованы результаты лечения никотиновой зависимости у больных туберкулезом.

В разделе «Пульмонология» в этом номере читатели смогут познакомиться с редко встречающейся патологией — нейропатией малых волокон у больных с саркоидозом легких, а также проблемой определения твердых пылевых частиц при бронхолегочной патологии. Организаторам здравоохранения будет интересен анализ показателей работы коечного фонда по профилю «пульмонология» в Северо-Западном федеральном округе за 2015–2018 годы. Представлены алгоритмы диагностики непереносимости стоматологических конструкционных материалов, которые, на наш взгляд, будут интересны не только стоматологам, но и травматологам-ортопедам.

Дорогие коллеги! Поздравляем вас с Новым 2020 годом! Желаем дальнейших творческих успехов, здоровья и реализации ваших самых амбициозных планов на благо нашей страны и во имя здоровья пациентов!



С уважением,
главный редактор журнала «Медицинский альянс»,
Президент Национальной ассоциации фтизиатров,
директор ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России,
д-р мед. наук, профессор П.К. Яблонский

Содержание

Фтизиатрия, пульмонология, инфекционные болезни

- 6** *О.Б. Нечаева*
Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России
- 17** *Д.В. Барышникова, Л.В. Пузырева, А.В. Мордык*
Особенности цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией
- 22** *М.В. Павлова, Е.С. Ершова, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, А.А. Старшинова, А.И. Анисимова, П.К. Яблонский*
Первый опыт сочетанного применения бедаквилина и тиюреидоиминометилпиридиния перхлората у больных с ВИЧ-инфекцией
- 30** *О.С. Володич, Л.Д. Кирюхина, Н.В. Денисова, Н.Г. Нефедова, А.О. Аветисян, Г.Г. Кудряшов, Л.И. Арчакова, П.К. Яблонский*
Осцилляторная механика аппарата вентиляции в раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких
- 39** *В.В. Данцев, Р.Д. Мучаидзе, В.Г. Карпущенко, П.В. Куликов, Г.С. Баласанянц, Ю.Н. Шитов*
Опыт применения иммунодиагностики туберкулеза в очагах инфекции в организованных воинских коллективах
- 46** *О.В. Лушина, М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева*
Ближайшие и отдаленные результаты лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (клиническое наблюдение)
- 54** *М.А. Смирнова, Е.В. Истомина, О.А. Суховская, П.К. Яблонский*
Первые результаты лечения никотиновой зависимости варениклином у больных туберкулезом

- 61** *Н.Ю. Басанцова, Ю.С. Зинченко, В.А. Шапкина, А.А. Старшинова, П.К. Яблонский*
Клинические проявления нейропатии малых волокон у больных с саркоидозом легких
- 69** *Л.А. Сопрун, И.М. Акулин, М.В. Лукашенко, Л.П. Чурилов, А.А. Старшинова, П.К. Яблонский*
Твердые пылевые частицы и проблема их определения при бронхолегочной патологии (обзор литературы)
- 77** *О.Н. Титова, В.Д. Куликов*
Динамика основных показателей работы коечного фонда по профилю «пульмонология» в Северо-Западном федеральном округе за 2015–2018 годы

Хирургия, ортопедия, травматология

- 86** *М.С. Сердобинцев, А.И. Бердес, А.Ю. Черкасов, Д.Г. Наумов, Е.Г. Соколович, П.К. Яблонский*
Эффективность применения цементных носителей антибактериальных препаратов в этапном хирургическом лечении больных туберкулезным кокситом

Стоматология

- 93** *Е.С. Михайлова*
Алгоритмы диагностики непереносимости стоматологических конструкционных материалов

Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины

- 106** *О.А. Суховская*
Коронавирус 2019-нCoV (краткое сообщение)
- 109** *А.А. Вишневский, М.С. Сердобинцев*
К 60-летию со дня рождения Александра Юрьевича Мушкина

Content

Phthiology, pulmonology, infectious diseases

- 6** *O. Nechaeva*
Impact of HIV infection epidemic in Russia
- 17** *D. Baryshnikova, L. Puzyreva, A. Mordyk*
Features of cytopenia in patients with HIV infection
- 22** *M. Pavlova, E. Ershova, N. Sapozhnikova, I. Chernokhaeva, A. Starshinova, A. Anisimova, P. Yablonskiy*
The first experience of bedaquiline and thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate combination in patients with HIV infection
- 30** *O. Volodich, L. Kiryukhina, N. Denisova, N. Nefedova, A. Avetisyan, G. Kudryashov, L. Archakova, P. Yablonskiy*
The impulse oscillometry technique in patients with pulmonary tuberculosis in pre- and post-operative surgical treatment
- 39** *V. Dantsev, R. Muchaidze, V. Karpuschenko, P. Kulikov, G. Balasanyants, J. Shitov*
Experience of the tuberculosis immunodiagnostics application in the infection focuses among organized military teams
- 46** *O. Lushina, M. Pavlova, L. Archakova, N. Sapozhnikova, I. Chernokhaeva*
Immediate and long-term treatment results of pulmonary tuberculosis with multidrug resistance of the pathogen (clinical case)
- 54** *M. Smirnova, E. Istomina, O. Sukhovskaya, P. Yablonskiy*
The first results nicotine dependence treatment by varenicline in patients with tuberculosis
- 61** *N. Basantsova, U. Zinchenko, V. Shapkina, A. Starshinova, P. Yablonskiy*
Clinical manifestations of small fiber neuropathy in patients with pulmonary sarcoidosis

- 69** *L. Soprun, I. Akulin, M. Lukashenko, L. Churilov, A. Starshinova, P. Yablonskiy*
Solid dust particles and the determination problem in bronchopulmonary pathology (review)
- 77** *O. Titova, V. Kulikov*
Main indicators dynamics of the hospital beds at the pulmonology profile in the North-Western federal district for 2015–2018

Surgery, orthopedics, traumatology

- 86** *M. Serdobintsev, A. Berdes, A. Cherkasov, D. Naumov, E. Sokolovich, P. Yablonskiy*
Efficacy of antibiotic-impregnated cement spacers in the staged surgical treatment of patients with tuberculous coxitis

Stomatology

- 93** *E. Mikhailova*
Algorithms for diagnosis of intolerance to dental construction materials

Public health and healthcare, history of medicine

- 106** *O.A. Sukhovskaya*
Coronavirus 2019-nCoV (short message)
- 109** *A. Vishnevskij, M. Serdobintsev*
To the 60th anniversary of Alexander Yuryevich Mushkin

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России

О.Б. Нечаева

Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва
Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента России, Москва

Impact of HIV infection epidemic in Russia

O. Nechaeva

Central Research Institute for Public Health Organization and Informatics, Moscow
Central State Medical Academy of the Administrative of Russia, Moscow

© О.Б. Нечаева, 2019 г.

Резюме

Цель работы: оценить эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции как одному из социально значимых инфекционных заболеваний, представляющих биологическую угрозу населению России. **Материалы исследования.** Изучены данные форм федерального государственного статистического наблюдения №№ 4, 8, 33 и 61. Численность умерших представлена по данным Росстата. **Методы исследования:** эпидемиологический, статистический метод, экспертная оценка, контент-анализ источников литературы и нормативных актов. **Результаты.** В России наступила стабилизация эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции. Последние три года впервые регистрируется примерно одинаковое число инфицированных ВИЧ (2016 г. — 86 855 чел.; 2017 г. — 85 802 чел.; 2018 г. — 85 995 чел.). Средний темп роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 10 лет (с 2006 по 2015 г.) составлял 9,8%. За счет стабилизации заболеваемости ВИЧ-инфекцией контингенты центров СПИДа в последние годы также стали увеличиваться медленнее. Показатель распространенности инфицированных ВИЧ на конец 2018 г. вырос всего на 1,2% по сравнению с 2017 г. (435,3 против 430,2 на 100 тыс. населения). Средний темп роста распространенности ВИЧ-инфекции за 10 лет (с 2006 по 2015 г.) составлял 9,4%. Значительно снизились темпы роста смертности от ВИЧ-инфекции. Если средний темп роста смертности за 10 лет (с 2006 по 2015 г.) составлял 26,6%, то за последние три года (с 2016 по

2018 г.) — 10,0%, а в 2018 г. по сравнению с 2017 г. — только 2,2%. В 2018 г. впервые сократилось число больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ, которые умерли от разных причин (2016 г. — 8217 чел., 34,0% к умершим от разных причин инфицированным ВИЧ; 2017 г. — 8439 чел., 31,3%; 2018 г. — 8022 чел., 26,5%). Увеличивается средний возраст лиц, у которых впервые выявлены антитела к ВИЧ, и умерших от ВИЧ-инфекции. В возрасте 15–34 года реже заболевают (2016 г. — 47,2%; 2017 г. — 43,7%; 2018 г. — 39,6%) и умирают (2016 г. — 35,0%; 2017 г. — 30,8%; 2018 г. — 26,9%) по отношению ко всем впервые зарегистрированным лицам и умершим от ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, эпидемическая ситуация, эпидемиологические показатели, заболеваемость, распространенность, смертность

Summary

Objective: to assess the HIV epidemic as one of the social significant infectious diseases, which is representing biological threat to the population of Russia. **Materials.** The data of the forms of Rosstat Nos. 4, 8, 33, 61 were studied. The number of the deaths is presented according to the Rosstat. **Methods:** epidemiological, statistical, expert assessment, content analysis of literary sources and regulations. **Results.** In Russia, the HIV epidemic has stabilized. Over the past three years, approximately the same number of people infected with HIV has been registered for

the first time (2016 — 86 855 people; 2017 — 85 802 people; 2018 — 85 995 people). The average growth rate of the incidence of HIV infection over 10 years (2006–2015) accounted for 9,8%. Due to the stabilization of the incidence of HIV infection, the contingents of AIDS centers have also begun to grow more slowly in recent years. The prevalence rate of HIV-infected people at the end of 2018 grew by only 1,2% compared to 2017 (435,3 versus 430,2 per 100 000 of the population). The average growth rate of HIV prevalence over 10 years (2006–2015) accounted for 9,4%. The growth rate of mortality from HIV infection significantly decreased. If the average growth rate of mortality for 10 years (2006–2015) amounted to 26,6%, then over the past three years (2016–2018) — 10,0%, and in 2018 compared to 2017 — only 2,2%. The

number of HIV-infected tuberculosis patients, who died from various causes, decreased for the first time in 2018 (2016 — 8217 people, 34,0% of those who died from various causes of HIV infection; 2017 — 8439 people, 31,3%; 2018 — 8022 people, 26,5%). The average age of people, who have first identified antibodies to HIV and who have died from HIV infection, is growing. At the age of 15–34, they fall ill less often (2016 — 47,2%; 2017 — 43,7%; 2018 — 39,6%) and die (2016 — 35,0%; 2017 — 30,8%; 2018 — 26,9%) in relation to all newly registered persons and those who died from HIV infection.

Key words: HIV infection, tuberculosis, epidemic situation, epidemiological rates, incidence, prevalence, mortality

Введение

Среди угроз и вызовов национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан назван достаточно высокий уровень распространенности ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С (ВГВ и ВГС), туберкулеза (ТБ) [1, 2]. Обеспечение биологической безопасности предусматривает, в том числе, профилактику и лечение инфекционных заболеваний, включая такие, распространение которых представляет биологическую угрозу населению (ТБ, ВИЧ-инфекция, ВГВ и ВГС). Для оценки состояния национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан включены показатели смертности от ТБ и ВИЧ-инфекции (на 100 тыс. человек). ТБ, ВИЧ-инфекция, ВГВ и ВГС отнесены к социально значимым заболеваниям и заболеваниям, представляющим опасность для окружающих [3].

При разработке национального проекта в сфере здравоохранения надо исходить из того, что в 2024 г. необходимо обеспечить снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста [4]. На показатель смертности населения в трудоспособном возрасте существенное влияние оказывают: ВИЧ-инфекция, ТБ, ВГВ и ВГС, сочетание этих социально значимых заболеваний [5]. При этом в России наступила стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу с тенденцией к ее улучшению, о чем свидетельствует динамика основных показателей по ТБ [6].

Утверждена государственная программа России «Развитие здравоохранения» [7], в которой утверждены мероприятия «Профилактика ВИЧ, вирусных гепатитов В и С», «Совершенствование методов борьбы с вертикальной передачей ВИЧ-инфекции от матери к плоду», «Совершенствование оказания медицинской

помощи лицам, инфицированным вирусом иммунодефицита человека, гепатитами В и С» и «Совершенствование системы оказания медицинской помощи больным туберкулезом».

В ведомственной целевой программе «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» [8] утверждены целевые показатели выполнения программы по цели 1 (улучшение эпидемиологической обстановки по туберкулезу и снижению к 2025 году заболеваемости туберкулезом) и цели 2 (обеспечение доступности медицинской помощи лицам, зараженным вирусом иммунодефицита человека, и увеличение доли лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, получающих антиретровирусную терапию, от общего числа лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека и состоящих под диспансерным наблюдением). При этом в целевых индикаторах по туберкулезу есть эпидемиологические показатели (заболеваемость, смертность), которых необходимо достигнуть, а в целевых индикаторах по ВИЧ-инфекции — только качественные показатели работы системы здравоохранения, как и было утверждено в плане мероприятий по реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции [9].

В соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и плановый период 2020 и 2021 годов [10, 11] в базовую программу ОМС не включены заболевания, вызванные ВИЧ, и ТБ. Они финансируются бюджетами разных уровней.

По данным Роспотребнадзора [12] экономический ущерб от болезни, вызванной ВИЧ, и бессимптомного инфекционного статуса, вызванного ВИЧ (впервые выявленные и летальные случаи), составил в 2018 г. 10 008,1 млн руб.

Цель работы

Оценить эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции как одному из социально значимых инфекционных заболеваний, представляющих биологическую угрозу населению России.

Материалы и методы исследования

Изучены данные форм федерального государственного статистического наблюдения (ФГСН): № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» (до 2015 г. включительно) / «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека» (с 2016 г.), № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом». Численность умерших представлена по данным Росстата. Методы исследования: эпидемиологический, статистический метод, экспертная оценка, контент-анализ источников литературы и нормативных актов.

Трудно разделить причины смерти, так как примерно 40% больных ВИЧ-инфекцией и при сочетании ТБ и ВИЧ-инфекции (ВИЧ-ТБ) имеют одновременно еще и ВГВ и/или ВГС. В случае смерти больного причиной смерти регистрируется, как правило, ВИЧ-инфекция, а не ТБ или ВГ.

В форме ФГСН № 61 «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека», утвержденной приказом Росстата от 30.12.2015 № 672, которая введена в действие с годовых отчетов за 2016 г., не отвечает современным требованиям по регистрации ВИЧ-инфекции и не дает возможностей для планирования мероприятий по профилактике, диагностике и лечению инфицированных ВИЧ. Код Z21 (бессимптомный инфекционный статус) в данной форме указан в разделе «Кроме того». В клинических рекомендациях «ВИЧ-инфекция у взрослых» [13] вместо кода Z21 рекомендуется использование кода B23.

Мониторинг ВИЧ-инфекции осуществляется по-разному Минздравом России и Роспотребнадзором. Для Минздрава России и соответственно для Росстата значение имеет форма ФГСН № 61, для Роспотребнадзора — форма ФГСН № 4, основанная на лабораторной диагностике антител (АТ) к ВИЧ. Показатели очень существенно различаются. Для расчета показателей по России (Росстат) имеет значение форма ФГСН № 61.

Результаты и их обсуждение

Показатель «Заболеваемость ВИЧ-инфекцией» в значительной степени зависит от обследований населения на антитела (АТ) к ВИЧ. В России ежегодно растет доля населения, обследованного на АТ к ВИЧ и в настоящее время данный показатель (26–27%)

самый высокий в мире. В других странах обследуют преимущественно только группы риска (наркоманы; мужчины, живущие с мужчинами; проститутки), а Россия — единственная страна в мире, где есть профилактические осмотры на наличие АТ к ВИЧ (при диспансеризации населения, при поступлении в стационар, при устройстве на работу и поступлении учебу).

По данным Роспотребнадзора [12] более половины больных, впервые выявленных в 2018 г., заразились при гетеросексуальных контактах (57,5%), доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 39,0%.

Среди обследованных на АТ к ВИЧ почти половина не относится к группам риска по ВИЧ-инфекции. Такие обследования очень важны, так как ВИЧ-инфекция из групп риска вышла в общее население. Выявляемость АТ к ВИЧ в иммуноблоте (ИБ) среди обследованных не из групп риска высокая (0,2%) и обосновывает обследование населения, которое по формальным признакам к группам риска по ВИЧ-инфекции не относится.

На рис. 1 представлены основные показатели по ВИЧ-инфекции в России за 2010–2018 гг.

Последние три года впервые регистрируется примерно одинаковое число инфицированных ВИЧ (2016 г. — 86 855 чел.; 2017 г. — 85 802 чел.; 2018 г. — 85 995 чел.). Средний темп роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 10 лет (с 2006 по 2015 г.) составлял 9,8%.

За счет стабилизации заболеваемости ВИЧ-инфекцией контингенты центров СПИДа в последние годы также стали расти медленнее. Показатель распространенности инфицированных ВИЧ на конец 2018 г. вырос всего на 1,2% по сравнению с 2017 г. (435,3 против 430,2 на 100 тыс. населения). Средний темп роста распространенности ВИЧ-инфекцией за 10 лет (с 2006 по 2015 г.) составлял 9,4%.

Накопление контингентов пациентов с ВИЧ-инфекцией связано с достаточно низкой летальностью пациентов, состоящих на учете в Центрах СПИДа. В 2018 г. общая летальность составила 4,3%. Показатель летальности колеблется от 2,4% (Центральный ФО) до 5,6% (Сибирский ФО).

Живут с ВИЧ (B20-B24 + Z21) в 2018 г. — 896 075 чел. (впервые цифры в форме ФГСН № 61 представлены по данным регистра инфицированных ВИЧ). Состояли на учете пациентов, инфицированных ВИЧ, в течение 2018 г. — 712 518 чел., на конец 2018 г. — 638 942 чел.

Получали антиретровирусную терапию (АРВТ) (форма ФГСН № 61): 2005 г. — 7015 чел., 2010 г. — 72 531 чел., 2015 г. — 216 981 чел., 2017 г. — 319 613 чел., 2018 г. — 401 815 чел. То есть за последние годы доступность АРВТ значительно выросла. Доля лиц, инфицированных ВИЧ, получавших АРВТ в 2018 г.: 65,9% по отношению к состоящим на учете на конец года пациентам

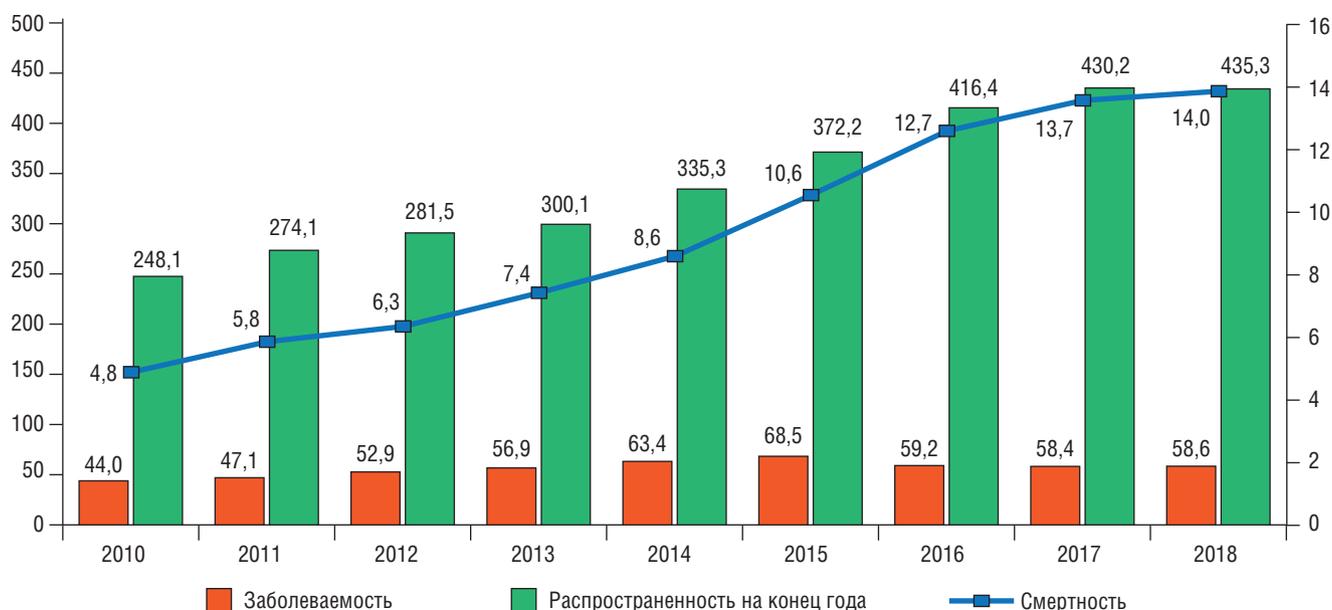


Рис. 1. Показатели по ВИЧ-инфекции в России (на 100 тыс. населения) за 2010–2018 гг.

с В20-В24; 59,0% по отношению к состоящим на учете в течение года с В20-В24; 56,4% по отношению к состоящим на учете в течение года инфицированным ВИЧ (В20-В24 + Z21); 44,8% по отношению к живущим с ВИЧ.

Значительно снизились темпы роста смертности от ВИЧ-инфекции. Если средний темп роста смертности за 10 лет (с 2006 по 2015 г.) составлял 26,6%, то за последние три года (с 2016 по 2018 г.) — 10,0%, а в 2018 г. по сравнению с 2017 г. — только 2,2%.

В структуре смертности от инфекционных и паразитарных болезней растет доля ВИЧ-инфекции за счет сокращения доли ТБ (рис. 2).

Доля ВИЧ-инфекции как причины смерти в структуре смертности населения России от инфекционных и паразитарных болезней составила: 2005 г. — 3,9%; 2018 г. — 59,5%. В структуре смертности населения России от всех причин также увеличивается доля ВИЧ-инфекции: 2005 г. — 0,07%; 2018 г. — 1,1%.

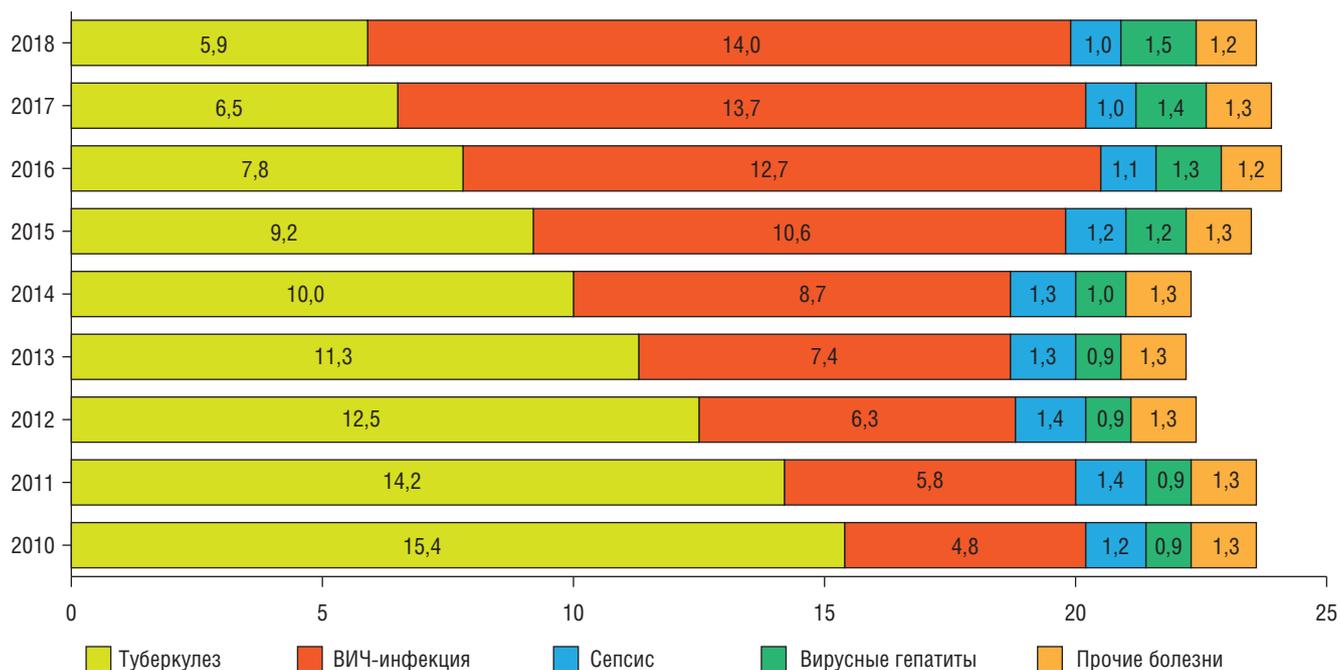


Рис. 2. Смертность от некоторых инфекционных и паразитарных болезней (на 100 тыс. населения) в России: 2010–2018 гг.

С нашей точки зрения имеет место завышение показателя «Смертность от ВИЧ-инфекции», так как практически все умершие при наличии сочетания ТБ и ВИЧ-инфекции регистрируются как умершие от ВИЧ-инфекции (требование МКБ-10). Смертность от ВИЧ-инфекции регистрируется и в тех случаях, когда нет существенного снижения иммунитета вследствие инфицирования ВИЧ и даже когда вирусная нагрузка при смерти пациента была ниже порога определения.

Наихудшая ситуация по ВИЧ-инфекции в субъектах Сибирского, Уральского и Приволжского федеральных округов (рис. 3).

По данным Роспотребнадзора [12] регистрируется рост числа регионов с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией (более 0,5% численности населения) — в 2018 г. рост до 35 субъектов, при этом в них проживает более половины всего населения страны (59%). Наиболее тяжелая ситуация (пораженность более 1,5% населения) в Кемеровской, Иркутской и Свердловской областях.

Зарегистрированные впервые в 2018 г. как инфицированные ВИЧ пациенты имеют возраст (рис. 4): 0–17 лет — 1,1%; 18–24 года — 6,0%; 25–34 года — 33,3%; 35–44 года — 38,9%; 45–54 года — 14,7%; 55 лет и более — 6,0%.

Среди впервые зарегистрированных пациентов с ВИЧ-инфекцией в России в 2018 г. мужчин было 52 720 чел., что составило 61,3%. Заболеваемость мужчин на 83,0% выше, чем заболеваемость женщин (соответственно 77,4 и 42,3 на 100 тыс. населения соответствующего пола).

Значительное большинство умерших от ВИЧ-инфекции в 2018 г. (рис. 5) находится в возрасте 25–44 года — 76,7%. Умерли от ВИЧ-инфекции: 0–24 года — 1,1%; 25–34 года — 25,9%; 35–44 года — 50,8%; 45–54 года — 15,9%; 55–64 года — 4,7%; 65 лет и более — 1,1%.

Пик смертности от ВИЧ-инфекции приходится на возраст 25–34 года — 22,3 на 100 тыс. населения и 35–44 года — 47,9 на 100 тыс. населения, как среди мужчин (соответственно 26,4 и 69,1 на 100 тыс. мужчин), так и среди женщин (соответственно 18,2 и 27,6 на 100 тыс. женщин). Смертность мужчин в 2,3 раза выше, чем смертность женщин (соответственно 20,1 и 8,7 на 100 тыс. населения соответствующего пола). Мужчин было 13 720 из 20 597 (66,6%) умерших от ВИЧ-инфекции в России в 2018 г.

Растет средний возраст лиц, у которых впервые выявлены антитела к ВИЧ, и умерших от ВИЧ-инфекции. В возрасте 15–34 года реже заболевают (2016 г. — 47,2%; 2017 г. — 43,7%; 2018 г. — 39,6%) и умирают (2016 г. — 35,0%; 2017 г. — 30,8%; 2018 г. — 26,9%) по отношению ко всем впервые зарегистрированным лицам и умершим от ВИЧ-инфекции. В трудоспособном возрасте умирает (2018) 95,7% всех умерших от ВИЧ-инфекции.

В каждом возрасте своя структура смертности. В молодом трудоспособном возрасте (18–44 года) ВИЧ-инфекция выходит на одно из первых мест в структуре смертности населения (рис. 6).

От ВИЧ-инфекции в данном возрасте (без случаев смерти от внешних причин) в 2018 г. умерло больше (15,8%), чем от злокачественных новообразований (13,1%), заболеваний органов дыхания (5,4%),

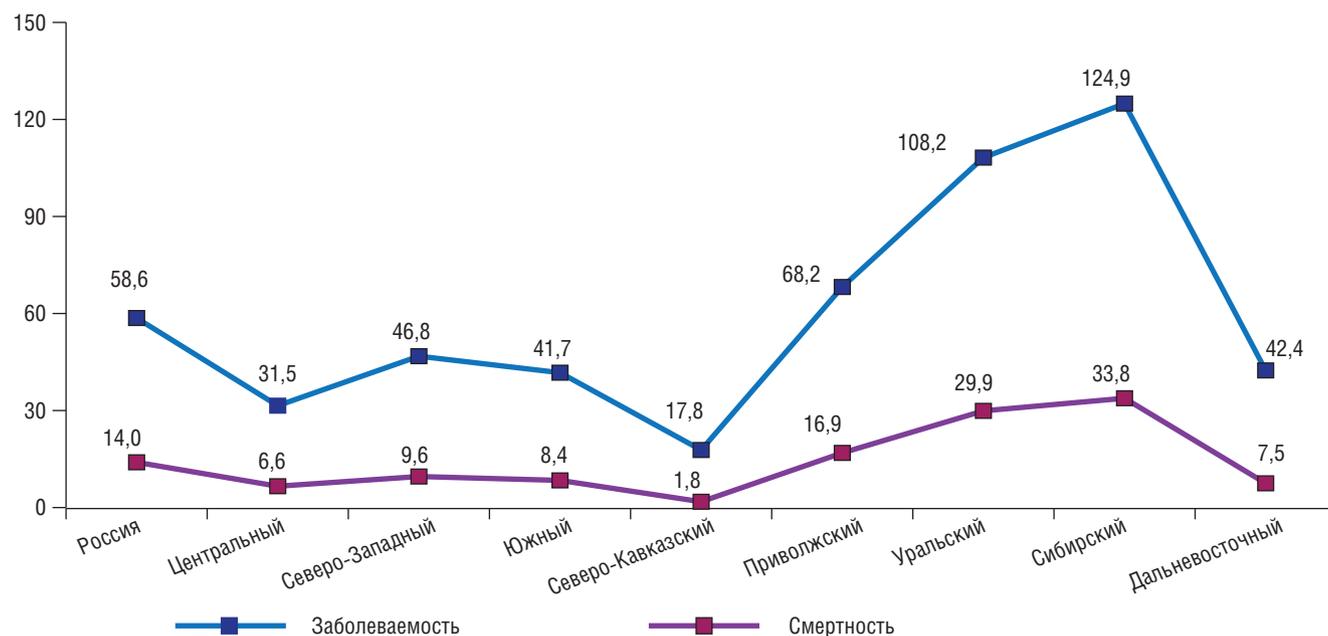


Рис. 3. Показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности от ВИЧ-инфекции по федеральным округам России в 2018 г. (на 100 тыс. населения)

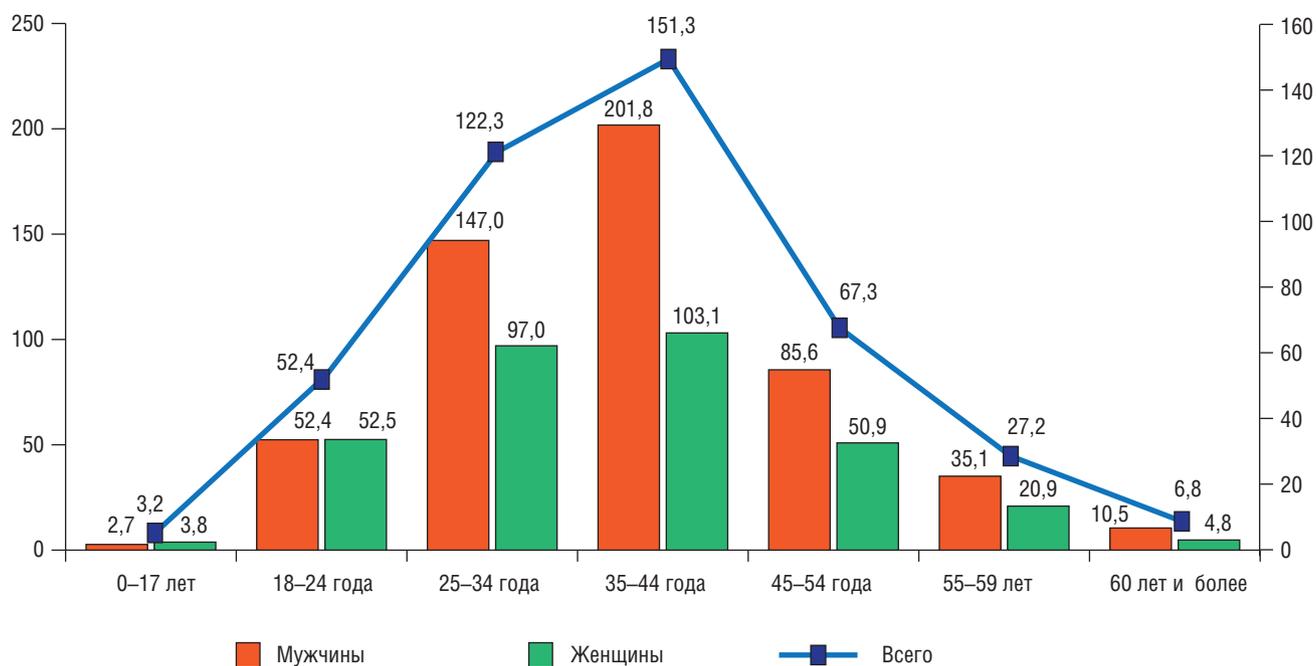


Рис. 4. Показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией (B20-B24, Z21) в России в 2018 г. в зависимости от пола и возраста (на 100 тыс. населения)

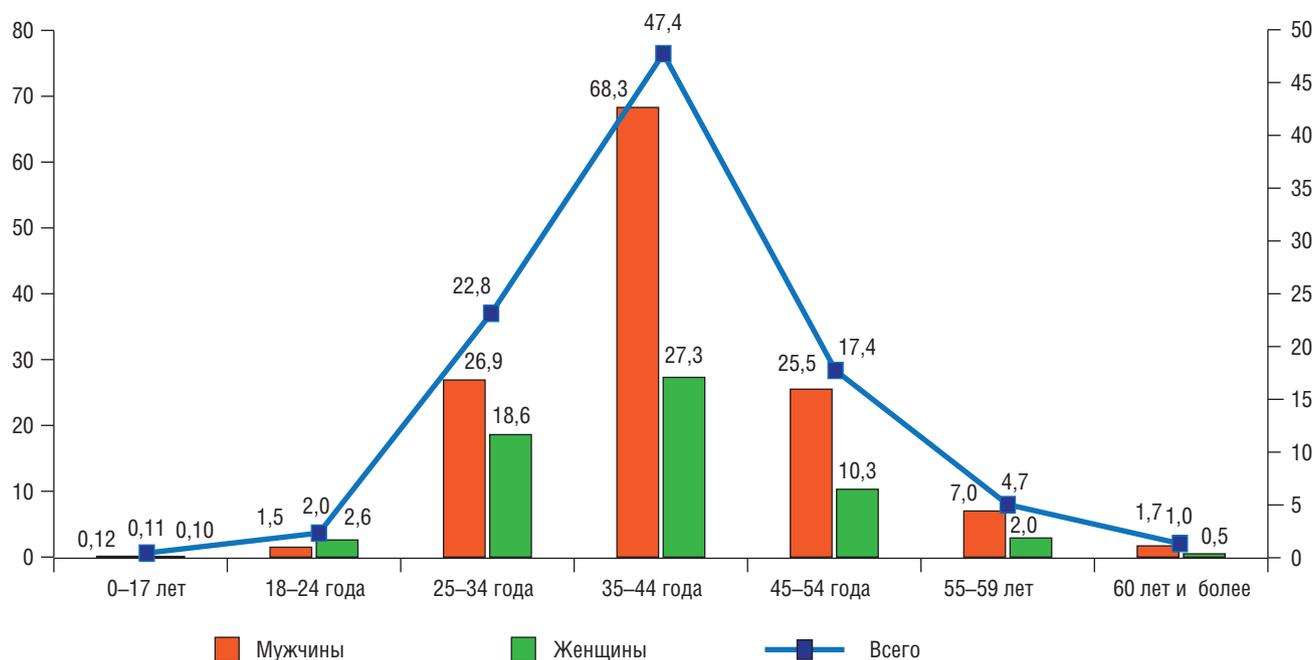


Рис. 5. Показатели смертности от ВИЧ-инфекции (B20-B24) в России в 2018 г. в зависимости от пола и возраста (на 100 тыс. населения)

пищеварения (14,9%) и нервной системы (3,6%), ишемической болезни сердца (8,4%), цереброваскулярных болезней (5,1%), ТБ (3,3%). Мужчины от ВИЧ-инфекции умирают чаще (15,5%), чем от злокачественных новообразований (8,7%), болезней органов дыхания (5,7%), пищеварения (14,7%) и нервной системы (3,5%), ишемической болезни сердца (10,2%), цереброваскулярных

болезней (5,1%), ТБ (3,8%). Женщины от ВИЧ-инфекции умирают чаще (16,6%), чем от заболеваний органов дыхания (4,7%), пищеварения (15,3%) и нервной системы (3,8%), ишемической болезни сердца (4,7%), цереброваскулярных болезней (5,1%), ТБ (2,4%).

По данным Роспотребнадзора [12] умирают инфицированные ВИЧ в среднем в возрасте 38 лет. Ведущей

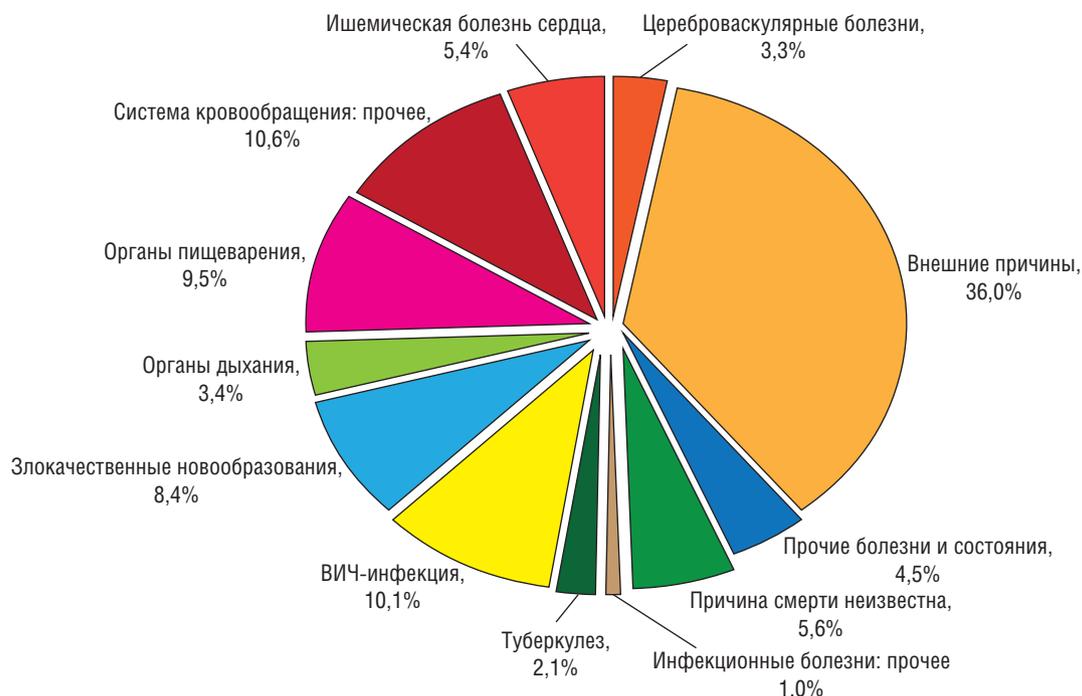


Рис. 6. Структура смертности в России в 2018 г. населения молодого трудоспособного возраста (18–44 года)

причиной летальных исходов среди инфицированных ВИЧ остается ТБ.

Всего (постоянное население с посмертной диагностикой и заболевшие в учреждениях ФСИН России) в 2018 г. было зарегистрировано 14 278 больных с ВИЧ-ТБ, что составило 21,9% всех впервые зарегистрированных пациентов с ТБ (9,7 на 100 тыс. населения).

Максимальные показатели заболеваемости ТБ при сочетании с ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения в 2018 г. отмечались в пересчете на 100 тыс. населения в Уральском ФО (18,3 на 100 тыс. населения), Сибирском ФО (23,3) и Приволжском ФО (10,0); из субъектов Российской Федерации — в Иркутской (25,4), Кемеровской (37,0), Курганской (19,3), Новосибирской (26,6), Самарской (18,8), Свердловской (23,0), Томской (19,4), Тюменской (22,4) областях, Алтайском (25,6) и Пермском краях (22,4).

Сделаны расчеты заболеваемости ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, относящихся к постоянному населению (рис. 7). Данные показатели сравнили с показателями по ТБ без населения, инфицированного ВИЧ. Заболеваемость ТБ пациентов с ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения в 2018 г. составила 1764,3 на 100 тыс. пациентов, что в 58,6 раза больше, чем в среднем по России без инфицированных ВИЧ (30,1 на 100 тыс. населения, не инфицированного ВИЧ). Показатель заболеваемости ТБ инфицированных ВИЧ меняется несущественно (2009 г. — 1845,2 на 100 тыс. пациентов), но растет разница с показателями заболеваемости ТБ населения, которое не инфицировано

ВИЧ (2009 г. — 62,4 на 100 тыс. населения, не инфицированного ВИЧ; разница в 29,6 раза).

Показатель заболеваемости ТБ постоянного населения России, не инфицированного ВИЧ, в 2018 г. ниже минимального показателя, который регистрировался в стране в 1991 г. (34,0 на 100 тыс. населения), когда в показатель заболеваемости ТБ не включали заключенных, иностранных граждан и лиц БОМЖ, а также когда ВИЧ-инфекция еще не влияла на эпидемическую ситуацию по ТБ в России.

Различия показателей заболеваемости ТБ лиц, инфицированных ВИЧ, и постоянного населения России, не зараженного ВИЧ, ежегодно нарастают, так как растет доля лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, заболеваемость которых ТБ максимальная и может достигать 5–15% в год в зависимости от уровня инфицированности населения ТБ в регионе. В течение 2018 г. на учете состояли в поздних стадиях (4Б, 4В и 5) ВИЧ-инфекции 22,9% всех состоявших на учете пациентов (2005 г. — 2,8%; 2010 г. — 11,3%; 2017 г. — 22,3%). В абсолютных цифрах за эти годы число пациентов с поздними стадиями увеличилось с 6505 чел. до 163 394 чел., то есть в 25 раз. Эта ситуация продолжится, отсюда и увеличение доли пациентов ВИЧ-ТБ среди лиц, заболевших ТБ.

На показатели заболеваемости ТБ инфицированных ВИЧ существенное влияние оказывает общая эпидемическая ситуация по ТБ в субъекте, пораженность населения ТБ, уровень инфицированности населения микобактериями ТБ. Наиболее низкие уровни забо-

леваемости ТБ инфицированных ВИЧ среди постоянного населения в 2018 г. в Центральном (954,6 на 100 тыс. инфицированных ВИЧ) и Северо-Западном (864,9) федеральных округах России, а самые высокие — в Сибирском (2916,0) и Дальневосточном (1959,2) федеральных округах, как и среди населения,

не инфицированного ВИЧ: Центральный ФО — 19,1; Северо-Западный ФО — 19,7; Сибирский ФО — 49,7; Дальневосточный ФО — 58,5 на 100 тыс. населения.

Среди больных ТБ, состоявших на диспансерном противотуберкулезном учете на окончание 2018 г. (рис. 8), 20,7% имели ВИЧ-инфекцию (2009 г. — 5,5%).

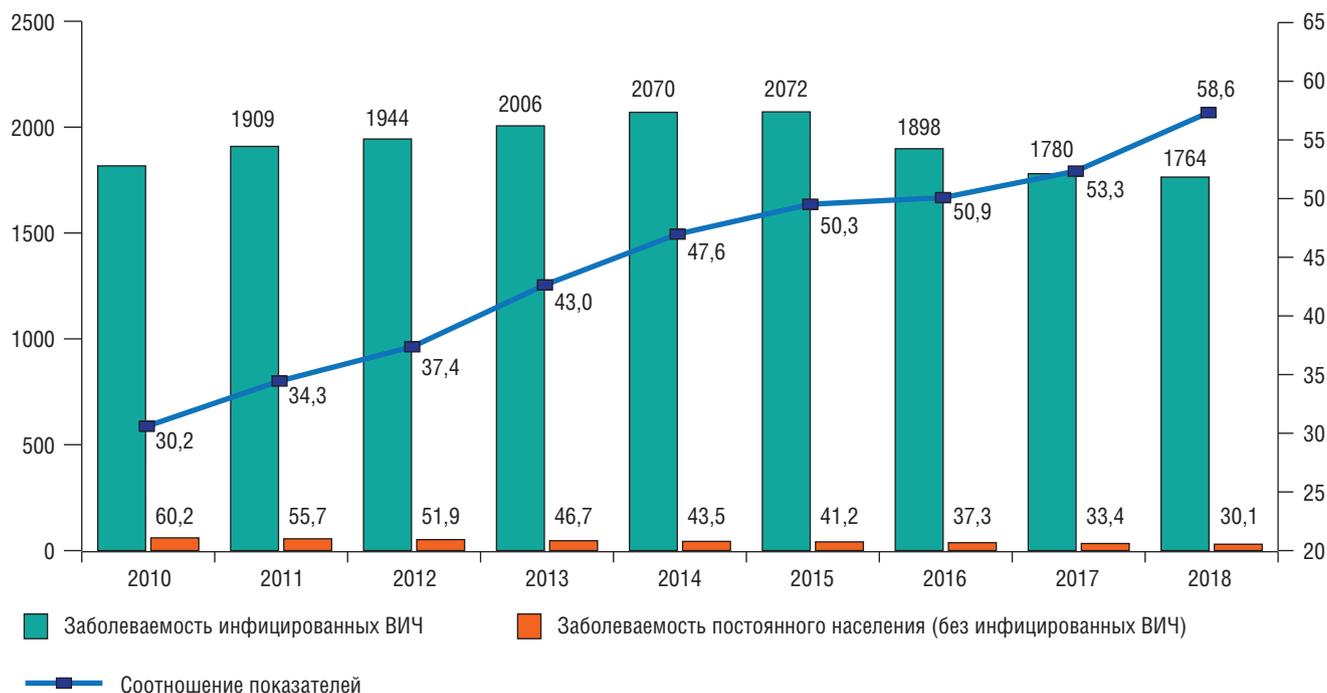


Рис. 7. Заболеваемость туберкулезом постоянного населения России (на 100 тыс. населения): инфицированные ВИЧ и прочее население

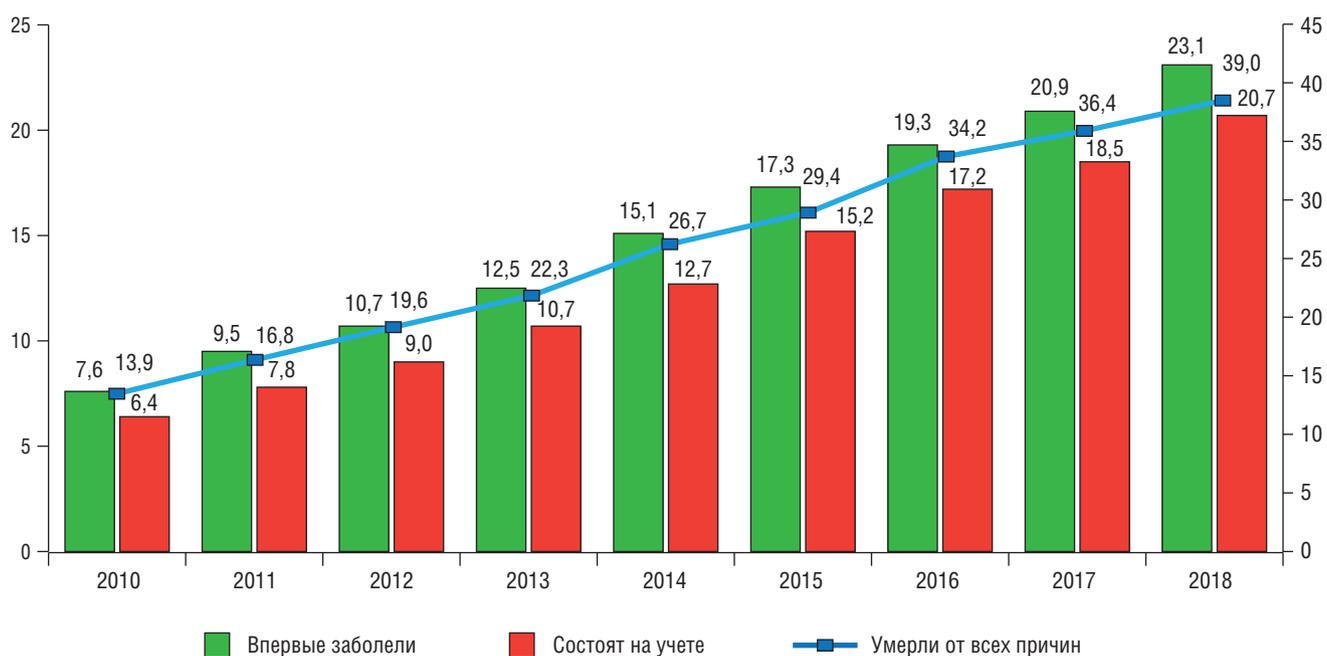


Рис. 8. Доля (%) инфицированных ВИЧ в структуре больных туберкулезом, состоящих на учете в России: впервые встали на учет, на конец года, умершие от всех причин

Распространенность сочетания ТБ и ВИЧ-инфекции высокая: 2009 г. — 10,2; 2018 г. — 21,0 на 100 тыс. населения. Число больных с ВИЧ-ТБ растет: 2009 г. — 19 144 чел.; 2018 г. — 30 862 чел. (увеличилось в 1,6 раза).

В местах лишения свободы также растет доля инфицированных ВИЧ среди состоящих на учете больных ТБ: 2009 г. — 11,5%; 2018 г. — 32,3%. В учрежде-

ниях ФСИН среди состоящих на учете больных ТБ сочетанная патология отмечается чаще, чем среди постоянного населения России.

Всего (постоянное население и контингенты из учреждений ФСИН России) в 2018 г. было зарегистрировано 36 340 больных с ВИЧ-ТБ, что составило 21,9% всех зарегистрированных пациентов с ТБ (24,8 на

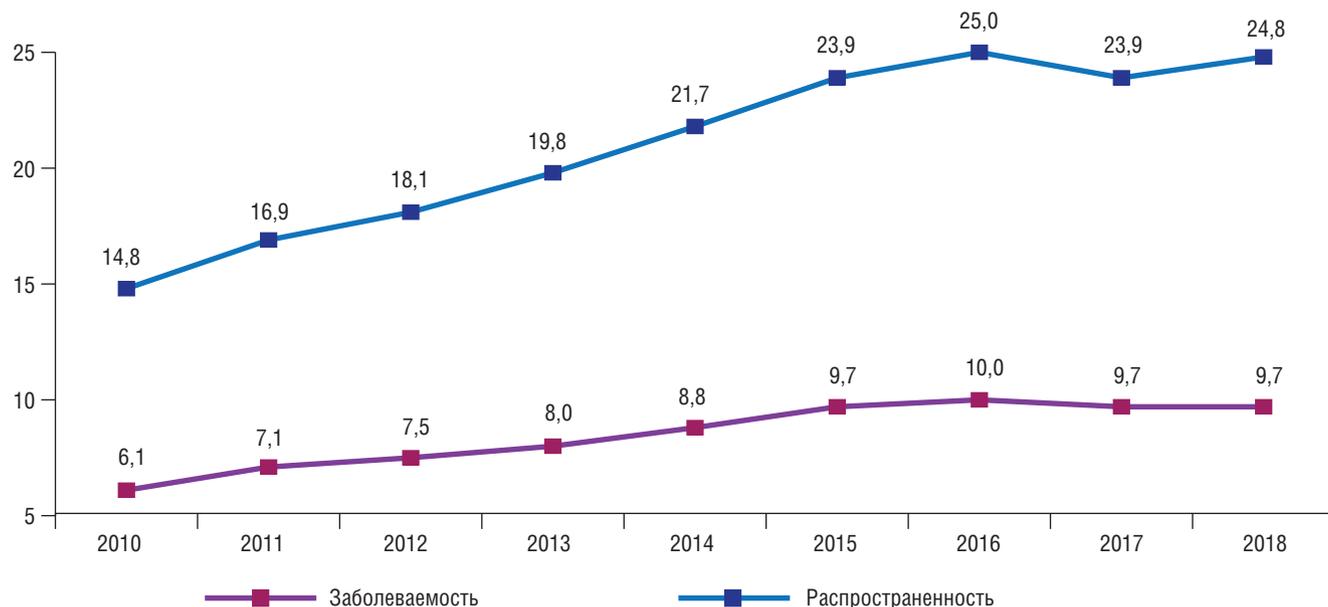


Рис. 9. Заболееваемость и распространенность на конец года ВИЧ-ТБ в России: постоянное население и содержащиеся в учреждениях ФСИН (на 100 тыс. населения)

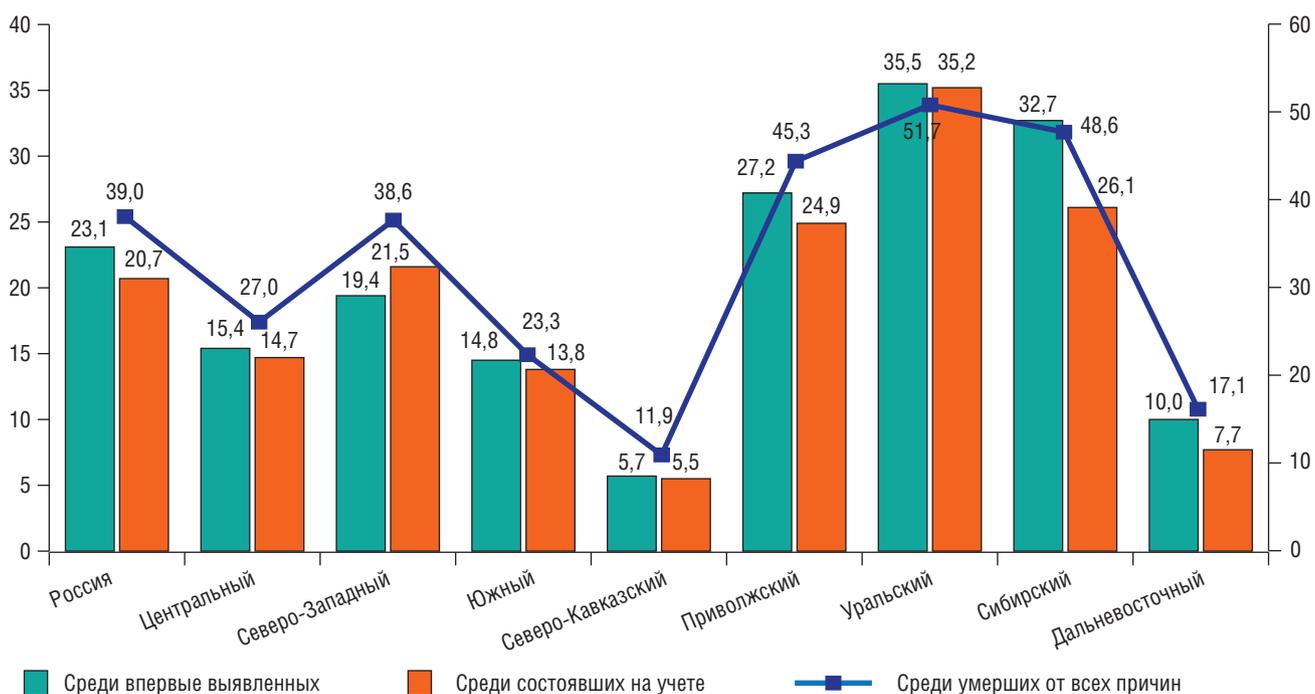


Рис. 10. Доля инфицированных ВИЧ среди постоянного населения России по федеральным округам в 2018 г. (%)

100 тыс. населения) (рис. 9). Тем не менее должны отметить: последние годы наметилась ситуация по стабилизации показателей по ВИЧ-ТБ. При этом доля пациентов с ВИЧ-ТБ будет расти, так как большими темпами сокращается заболеваемость и распространенность ТБ среди населения, не инфицированного ВИЧ.

Наиболее тяжелая ситуация по ВИЧ-ТБ в Уральском, Сибирском и Приволжском федеральных округах (рис. 10). В этих территориях две инфекции (ТБ и ВИЧ-инфекция) оказывают влияние друг на друга и усугубляют эпидемическую ситуацию. Справиться с той и другой инфекцией возможно, только проводя соответствующую работу всей системой здравоохранения.

В 2018 г. впервые сократилось число больных ТБ, инфицированных ВИЧ, которые умерли от разных причин (2016 г. — 8217 чел., 34,0% умерших от разных причин ВИЧ-инфицированных; 2017 г. — 8439 чел., 31,3%; 2018 г. — 8022 чел., 26,5%). Медицинские противотуберкулезные организации помогли снизить смертность от ВИЧ-инфекции, так как умершие от ТБ инфицированные ВИЧ регистрируются как умершие от ВИЧ-инфекции. Доля ТБ начинает уменьшаться среди причин смерти населения, инфицированного ВИЧ.

Выводы

1. В России наступила стабилизация эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции:
 - в последние три года впервые регистрируется примерно одинаковое число инфицированных ВИЧ (2016 г. — 86 855 чел.; 2017 г. — 85 802 чел.;

2018 г. — 85 995 чел.); средний темп роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 10 лет (с 2006 по 2015 г.) составлял 9,8%;

- за счет стабилизации заболеваемости ВИЧ-инфекцией контингенты центров СПИДа в последние годы также стали увеличиваться медленнее; показатель распространенности инфицированных ВИЧ на конец 2018 г. вырос всего на 1,2% по сравнению с 2017 г. (435,3 против 430,2 на 100 тыс. населения); средний темп роста распространенности ВИЧ-инфекции за 10 лет (с 2006 по 2015 г.) составлял 9,4%;
 - значительно снизились темпы роста смертности от ВИЧ-инфекции; если средний темп роста смертности за 10 лет (с 2006 по 2015 г.) составлял 26,6%, то за последние три года (с 2016 по 2018 г.) — 10,0%, а в 2018 г. по сравнению с 2017 г. — только 2,2%.
2. В 2018 г. впервые сократилось число больных ТБ, инфицированных ВИЧ, которые умерли от разных причин (2016 г. — 8217 чел., 34,0% к умершим от разных причин инфицированным ВИЧ; 2017 г. — 8439 чел., 31,3%; 2018 г. — 8022 чел., 26,5%).
 3. Увеличивается средний возраст лиц, у которых впервые выявлены антитела к ВИЧ, и умерших от ВИЧ-инфекции. В возрасте 15–34 года реже заболевают (2016 г. — 47,2%; 2017 г. — 43,7%; 2018 г. — 39,6%) и умирают (2016 г. — 35,0%; 2017 г. — 30,8%; 2018 г. — 26,9%) по отношению ко всем впервые зарегистрированным лицам и умершим от ВИЧ-инфекции.

Список литературы

1. О стратегии национальной безопасности Российской Федерации: указ Президента Российской Федерации от 31 декабря 2015 г. № 683. [Интернет]. 2015. URL: <https://base.garant.ru/71296054/> (дата обращения: 03.04.2019). [Concerning the National Security Strategy of the Russian Federation: Decree of the President of the Russian Federation of December 31, 2015 No. 683. [Internet]. 2015. URL: <https://base.garant.ru/71296054/> (Accessed as of April 03, 2019) (In Russ.)].
2. О стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2025 года: указ Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 г. № 254. [Интернет]. 2019. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/> (дата обращения: 11.06.2019). [On the strategy for the development of health care in the Russian Federation for the period up to 2025: Decree of the President of the Russian Federation No. 254 of June 6, 2019. [Internet]. 2019. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/> (Accessed as of June 11, 2019) (In Russ.)].
3. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715. 2004. URL: <http://base.garant.ru/12137881/> (дата обращения: 27.09.2017). [On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others: Decree of the Government of the Russian Federation of December 1, 2004 No. 715. 2004. URL: <http://base.garant.ru/12137881/> (Accessed as of September 27, 2017) (In Russ.)].
4. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.: указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204. [Интернет]. 2018. URL: <https://nangs.org/docs/prezident-rf-ukaz-ot-07-05-2018-g-o-natsionalnykh-tselyakh-i-strategicheskikh-zadachakh-razvitiya-rossijskoj-federatsii-na-period-do-2024-goda> (дата обращения: 17.05.2018). [Edict no. 204 by the RF President as of May 07, 2018 On National Goals and Strategic Tasks for the Russian Federation Development till 2024. Epub. 2018. URL: <https://nangs.org/docs/prezident-rf-ukaz-ot-07-05-2018-g-o-natsionalnykh-tselyakh-i-strategicheskikh-zadachakh-razvitiya-rossijskoj-federatsii-na-period-do-2024-goda> (Accessed as of May 17, 2018). (In Russ.)].
5. Михайлова Ю.В., Нечаева О.Б., Шикина И.Б., Михайлов А.Ю. Ресурсы медицинских организаций России, оказывающих помощь при инфекционных социально значимых заболеваниях. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (6): 8–14. [Mikhaylova Y.V., Nechaeva O.B., Shikina I.B., Mikhaylov A.Y. Re-

- sources of the Russian medical units providing care for those with socially important infectious diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2019; 97 (6): 8–14 (In Russ.). URL: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14>.
6. *Нечаева О.Б.* Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких* 2018; 96 (8): 15–24. [*Nechaeva O.B.* TB Situation in IN Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2018; 96 (8): 15–24 (In Russ.)]. URL: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>.
 7. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: постановление Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640. [Интернет]. 2018. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71748440/> (дата обращения: 13.06.2019). [Order no. 1640 by RF Government as of December 26, 2017 On Approval of State Program of the Russian Federation on Health Care Development. Epub. 2018. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71748440/> (Accessed as of June 13, 2019 (In Russ.))].
 8. Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями»: приказ Минздрава России от 5 апреля 2019 г. № 199. [Интернет]. 2018. URL: <https://base.garant.ru/72227892/> (дата обращения: 13.06.2019). [On approval of the departmental target program "Prevention and fight against socially significant infectious diseases": order of the Ministry of Health of Russia of April 5, 2019 No. 199. [Internet]. 2018. URL: <https://base.garant.ru/72227892/> (Accessed as of June 13, 2019) (In Russ.)].
 9. Об утверждении плана мероприятий по реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу: распоряжение Правительства Российской Федерации от 20 апреля 2017 г. № 754-р. [Интернет]. 2017. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420397283/> (дата обращения: 27.09.2017). [On approval of the plan of measures for the implementation of the State strategy to counter the spread of HIV infection in the Russian Federation for the period up to 2020 and further perspective: Order of the Government of the Russian Federation of April 20, 2017 No. 754-p. [Internet]. 2017. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420397283/> (Accessed as of July 27, 2017) (In Russ.)].
 10. О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов: постановление Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 1506. [Интернет]. 2018. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72023058/> (дата обращения: 13.06.2019); постановление Правительства Российской Федерации от 12 апреля 2019 г. № 440. [Интернет]. 2019. URL: <https://zakon.ru/postanovleniya-pravitelstva/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-12.04.2019-n-440/> (дата обращения: 13.06.2019). [On the programme of state guarantee of the free medical care provision for the population for 2019 and planned period of 2020 and 2021. Edict no. 1492 by the Russian President as of Friday, December 10, 2018. Epub. 2018. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72023058/> (Accessed as of June 13, 2019). (In Russ.) Edict no. 440 by the Russian President as of Friday, April 12, 2019. Epub. 2019. URL: <https://zakon.ru/postanovleniya-pravitelstva/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-12.04.2019-n-440/> (Accessed as of June 13, 2019) (In Russ.)].
 11. О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов: письмо Минздрава России от 21 декабря 2018 г. № 11-7/10/1-511. [Интернет]. 2018. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72044032/> (дата обращения: 13.06.2019). [Letter no. 11-7/10/1-511 by the Russian Ministry of Health as of December 21, 2018 On the Formation and Feasibility of Regional Program of the State Guarantee for Free Medical Care for Citizens for 2019 and the planned period of 2020 and 2021. Epub. 2018. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72044032/> (Accessed as of June 13, 2019) (In Russ.)].
 12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2019; 254. [Интернет]. 2019. URL: <https://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf> (дата обращения: 11.06.2019). [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State Report. Moscow: Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor) 2019; 254. [Internet]. 2019. URL: <https://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf> (Accessed as of June 11, 2019) (In Russ.)].
 13. ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации. 2017; 64. [Интернет]. 2017. URL: <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-2017-protokol-vich-vzroslye.pdf> (дата обращения: 11.06.2019). [HIV infection in adults: clinical guidelines. 2017; 64. [Internet]. 2017. URL: <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-2017-protokol-vich-vzroslye.pdf> (Accessed as of June 11, 2019) (In Russ.)].

Поступила в редакцию 25.09.2019 г.

Сведения об авторе:

Нечаева Ольга Брониславовна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации, главный научный сотрудник отделения медико-социальных проблем Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: nechaeva@mednet.ru; ORCID 0000-0002-9651-2662.

Особенности цитопений у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Д.В. Барышникова¹, Л.В. Пузырева^{1,2}, А.В. Мордык¹

¹ Омский государственный медицинский университет

² Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д.М., Омск

Features of cytopenia in patients with HIV infection

D. Baryshnikova¹, L. Puzyreva^{1,2}, A. Mordyk¹

¹ Omsk State Medical University

² Infectious diseases clinical hospital N 1 named after Dalmatov D.M., Omsk

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

В статье отображены результаты оценки зависимости угнетения кроветворения у пациентов с ВИЧ-инфекцией от их иммунного статуса, а также распространенность анемии, лейкопении, тромбоцитопении и их сочетания у данной группы больных. Целью исследования была оценка структуры цитопений и их связи с особенностями иммунного статуса у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Проводился ретроспективный анализ случаев сочетания ВИЧ-инфекции и угнетения кроветворения у пациентов, поступивших на лечение в БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д.М.», г. Омск. На основании полученных данных у пациентов со всеми видами угнетения кроветворения выявлена положительная корреляционная зависимость между количеством клеток крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и уровнем CD4⁺-клеток.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, иммунодефицит

Summary

The article presents the results of assessing the dependence of hematopoietic depression in patients with HIV infection on their immune status, as well as the prevalence of anemia, leukopenia, thrombocytopenia and their combination in this group of patients. The aim of the study was to assess the structure of cytopenia and their relationship with the peculiarities of immune status in patients with HIV infection. A retrospective analysis of cases of combination of HIV infection and hematopoietic depression was carried out in patients admitted for treatment in BUZOO "IKB No. 1 named after Dalmatov D.M.", Omsk. Based on the data obtained in patients with all types of hematopoietic depression, a positive correlation between the number of blood cells (erythrocytes, leukocytes, platelets) and the level of CD4⁺ cells was revealed.

Keywords: HIV infection, anemia, thrombocytopenia, leukopenia, immunodeficiency

Введение

С момента начала эпидемии ВИЧ-инфекцией заразились почти 60 млн человек во всем мире и около 30 млн умерли от заболеваний, ассоциированных с ВИЧ. В 1987 г. в России был зарегистрирован первый случай ВИЧ-инфекции; начиная с этого времени ежегодно происходит увеличение числа людей, инфицированных ВИЧ [1]. Первый подъем заболеваемости был

зафиксирован в 1989 г. и обусловлен передачей внутрибольничной ВИЧ-инфекции на юге России. С 1990 по 1995 г. рост числа ВИЧ-инфицированных был небольшим. Прогрессивное увеличение числа новых случаев заражения ВИЧ началось с 1996 г. В большей степени увеличение заболеваемости было связано с распространением вируса в популяции потребителей инъекционных наркотиков, с пиком прироста в 2001 г. [2]. В 2002–2004 гг. наблюдалось уменьшение количества

новых случаев ВИЧ-инфекции в стране, однако начиная с 2005 г. их количество ежегодно росло [2–5].

При ВИЧ-инфекции возникают многочисленные нарушения кроветворения. А. Moses и соавт. (1998) установили, что у 70–80% ВИЧ-инфицированных пациентов развивается анемия, более чем у 50% — лейкопения, у 40% — тромбоцитопения [6]. До внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) лечение анемий, нейтропений и тромбоцитопений было основной проблемой. В настоящее время их появление обусловлено в основном поздним назначением ВААРТ у большого числа пациентов. На стадиях ВИЧ-инфекции, характеризуемых развитием вторичных заболеваний, тяжелых инфекционных осложнений, дисбаланс иммунной системы может приводить к развитию панцитопении [7]. По данным других авторов у больных, не получающих ВААРТ, частота анемии (уровень гемоглобина менее 100 г/л) составляет 11,9%, нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее 1300 кл./мл) — 4,3%, тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 120 тыс./мкл) — 7,2% [8].

Описано два основных механизма развития цитопений у больных ВИЧ-инфекцией. С одной стороны, это прямое цитопатическое воздействие вируса на гемопоэтические клетки-предшественники, приводящее к недостаточности зрелых клеток крови. В связи с этим частота выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении возрастает при прогрессировании ВИЧ-инфекции и снижении иммунитета [6]. Также значимым фактором риска развития различных нарушений продукции клеток крови является назначение некоторых лекарственных препаратов как для лечения ВИЧ-инфекции, так и при терапии оппортунистических инфекций [9].

В связи с вышеизложенным представляется целесообразным оценить структуру цитопений у больных ВИЧ-инфекцией и проследить их зависимость от нарушений иммунного статуса.

Цель исследования

Оценка структуры цитопений и их связи с особенностями иммунного статуса у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ случаев сочетания ВИЧ-инфекции и угнетения кроветворения по данным гемограмм у пациентов, поступивших на лечение в БУЗОО «ИКБ № 1 имени Далматова Д.М.», г. Омск. Критериями включения было наличие при госпитализации в развернутом анализе крови (с подсчетом уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) цитопении, выполнение за время госпи-

тализации иммунограммы с оценкой уровня CD4⁺-лимфоцитов и вирусной нагрузки. Статистический анализ проводился при помощи программы Statistika 12.0: рассчитывали показатели описательной статистики, корреляцию, достоверность различий в группах определяли с помощью критериев χ^2 и критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В анализируемой группе пациентов (110 человек) со 2Б стадией ВИЧ-инфекции в исследование было включено 4 человека (4,0%), со 2В стадией — 9 человек (8,0%), с 3 стадией — 7 пациентов (6,0%), с 4А стадией — 40 человек (36,0%), с 4Б стадией — 41 человек (37,0%), с 4В стадией — 9 пациента (8,0%). 17 пациентов (18,3%) принимали антиретровирусную терапию. Из общего числа пациентов 81% (89) составили мужчины, 19% (21) — женщины. Возраст пациентов, вошедших в исследование, был различен: от 20 до 29 лет — 27 пациентов (24,6%), от 30 до 39 лет — 69 человек (62,7%), от 40 до 49 лет — 13 пациентов (11,8%), старше 50 лет — один пациент (0,9%). Продолжительность заболевания ВИЧ-инфекцией колебалась от 20 до 4 лет. 82 пациента (90,2%) ранее злоупотребляли сильнодействующими наркотическими веществами или же употребляли запрещенные препараты и вещества на момент госпитализации, 63 пациента (69,3%) чрезмерно употребляли алкоголь. У всех пациентов имелось угнетение хотя бы одного кроветворного ростка. Минимальный уровень CD4⁺-клеток составлял 6 кл./мкл, максимальный — 697 кл./мкл, медиана значений — 291 кл./мкл ($d=0,13884$, $p<0,05$).

При анализе гематологических нарушений у 8 пациентов (2,3%) из представленной группы отмечалось изолированное снижение только уровня эритроцитов с минимальным значением $1,76 \times 10^{12}/л$ и максимальным — $3,45 \times 10^{12}/л$. При уменьшении количества эритроцитов снижался и уровень гемоглобина, наименьшее его значение в гемограмме составляло 59 г/л. Между сниженным уровнем эритроцитов и количеством CD4⁺-клеток имеется слабая положительная корреляция (чем выше содержание CD4⁺-клеток, тем выше и уровень эритроцитов в гемограмме) (рис. 1).

Лейкопения была выявлена у 4 пациентов (3,6%) с ВИЧ-инфекцией, с наименьшим числом лейкоцитов $2,6 \times 10^9/л$, самый высокий показатель в анализе крови составлял $3,45 \times 10^9/л$. Между количеством лейкоцитов и количеством CD4⁺-клеток наблюдалась положительная корреляция (рис. 2).

Снижение уровня тромбоцитов в периферической крови было выявлено у 55 больных (50%). Наибольшее количество тромбоцитов среди пациентов с тромбоцитопенией составляло $112 \times 10^9/л$, наименьшее — $9 \times 10^9/л$. Между количеством тромбоцитов и

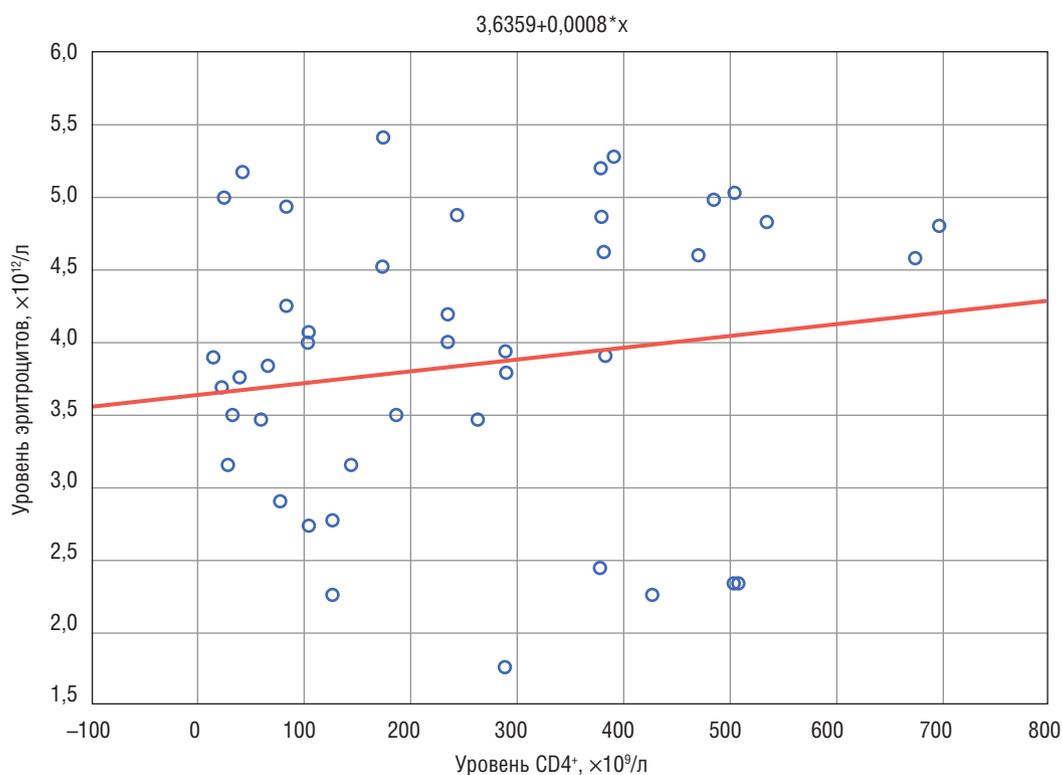


Рис. 1. Корреляция уровня эритроцитов и количества CD4⁺-клеток

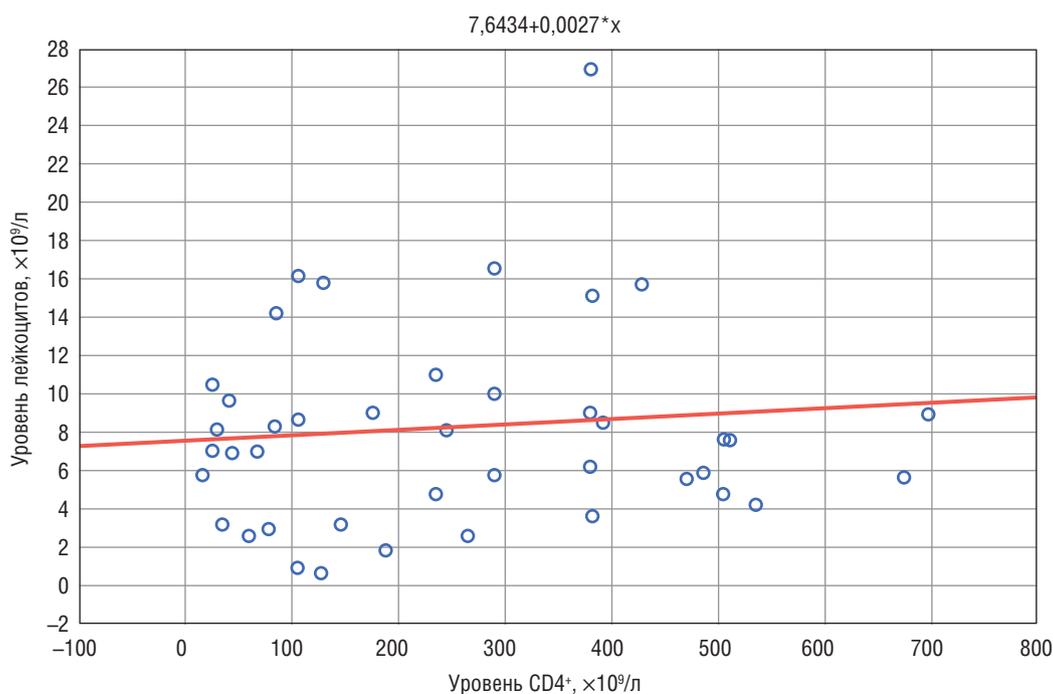


Рис. 2. Зависимость уровня эритроцитов от количества CD4⁺-клеток

CD4⁺-клеток также отмечалась положительная корреляция (рис. 3).

В полученных группах у пациентов с анемией или тромбоцитопенией диагностировались различ-

ные стадии ВИЧ-инфекции: 2, 3 и 4 стадии. В группе с лейкопенией все пациенты имели 4 стадию заболевания. Из всех пациентов с изолированным угнетением кроветворения одной линии наименьший уровень

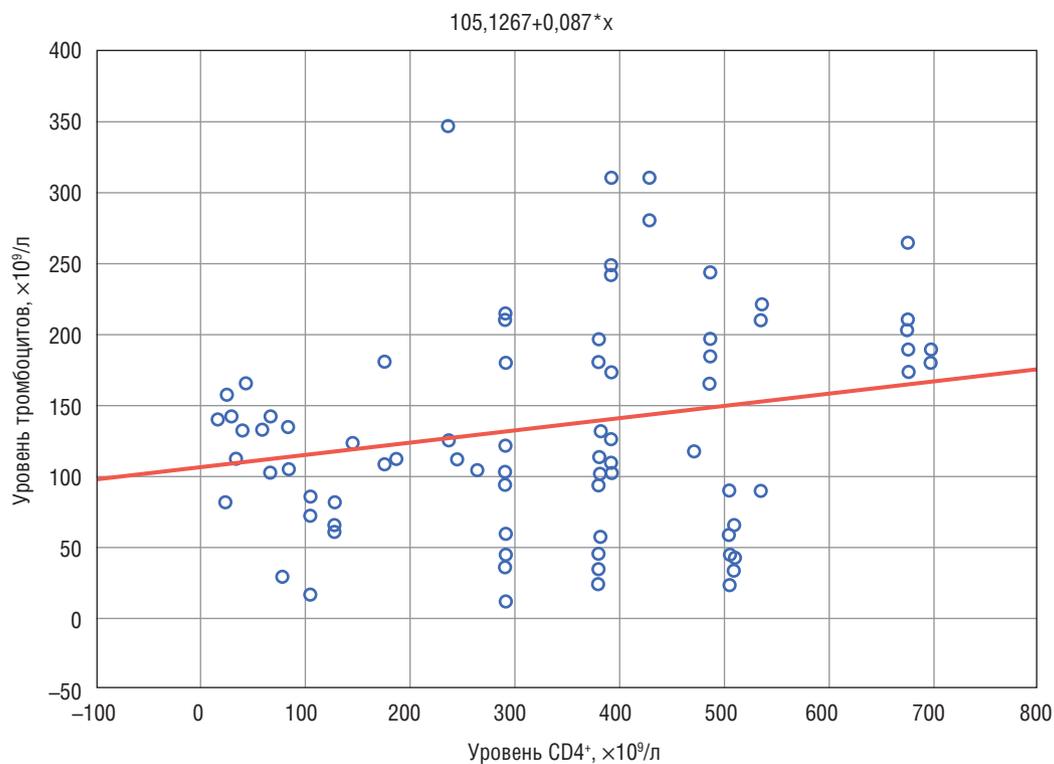


Рис. 3. Корреляция уровня тромбоцитов и количества CD4⁺-клеток

CD4⁺-лимфоцитов составил 15 кл./мкл у пациента с тромбоцитопенией.

При проведении корреляционного анализа между уровнем вирусной нагрузки и количеством форменных элементов крови установлены следующие закономерности: чем выше уровень вирусной нагрузки, тем меньше количество лейкоцитов (сильная отрицательная корреляция, критерий Спирмена $-0,034$; $p < 0,05$); количество эритроцитов и тромбоцитов значимо снижается только при вирусной нагрузке более 100 тыс. (корреляция между этими параметрами слабая отрицательная, критерий Спирмена $-0,427$; $p < 0,05$; критерий Спирмена $-0,581$; $p < 0,05$ для уровня эритроцитов и тромбоцитов соответственно).

Одновременное снижение уровня тромбоцитов и эритроцитов в анализе периферической крови отмечалось у 21 пациента (19,9%). Наименьшее количество эритроцитов в этой группе составляло $1,76 \times 10^{12}/л$, а наибольшее — $3,4 \times 10^{12}/л$. В развернутом анализе крови зафиксировано снижение гемоглобина до 50 г/л, максимальное значение этого показателя составило 120 г/л. Уровень тромбоцитов критически снижался до $7 \times 10^9/л$, самый высокий зарегистрированный показатель в данной группе $123 \times 10^9/л$. У всех пациентов с данными изменениями была установлена 4А, 4Б или 4В стадия ВИЧ-инфекции, по данным полученных иммунограмм количество CD4⁺-клеток составило от 697 до 29 кл./мкл.

Двухростковая цитопения в виде снижения уровня эритроцитов и лейкоцитов встречалась достаточно редко и была выявлена у 9 человек (8,2%). При таком виде гематологических нарушений минимальный уровень эритроцитов составлял $1,8 \times 10^{12}/л$ с гемоглобином 60 г/л, максимальное значение показателя было равно $3,15 \times 10^{12}/л$, наибольший уровень гемоглобина — 91 г/л. Наименьшее значение уровня лейкоцитов в исследуемых гемограммах составило $0,73 \times 10^9/л$, а наибольшее — $3,68 \times 10^9/л$. Все больные также имели 4 (А, Б и В) стадии заболевания с уровнем CD4⁺-клеток от 67 до 675 кл./мкл.

Нарушение продукции костным мозгом лейкоцитов и тромбоцитов было выявлено у 13 человек (11,8%) с ВИЧ. Наибольшее количество лейкоцитов составило $3,5 \times 10^9/л$, наименьшее — $0,6 \times 10^9/л$, а уровень тромбоцитов в этой группе колебался от 5 до $112 \times 10^9/л$. Среди этих пациентов у 3 человек установлена 2В стадия ВИЧ-инфекции, у 10 — 4А, 4Б и 4В стадии. Анализ иммунограмм выявил, что уровень CD4⁺-клеток доходил до 690 кл./мкл, а минимальное значение данного показателя было равно 3 кл./мкл.

Выводы

У пациентов с ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование, наиболее часто встречаемым изолированным проявлением угнетения кроветворения яв-

лялась тромбоцитопения (у 50% пациентов), а среди двухлинейных цитопений — сочетанное снижение уровня тромбоцитов и эритроцитов (19,9%). Самой редкой формой гематологических нарушений была изолированная лейкопения (3,6%). Все пациенты с двухлинейными цитопениями имели стадию вторичных заболеваний — 4 стадию ВИЧ-инфекции (4А, 4Б, 4В). При анализе иммунограмм установлено, что количество CD4⁺-клеток значительно снижено у пациентов с двухлинейными депрессиями кроветворения. Минимальное количество CD⁺-клеток выявлено у пациентов

с тромбоцитопенией и лейкопенией (3 кл/мкл). У пациентов со всеми видами угнетения кроветворения выявлена положительная корреляционная зависимость между количеством клеток крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и уровнем CD4⁺-клеток, что подтверждает уже имеющиеся данные о зависимости гематологических нарушений от активности ВИЧ. При оценке влияния уровня вирусной нагрузки на изменения в гемограмме обнаружена сильная отрицательная корреляционная зависимость между снижением уровня лейкоцитов и количеством копий РНК ВИЧ.

Список литературы

1. Пасечник О.А., Блох А.И., Мордык А.В., Арьян А.Р., Ситникова С.В., Иванова О.Г. Качество жизни больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Медицинский альманах 2017; 4 (49): 129–131. [Pasechnik O.A., Bloh A.I., Mordyk A.V., Aryan A.R., Sitnikova S.V., Ivanova O.G. Kachestvo zhizni bol'nyh VICH-assotsirovannym tuberkulezom. Medicinskij al'manah 2017; 4 (49): 129–131. (In Russ.)].
2. Довгополук Е.С., Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В., Тюменцев А.Т., Левахина Л.И., Калачева Г.А. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2016; (2): 37–41. [Dovgopolyuk E.S., Puzyreva L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V., Tyumencev A.T., Levahina L.I., Kalacheva G.A. Epidemicheskaya situatsiya po VICH-infekcii v Sibirskom federal'nom okruge v 2014 godu. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii 2016; (2): 37–41 (In Russ.)].
3. Леонов И.В., Пузырева, Л.В., Мордык А.В., Ситникова С.В., Антропова В.В., Хлебцова Н.В., Русанова Н.Н., Десенко А.С. Полиорганное специфическое поражение на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Забайкальский медицинский вестник 2017 (4): 111–117. [Leonov I.V., Puzyreva, L.V., Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Antropova V.V., Hlebova N.V., Rusanova N.N., Desenko A.S. Poliorgannoe specificheskoe porazhenie na pozdnykh stadiyah VICH-infekcii. Zabajkal'skij medicinskij vestnik 2017; (4): 111–117 (In Russ.)].
4. Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 608 [Pokrovskiy V.V., red. HIV infection and AIDS. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 608 (In Russ.)].
5. Пузырева Л.В., Мордык А.В., Татаринцева М.П., Руднева С.Н. Вклад ВИЧ-инфекции в развитие эпидемической ситуации по туберкулезу на территории региона Западной Сибири. Дальневосточный медицинский журнал 2017; (4): 36–40. [Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Tatarinceva M.P., Rudneva S.N. Vklad VICH-infekcii v razvitie epidemicheskoy situatsii po tuberkulezu na territorii regiona Zapadnoj Sibiri. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal 2017; (4): 36–40 (In Russ.)].
6. Moses A.V., Williams S., Heneveld M.L. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. Blood 1996; 87 (3): 919–925.
7. Хоффман К., Рокштро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции. 2011. М.: Р. Валент; 2012: 80–152. [Hoffman K., Rockstroh Yu.K. Treatment of HIV infection 2011 Moscow: R. Valent; 2012: 80–152 (In Russ.)].
8. Барлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Р. Валент; 2012: 189–211. [Bartlett J., Gallant J., Pham P. Clinical aspects of HIV infection. Moscow: R. Valent; 2012: 189–211 (In Russ.)].
9. Harris R.J., Sterne J.A., Abgrall S. Prognostic importance of anaemia in HIV type-1-infected patients starting antiretroviral therapy: collaborative analysis of prospective cohort studies. Antivir. Ther. 2008; 13 (8): 959–967.

Поступила в редакцию 18.10.2019 г.

Сведения об авторах:

Мордык Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru; ORCID 0000-0001-6196-7256;

Пузырева Лариса Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; Инфекционная клиническая больница № 1 имени Далматова Д.М.; 644010, Омск, ул. Лазо, д. 2; ORCID 0000-0003-0495-3645;

Барышникова Дарья Владимировна — аспирант кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: dashenkabar@mail.ru; ORCID 0000-0001-8016-1039.

Первый опыт сочетанного применения бедаквилина и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората у больных с ВИЧ-инфекцией

М.В. Павлова¹, Е.С. Ершова^{1,2}, Н.В. Сапожникова¹, И.В. Чернохаева¹,
А.А. Старшинова³, А.И. Анисимова¹, П.К. Яблонский^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер, ХМАО-Югра

³ Санкт-Петербургский государственный университет

The first experience of bedaquiline and thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate combination in patients with HIV infection

M. Pavlova¹, E. Ershova^{1,2}, N. Sapozhnikova¹, I. Chernokhaeva¹,
A. Starshinova³, A. Anisimova¹, P. Yablonskiy^{1,3}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² Khanty-Mansiysk Clinical Tuberculosis Dispensary, Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Ugra

³ St-Peterburg State University

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Статья посвящена эффективности лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью у ВИЧ-инфицированных с применением препаратов нового поколения. Лечение туберкулеза с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью у пациентов с ВИЧ-инфекцией является сложной и актуальной задачей. **Материалы и методы.** Обследовано 63 пациента больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией, которые были разделены на группы: 1-я группа (n=12) получала противотуберкулезные препараты с учетом ЛЧ МБТ без включения препаратов нового поколения; 2-я группа (n=19) получала лечение с включением в схему терапии бедаквилина (Bdq), 3-я группа (n=13) — с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр); 4-я группа (основная) (n=19) принимали Bdq и Трр в составе комбинированной химиотерапии. Представ-

лены клиничко-рентгенологические, лабораторные данные. Группы сопоставимы по клиничко-рентгенологическим и бактериологическим характеристикам. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы Statistica 8, включая расчет доверительных интервалов с помощью точного критерия Фишера. **Результаты и их обсуждение.** Количество CD4-клеток у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией составило 350 и более. Уже к концу 1-го месяца лечения прекращение бактериовыделения достоверно чаще ($p < 0,05$) определялось у пациентов, принимавших Bdq и Трр или Bdq в составе ХТ, по сравнению с группами, получавшими Трр и не получавшими препараты нового поколения. На фоне проводимой терапии симптомы интоксикации перестали определяться во 2-й и 4-й группах к 1,5 мес, в 3-й группе — через 2 мес, в 1-й группе — через 2,5 мес. Лейкоцитоз периферической крови сохранялся к оконча-

нию интенсивной фазы лечения у единичных больных в группах, получавших Трр (3-я группа), и в 1-й группе. К окончанию интенсивной фазы лечения у всех больных 2-й и 4-й групп было достигнуто стойкое прекращение бактериовыделения. В 3-й группе данный показатель составил 84,6% (11 из 13 чел.), в 1-й группе — 66,7% (8 из 12 чел.). Уже к концу 1-го месяца лечения прекращение бактериовыделения достоверно чаще ($p < 0,05$) определялось у пациентов, принимавших в составе комбинированной терапии сочетание Bdq и Трр (84,2%) и только Bdq (78,9%) по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп, соответственно 38,5 и 25%. **Заключение.** Включение бедаквилина в сочетании с тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом и бедаквилина в комплексную химиотерапию туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ у ВИЧ-положительных пациентов достоверно повышает эффективность лечения по показателю прекращения бактериовыделения и закрытию полостей распада.

Ключевые слова: туберкулез, множественная и широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, ВИЧ-инфекция, эффективность лечения

Summary

The article is devoted to the effectiveness of treatment of drug-resistant tuberculosis in HIV-infected patients using new-generation drugs. Treatment of tuberculosis with MDR and XDR MBT in patients with HIV infection is a complex and urgent task. **Materials and methods.** We examined 63 patients with pulmonary tuberculosis with MDR and XDR MBT with HIV infection, who were divided into groups: group 1 ($n=12$) received anti-TB drugs taking into account PM MBT without the inclusion of "new" generation drugs; group 2 ($n=19$) received treatment with the inclusion of bedaquiline (Bdq) in the treatment regimen; group 3 ($n=13$) received treatment with thiouredoiminomethylpyridinium perchlorate (Tpp); group 4 (main) ($n=19$) took Bdq and Tpp as part of combined chemotherapy. Clinical, radiological, and

laboratory data are presented. Groups are comparable in clinical, radiological and bacteriological characteristics. Statistical data processing was carried out using the Statistica 8 software package, including the calculation of confidence intervals using Fisher's exact test. **Results and discussion.** The number of CD4 cells in patients with tuberculosis and HIV infection was 350 or more. By the end of the 1st month of treatment, the cessation of bacterial excretion was significantly more often ($p < 0,05$) in patients taking bedaquiline and thiouredoiminomethylpyridinium perchlorate or bedaquiline as part of chemotherapy, compared with groups receiving thiouredoiminomethylpyridinium perchlorate and not receiving new generation drugs. Against the background of the therapy, the symptoms of intoxication ceased to be detected in groups 2 and 4 by 1.5 months, in group 3 after 2 months, in group 1 after 2.5 months. Peripheral blood leukocytosis persisted by the end of the intensive phase of treatment in single patients in groups receiving perchlozone (group 3) and in group 1st. By the end of the intensive phase of treatment, a stable cessation of bacterial excretion was achieved in all patients of groups 2 and 4. In the 3rd group, this indicator amounted to 84.6% (11 out of 13 people), in the 1st group — 66.7% (8 out of 12 people). By the end of the 1st month of treatment, the cessation of bacterial excretion was significantly more often ($p < 0,05$) determined in patients taking the combination of bedaquiline and thiouredoiminomethylpyridinium perchlorate (84.2%) and only bedaquiline (78.9%) compared with patients of groups 1st and 3rd, respectively 38.5% and 25%. **Conclusion.** The inclusion of bedaquiline and thiouredoiminomethylpyridinium perchlorate and bedaquiline in the complex chemotherapy of tuberculosis with MDR and XDR MBT in HIV-positive patients significantly increases the effectiveness of treatment in terms of stopping bacterial excretion and closing decay cavities.

Keywords: tuberculosis, multiple and wide LUMBT, HIV infection, treatment effectiveness

Введение

В настоящее время повсеместно наблюдается снижение заболеваемости туберкулезом с лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ), однако показатель заболеваемости туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ остается высоким и без тенденции к снижению [1]. При этом основными причинами неблагоприятной ситуации по ТБ являются развитие пандемии ВИЧ-инфекции и распространение ТБ с множественной лекарственной

устойчивостью возбудителя [2, 3]. Риск заболевания ТБ среди ЛЖВ в определенной степени обусловлен отсутствием приема пациентами антиретровирусной терапии (АРВТ), несвоевременностью выявления и лечения ТБ, коморбидностью, степенью выраженности иммуносупрессии, социальной отягощенностью, употреблением наркотических средств, пребыванием в местах лишения свободы, бездомностью и пр. Смертность пациентов с ко-инфекцией почти в 3 раза превышает аналогичный показатель у ВИЧ-негативных больных. Успехи широкого применения АРВТ,

повышающие качество и продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, нивелируются высокой заболеваемостью и смертностью от туберкулеза среди этой популяции. Количество зарегистрированных ВИЧ-инфицированных в мире в 2018 г., страдающих туберкулезом, достигло 409 770 человек, что составило 86% всех случаев активного туберкулеза. Эффективность терапии пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и МЛУ-ТБ не превышает 56%, а ШЛУ-ТБ — 39% [1, 3].

В России ежегодно отмечается рост численности больных, у которых туберкулез развился на фоне прогрессирующей иммуносупрессии [1]. Среди больных с ВИЧ достоверно чаще встречаются ЛУ формы туберкулеза, что делает оптимизацию химиотерапии наиболее востребованной для данной когорты больных. До настоящего времени ранняя диагностика туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией представляет определенные трудности в связи с нетипичным его течением, остро прогрессирующим характером, высокой склонностью к генерализации [4–6]. В частности, трудности лучевой диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией обусловлены широким спектром легочной патологии со схожими рентгенологическими проявлениями, а также сочетанием его с рядом других заболеваний, имеющих схожую рентгенологическую симптоматику [2]. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) — один из существенных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии (ХТ) туберкулеза [7, 8]. Особую тревогу вызывает нарастание числа случаев туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [9]. Лекарственная устойчивость МБТ у больных с туберкулезом легких имеет не только клиническое и эпидемиологическое, но и большое экономическое значение, так как лечение таких пациентов обходится намного дороже [7, 8, 10]. Лечение данной формы туберкулеза требует назначения дорогостоящих препаратов, по большей части обладающих бактериостатической активностью, с большим спектром нежелательных реакций. В последние годы для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ используются препараты бедаквилин, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат и линезолид. В литературе данных об эффективности и безопасности лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ-ТБ недостаточно. Повышение эффективности терапии больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ с ВИЧ-инфекцией является актуальной задачей. Мы позволили себе представить первый опыт применения бедаквилина и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ МБТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования

Обследовано и пролечено 63 пациента с ВИЧ-инфекцией больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ. Все пациенты в зависимости от назначения противотуберкулезных препаратов разделены на четыре группы. В 1-й группе (ГК1, n=12) назначали противотуберкулезные препараты с учетом ЛЧ МБТ без включения препаратов нового поколения; 2-я группа (ГК2, n=19) получала лечение с включением в схему терапии бедаквилина (Bdq), 3-я группа (ГК3, n=13) — с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр); 4-я группа (ОГ, n=19) получала бедаквилин и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат в составе комбинированной ХТ. Группы сопоставимы по клинико-рентгенологическим и бактериологическим характеристикам. Все пациенты с ВИЧ-инфекцией, включенные в исследование, на момент начала химиотерапии имели относительно удовлетворительный уровень CD4-клеток (350 и более). У 33,3% (21) больных уровень CD4-клеток превышал 500 кл./мкл, у остальных 66,7% (42) показатель CD4-клеток колебался в пределах от 350 до 500 кл./мкл. Существенных различий по уровню CD4-клеток между группами не выявлено ($p < 0,05$) (рис. 1).

Антиретровирусную терапию (ВААРТ) получали 73% больных. В 75% случаев ВААРТ состояла из комбинации «тенофовир/ламивудин + дарунавир + абакавир». Прием ВААРТ у 41,3% пациентов начался одновременно с противотуберкулезной терапией. Интоксикационный синдром в различных сочетаниях установлен у 45 (71,4%) человек, респираторные проявления (кашель с мокротой, одышка при физической нагрузке и др.) — у 39 (61,9%) паци-

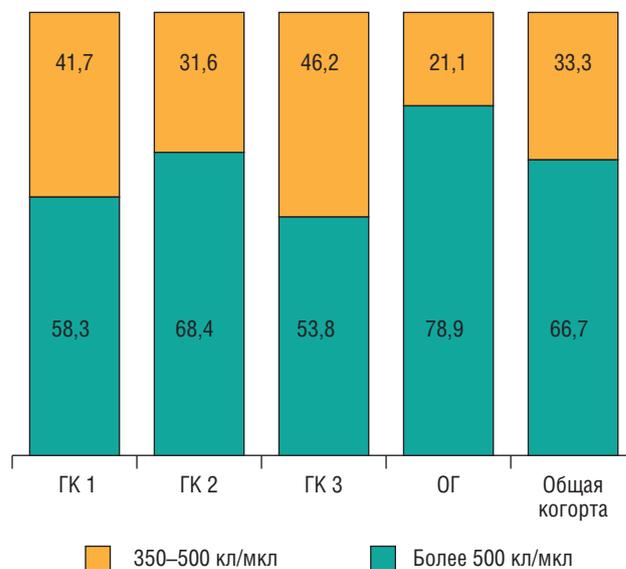


Рис. 1. Количество CD4-клеток в группах обследованных

ентов, изменения в клиническом анализе крови — у 14 (22,2%). Эффективность лечения оценивалась по показателю прекращения бактериовыделения, закрытию полостей распада для деструктивных процессов и наличию положительной рентгенологической динамики у пациентов без распада. Оценка нежелательных реакций (НР) проводилась с использованием «Общей терминологии критериев нежелательных явлений» (версия 4.03). Определение степени достоверности причинно-следственной связи «лекарство — НР» осуществлялось с помощью алгоритма Нارانжо. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы Statistica 8, включая расчет доверительных интервалов с помощью точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных больных преобладали мужчины 48 (76,1%), женщин было 15 (23,9%) (табл. 1).

Достоверных различий по гендерному составу между группами не выявлено. Больше половины пациентов были трудоспособного возраста. Преобладали лица до 44 лет (табл. 2).

По структуре клинических форм преобладал диссеминированный туберкулез легких 12 (19,0%), в группах достоверно не различался. Единичными пациентами представлен инфильтративный туберкулез легких, очаговый и кавернозный туберкулез (табл. 3).

Клинические проявления в различных сочетаниях имели место у 45 (71,4%) больных. Преобладали

Таблица 1

Гендерный состав групп пациентов (абс. число)

Пол	Резервные ПТП (ГК1)	Vdq (ГК2)	Трр (ГК3)	Vdq+Трр (ОГ)
Всего	12	19	13	19
Мужчины	9 (75%)	12 (63%)	11 (8%)	16 (84%)
Женщины	3	7	2	3

Клинические и лабораторные проявления туберкулеза

Группа	Количество	Интоксикационный синдром, абс. (%)	Респираторные симптомы, абс. (%)	Изменения в анализе крови, абс. (%)
ГК1	12	8 (66,7)	7 (58,3)	2 (16,7)
ГК2	19	12 (63,2)	11 (57,9)	4 (21,0)
ГК3	13	10 (76,9)	10 (76,9)	3 (23,0)
ОГ	19	15 (78,9)	11 (57,9)	5 (26,3)
Всего	63	45 (71,4)	39 (61,9)	14 (22,2)

Таблица 2

Возрастной состав групп пациентов (абс. число)

Возрастные группы по ВОЗ	Резервные ПТП (ГК1)	Vdq (ГК2)	Трр (ГК3)	Vdq+Трр (ОГ)
Всего	12	19	13	19
18–44 года	12 (100%)	15 (79%)	13 (100%)	19 (100%)
45–49 лет	–	4	–	–
60–75 лет	–	–	–	–

Таблица 3

Клинические формы туберкулеза в группах (абс. число)

Формы туберкулеза	Резервные ПТП (ГК1)	Vdq (ГК2)	Трр (ГК3)	Vdq+Трр (ОГ)
Всего	12	19	13	19
Диссеминированный	8 (67%)	14 (74%)	10 (77%)	14 (74%)
Инфильтративный	2	2	–	1
Очаговый	1	1	1	1
Туберкулема	1	–	1	1
Кавернозный	–	2	1	2

общие симптомы интоксикации: повышение температуры до субфебрильных и фебрильных цифр, потливость, слабость, снижение аппетита, раздражительность. Респираторные симптомы проявлялись в виде непродуктивного кашля, у небольшого количества пациентов со слизистой мокротой, одышка при физической нагрузке наблюдалась у единичных больных. Изменения в анализах крови увеличение количества лейкоцитов до $10 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ в пределах 24–30 мм/ч установлено у 22% пациентов. Достоверных различий в проявлениях интоксикационного синдрома между группами не выявлено (табл. 4).

Методом микроскопии МБТ определялись у 39 (61,9%) пациентов. При выделении микобактерий на

Таблица 4

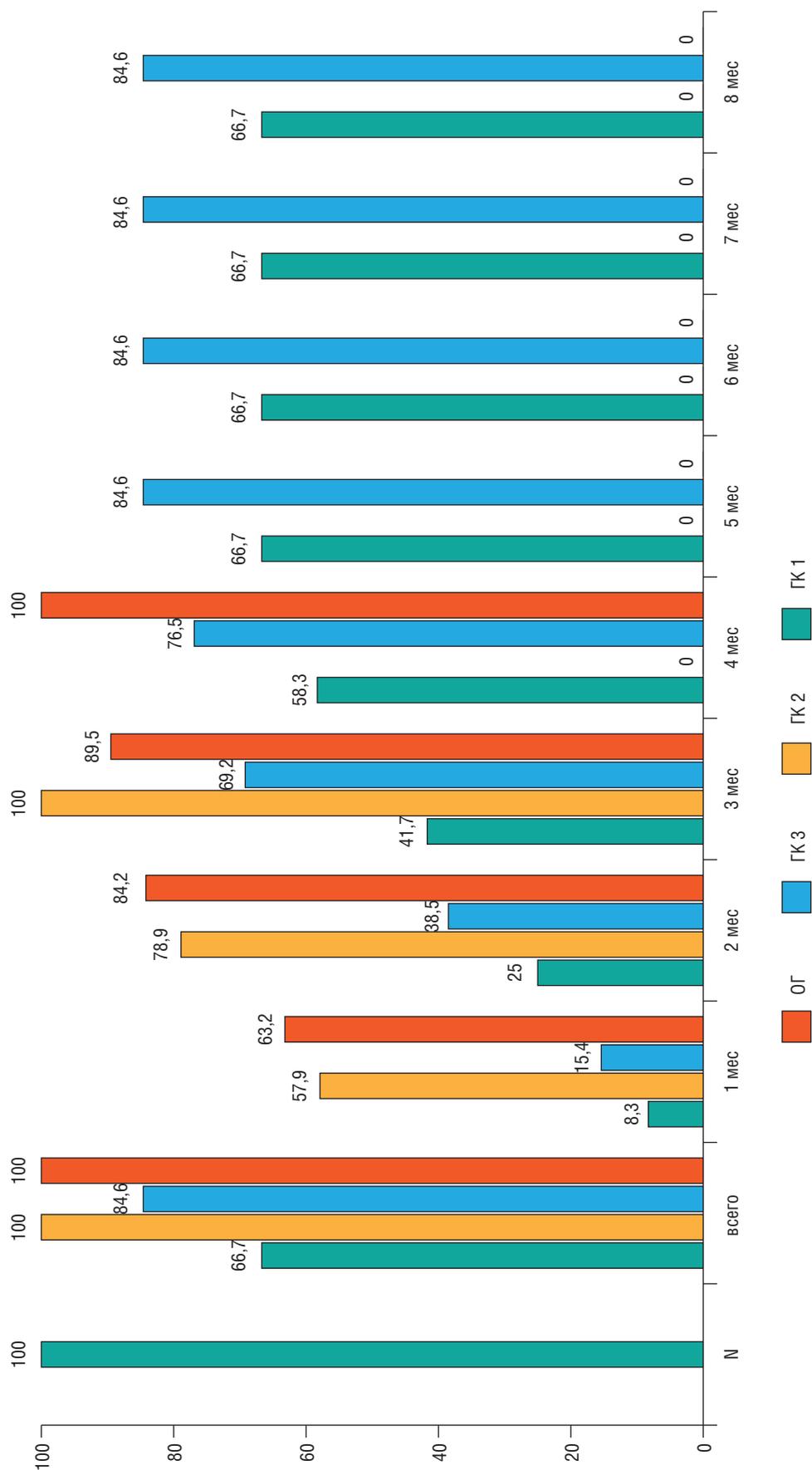


Рис. 2. Прекращение бактериовыделения у больных с ВИЧ-инфекцией

жидких питательных средах в системе BACTEC MGIT 960 у всех пациентов получены положительные результаты. Лекарственная устойчивость МБТ подтверждена у всех пациентов.

Спектр лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам в исследуемых группах достоверно не различался, у всех установлена ЛУ к рифампицину и изониазиду, у 1/3 к инъекционному препарату или фторхинолону.

Всем пациентам назначена противотуберкулезная терапия с учетом ЛЧ МБТ. В ГК1 назначали противотуберкулезные препараты с учетом ЛЧ МБТ без включения препаратов нового поколения; больные ГК2 получали лечение с включением в схему терапии бедаквилина; пациенты ГК3 — с включением тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлората; обследованные ОГ принимали бедаквилин и тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат в составе комбинированной ХТ.

На фоне проводимой терапии симптомы интоксикации перестали определяться в ОГ и ГК2 — к 1,5 мес, в ГК3 — через 2 мес и ГК1 — через 2,5 мес. Лейкоцитоз периферической крови сохранялся к окончанию интенсивной фазы лечения у единичных больных в группах, получавших Трр — ГК3 и ГК1. В основной группе и у пациентов, получавших бедаквилин — ОГ и ГК2, к этому сроку количество лейкоцитов нормализовалось.

К окончанию интенсивной фазы лечения у всех больных ОГ и ГК2 было достигнуто стойкое прекращение бактериовыделения (рис. 2). В ГК3 данный показатель составил 84,6% (11 из 13 чел.), в ГК1 — 66,7% (8 из 12 чел.). Уже к концу 1-го месяца лечения прекращение бактериовыделения достоверно чаще ($p < 0,05$) определялось у пациентов, принимавших в составе комбинированной сочетания бедаквилина и Трр (84,2%) и только бедаквилина (78,9%) по сравнению с пациентами ГК3 и ГК1, соответственно 38,5 и 25%.

Средний ($M \pm m$) срок прекращения бактериовыделения в ОГ и ГК2 составил $1,6 \pm 0,6$, в ГК3 — $2,6 \pm 1,6$, ГК1 — 3 ± 2 мес. Уже к концу 1-го месяца лечения прекращение бактериовыделения достоверно чаще ($\phi^*_{эмр} = 8,9$, $p < 0,05$) в ОГ и ГК2.

Сочетанная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных больных создает высокую медикаментозную нагрузку и может существенно повлиять на переносимость комбинированной терапии. Для оценки переносимости комплексной терапии у больных с ВИЧ-инфекцией проводился клинический и лабораторный мониторинг нежелательных реакций. Также с помощью таблицы Наранжо была установлена связь нежелательных явлений с приемом (ВААРТ).

В каждой из групп наблюдения примерно одинаковая доля ВИЧ-инфицированных больных при-

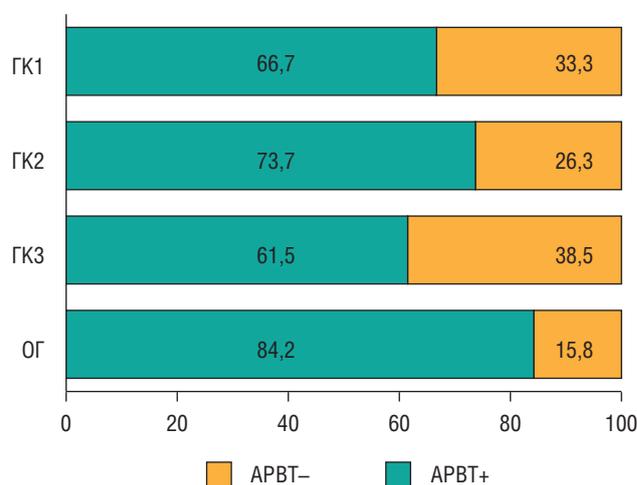


Рис. 3. Антиретровирусная терапия в группах исследования (%)

мала (ВААРТ) (рис. 3). Достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Деструктивные процессы установлены у 54 пациентов (84,3%). На фоне комплексной терапии достигнута значительная рентгенологическая положительная динамика к окончанию ИФЛ, в том числе с закрытием полостей распада. Закрытие полостей распада к концу интенсивной фазы достигнуто в ОГ (55,6%), в контрольных группах соответственно ГК1 — 54%, ГК2 — 56,2%, ГК3 — 75%. Достоверных различий по закрытию полостей распада между группами не выявлено. У пациентов без деструкции в группах отмечена положительная рентгенологическая динамика, случаев с отрицательной или отсутствием динамики не зафиксировано. Статистически достоверной разницы по показателю закрытия полостей распада между группами не выявлено ($\phi^*_{эмр} = 0,915$, $p > 0,05$).

В группах, принимавших бедаквилин или тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат либо их сочетание с АРВТ, серьезных НР отмечено не было. Нежелательные реакции легкой степени установлены у 62% пациентов, средней степени тяжести — у 28,7%, умеренные — у 8,5%. По группам достоверных различий в развитии НР не отмечено соответственно в ГК1 у 81,3% пациентов; в ГК2 — у 78,9%, в ГК3 — 77% и в ОГ — у 63,2%. В структуре нежелательных явлений преобладали желудочно-кишечные и психоневрологические расстройства. Более чем в половине (27 из 50) случаев развития НР установлена «возможная» или «вероятная» причинно-следственная связь с приемом АРВТ, либо прочими препаратами резервного ряда. У 4 пациентов, получавших бедаквилин в сочетании с АРВТ, отмечено появление жалоб на озноб и кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных цифр на прием первых доз бедаквилина. Во всех 4 наблюдениях в схему АРВТ входил

препарат ритонавир, что возможно свидетельствует о негативном лекарственном взаимодействии его с бедаквилином. Комбинированный прием множества лекарственных препаратов затрудняет идентификацию «виновника» нежелательного явления. С помощью таблицы Наранжо определена причинно-следственная связь приема различных компонентов АРВТ с возникшим побочным явлением. У половины (10 из 19) ВИЧ-инфицированных пациентов основной группы установлена связь побочной реакции с приемом препаратов АРВТ. Следует учесть малый объем выборки.

Из 16 пациентов с ВИЧ (ОГ), принимавших параллельно с ПТТ антиретровирусные препараты, у 3 человек установлено повышение АЛТ и АСТ свыше 250 ммоль/л, и у одного пациента выявлен токсический гепатит. У пациентов, получавших бедаквилин в сочетании с АРВТ, чаще (4 из 16) отмечено появление жалоб на озноб и кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных цифр после приема бедаквилина и в течение всего периода ежедневного приема (14 дней). При переходе на прием бедаквилина 3 раза в неделю подобные жалобы прекращались без дополнительного медицинского вмешательства. Во всех наблюдениях в схему АРВТ входил препарат ритонавир, возможно их лекарственное взаимодействие приводит к такому побочному эффекту.

Таким образом, в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов применение комплексной противотубер-

кулезной терапии приводит к ликвидации клинических проявлений заболевания у всех больных. Применение бедаквилина у больных с ВИЧ-инфекцией, в том числе в сочетании с тиюреидоиминотетрагидрином перхлоратом, позволяет достигнуть прекращения бактериовыделения у всех больных к 4-му месяцу лечения; в контрольных группах (ГК3 и ГК1) этот показатель не превышал 84,6 и 66,7% соответственно. Закрытие полостей распада в ОГ и ГК2 также происходит у половины больных к 3 мес лечения. В основной и контрольных группах у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечались чаще нежелательные явления легкой степени, что говорит о переносимости и безопасности совместного приема препаратов и антиретровирусной терапии.

Выводы

1. Включение бедаквилина в сочетании с тиюреидоиминотетрагидрином перхлоратом и бедаквилина в комплексную химиотерапию туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ у ВИЧ-положительных пациентов достоверно повышает эффективность лечения по показателю прекращения бактериовыделения и закрытию полостей распада.
2. Сочетанный прием бедаквилина и тиюреидоиминотетрагидрином перхлората и антиретровирусной терапии хорошо переносится больными.

Список литературы

1. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (8): 15–24. [Nechaeva O.B. TB Situation in Russia. Tuberculosis and Lung Diseases 2018; 96 (8): 15–24 (In Russ.)]. URL: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 528. [HIV and AIDS. National leadership. Short edition ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2014: 528 (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-2891-7.
3. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / Галкин В.Б., Еленкина Ж.В., Епифанцева Н.А., Зайцева С.М., Зеленина А.Е., Зырянова О.Г., Кононенко Ю.С., Кустова И.В., Милюткина П.А., Нечаева О.Б., Новикова Т.В., О.В. Овсянкина, Овчинникова О.А., Панкова Н.И., Пирогова Н.Д., О.А. Подгайна, Самарина Е.А., Свицарская А.К., Стерликов С.А., Стрелков А.Н., Суцешевских М.А., Чебагина Т.Ю., Юхнова Е.А., Яруллина Р.С.; под ред. С.А. Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017: 53. [TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, Peculiarities of Clinical Manifestations, and Treatment Outcomes / Galkin V.B., Yelenkina Zh.V., Yepifantseva N.A., Zaitseva S.M., Zelenina A.E., Zyryanova O.G., Kononenko Y.S., Kustova I.V., Milyutina P.A., Nechaeva O.B., Novikova T.V., Ovsyankina O.V., Ovchinnikova, Pankova N.I., Pirogova N.D., Podgainaya O.A., Samarina Y.A., Svi-charskaya A.K., Sterlikov S.A., Strelkov A.N., Sushchevskikh M.A., Chebagina T.Y., Yukhnova Y.A., Yarullina Y.S.; ed. by S.A. Sterlikov. Moscow, 2017: 53 (In Russ.)].
4. Зимица В.Н., Кравченко А.В., Викторова И.Б., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких 2011; 88 (11): 003–009. [Zimica V.N., Kravchenko A.V., Viktorova I.B., Samoiloa A.G., Vasilyeva I.A. Treatment of tuberculosis in patients with HIV infection. Tuberculosis and lung diseases 2011; 88 (11): 003–009 (In Russ.)].
5. Singh P., Kumari R., Lal R. Bedaquiline: Fallible Hope Against Drug Resistant Tuberculosis. Indian J. Microbiol. 2017; 57 (4): 371–377.
6. Баласанянц Г.С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (9): 49–54 [Balasanyants G.S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. Tuberculosis and Lung Diseases 2017; 95 (9): 49–54 (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54.
7. Bionghi N., Daftary A., Maharaj B., Msibi Z., Amico K.R., Friedland G., Orrell C., Padayatchi N., O'Donnell M.R. Pilot evaluation of a second-generation electronic pill box for adherence to Bedaquiline and antiretroviral therapy in drug-resistant TB/HIV co-infected patients in KwaZulu-Natal, South Africa. BMC Infect Dis. 2018 Apr 11; 18 (1): 171. doi: 10.1186/s12879-018-3080-2.
8. Pontali E., Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Spanevello A., Migliori G.B. Management of drug resistant TB in patients with HIV co-infection. Expert Opin Pharmacother 2015; 16 (18): 2737–2750. doi: 10.1517/14656566.2015.1100169. Epub 2015 Oct 19. Review. PMID: 26478945.

9. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 240. [Phthiisiology. National clinical guidelines / ed. by P.K. Yablonsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2016: 240 (In Russ.)] ISBN 978-5-9704-3675-2.
10. O'Donnell M.R., Padayatchi N., Daftary A., Orrell C., Dooley K.E., Rivet Amico K, Friedland G. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection. *Lancet HIV* 2019; 6 (3): 201–204. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30035-9.

Поступила в редакцию 12.07.2019 г.

Сведения об авторах:

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопульмонология» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: mv@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136;

Ершова Елена Сергеевна — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; врач-фтизиатр Ханты-Мансийского клинического противотуберкулезного диспансера; 628011, Ханты-Мансийск, Ханты-Мансийский автономный округ, ул. Гагарина, д. 76а; e-mail: ele3897@mail.ru;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделением физиотерапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru; ORCID 0000-0003-0977-3002;

Чернохаева Ирина Владиславовна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких; врач-фтизиатр, заведующая отделением терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: chernokhaev@mail.ru; ORCID 0000-0002-5595-7446;

Анисимова Анастасия Ильинична — клинический ординатор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: anisimova_59@mail.ru; ORCID 0000-0003-4991-3663;

Старшинова Анна Андреевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: starshinova_777@mail.ru; ORCID 0000-0002-9023-6986;

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: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.



www.med-alyans.ru

На официальном сайте журнала «Медицинский альянс» вы можете скачать архив всех номеров, направить в редакцию статью в режиме онлайн или по электронной почте medalliance@inbox.ru.

Сайт журнала: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn>

Правила для авторов: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/about/submissions>

Осцилляторная механика аппарата вентиляции в раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких

О.С. Володич¹, Л.Д. Кирюхина¹, Н.В. Денисова¹, Н.Г. Нефедова¹,
А.О. Аветисян¹, Г.Г. Кудряшов¹, Л.И. Арчакова^{1,2}, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

The impulse oscillometry technique in patients with pulmonary tuberculosis in pre- and post-operative surgical treatment

O. Volodich¹, L. Kiryukhina¹, N. Denisova¹, N. Nefedova¹,
A. Avetisyan¹, G. Kudryashov¹, L. Archakova^{1,2}, P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

В связи с ростом числа больных с лекарственно устойчивым туберкулезом все чаще требуется включать хирургический этап в лечение данной категории пациентов. Оценка вентиляционной функции легких с помощью общепринятых методов исследования, требующих максимальных и форсированных дыхательных маневров, в раннем послеоперационном периоде невозможна. В связи с этим для контроля проходимости дыхательных путей после хирургического вмешательства был предложен метод импульсной осциллометрии (ИО), для которого достаточно обычного спокойного дыхания. **Цель исследования:** выявить особенности изменений параметров импульсной осциллометрии у больных с туберкулезом легких с разным объемом резекции легких в раннем послеоперационном периоде. **Материалы и методы.** Обследовано 73 пациента с туберкулезом легких, которым были проведены 22 сегментэктомии, 27 лобэктомии, 24 пневмонэктомии. Исходно параметры вентиляции оценивались методами спирометрии

и бодиплетизмографии, ИО выполнялась до и через 7–10 дней после операции. **Результаты.** В раннем послеоперационном периоде достоверно изменилось реактивное сопротивление на частоте 5 Гц, связанное с повышением эластического сопротивления в группах сегмент- и лобэктомий. Анализ средних отклонений после операции показал повышение общего дыхательного сопротивления и его резистивного компонента на частоте 5 Гц во всех группах. Резистанс на частоте 20 Гц в группах сегмент- и лобэктомий снизился, после пневмонэктомий повысился. **Заключение.** В раннем послеоперационном периоде при сегмент- и лобэктомиях наблюдалось ухудшение проходимости периферических дыхательных путей при снижении сопротивления центральных отделов. В группе пневмонэктомий резистивное сопротивление возрастало и в периферических и в центральных дыхательных путях.

Ключевые слова: функциональные легочные тесты, импульсная осциллометрия, хирургическое лечение туберкулеза легких

Summary

Owing to a growing number of patients with drug-resistant tuberculosis, it is increasingly demanding to include the surgical stage when treating this category of patients. The lungs ventilation function assessment by conventional research methods based on the maximum and forced respiratory maneuvers in the early post-operative period is impossible. Therefore, to control the post-operative airways, the impulse oscillometry technique (IO) was proposed, efficient for normal, quiet breathing. **Objective:** identifying the features of IO parameters changes in patients with pulmonary tuberculosis with various extent of pulmonary resection in the early post-operative period. **Materials and methods.** 73 pulmonary tuberculosis patients were examined with various extent of pulmonary resection: 22 segmentectomy, 27 lobectomy, 24 pneumonectomy. Initially, ventilation parameters were assessed by spirometry and

bodyplethysmography, IO was performed in pre-operative and in 7-10 post-operative days. Results: in the early post-operative period, the reactance at a frequency of 5 Hz significantly changed in the segment- and lobectomy groups. The mean deviations after surgery analysis showed an increase in a total respiratory resistance and resistance at 5 Hz in all groups. Resistance at 20 Hz in the segment- and lobectomy groups decreased, after pneumonectomy — increased. **Conclusion:** in the early postoperative period in the groups with the segment- and lobectomies there were an increase of the peripheral airways resistance and a decrease in the central airways resistance. In the group with pneumonectomies, resistance increased in the peripheral and central airways.

Keywords: lung functional testing, impulse oscillometry, surgical treatment of pulmonary tuberculosis

Введение

Туберкулез легких, несмотря на предпринимаемые меры, остается важной проблемой здравоохранения во всем мире. Российская Федерация входит в число 18 стран, для которых решение проблемы туберкулеза является приоритетной задачей [1, 2]. На долю Российской Федерации приходится 10% от всех случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в мире [3]. Неэффективность противотуберкулезной химиотерапии при распространенных деструктивных формах туберкулеза, неудачи в курации туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза являются показаниями к хирургическому лечению таких больных [4]. Своевременное выполнение оперативного этапа лечения дополняет и улучшает результаты консервативной терапии, помогает прекратить бактериовыделение, ликвидировать нефункционирующие участки легочной ткани и ускорить выздоровление и реабилитацию больных [5–8]. Туберкулез органов дыхания вызывает как обструктивные, так и рестриктивные нарушения вентиляции легких [9]. Обструктивный синдром, встречающийся у большинства больных, связан как с самим туберкулезным процессом, так и с наличием сопутствующих неспецифических заболеваний легких и фактора курения [10, 11]. Туберкулез, в свою очередь, способствует формированию хронической неспецифической патологии легких, в том числе развитие бронхоэктазов и хронической обструктивной болезни легких [12–14]. Для выявления вентиляционных нарушений у больных с туберкулезом или перенесших его чаще всего используется спирометрия [15, 16]. Этот метод можно считать «золотым стандартом» в установ-

лении обструктивных нарушений механики дыхания. Однако он требует проведения максимальных и форсированных дыхательных маневров, высокой степени кооперации пациента с медицинским персоналом и отсутствия физиологических препятствий для активных экскурсий грудной клетки. Наличие болевого синдрома в грудной полости, дренажей, кровохарканья, легочных кровотечений препятствует активным дыхательным движениям, получение достоверных данных о функциональных возможностях пациента в таких случаях невозможно.

Метод форсированных осцилляций и его модификация, импульсная осциллометрия (ИО), основаны на изучении частотных свойств аппарата вентиляции в ответ на внешний осцилляторный поток [17]. Методика не требует от пациента специальных дыхательных маневров и может применяться в послеоперационном периоде. Однако следует учитывать, что форсированный выдох, необходимый для получения привычных для клиницистов параметров спирометрии, является нагрузочным тестом и выявляет отклонения в функционировании дыхательных путей в условиях резкого повышения плеврального давления, при спокойном дыхании измерения параметров спирометрии неинформативны. С помощью импульсной осциллометрии объективные данные о механических свойствах аппарата вентиляции можно получить в условиях покоя, что принципиально отличает этот метод исследования. У пациентов с отсутствием нарушений при спокойном дыхании могут выявляться отклонения при нагрузочных тестах, но если патологические отклонения выявляются уже в состоянии покоя, то функциональные возможности в условиях повышенных требований будут значимо ограничены. С помощью ИО

определяют общее сопротивление потоку воздуха, которое оказывает весь аппарат вентиляции (дыхательный импеданс) и его компоненты (резистанс и реактанс), также этот метод позволяет оценить уровень обструкции [18]. Общее дыхательное сопротивление является суммой фрикционного, эластического и инерционного сопротивления аппарата вентиляции. Фрикционное сопротивление, или резистанс (R), измеряемое с помощью ИО, включает аэродинамический и тканевой компоненты. В основном резистанс обусловлен трением молекул газа внутри самой воздушной струи и о стенки трахеобронхиального дерева (аэродинамический компонент). В меньшей степени в его величину вносит вклад трение перемещающихся тканей легких и грудной клетки (тканевой компонент). Реактанс (X) состоит из суммы эластического сопротивления (легких, дыхательных путей и грудной клетки) и инерционного сопротивления (сдвигающихся при дыхании тканей легких, грудной клетки, дыхательных путей и воздуха). Определить реальные значения эластического и инерционного сопротивлений нельзя, но по их суммарной величине (компоненту X) можно судить о преобладании того или другого сопротивления при разных частотах. Метод показал высокую информативность для диагностики и контроля лечения обструктивных заболеваний легких у взрослых и детей, большую чувствительность в выявлении периферической обструкции дыхательных путей, чем спирометрия [19–21]. В единичных исследованиях метод форсированных осцилляций применяли для оценки влияния наркоза во время операций на механику дыхания [22, 23]. Динамика изменений вязкостного (фрикционного) дыхательного сопротивления, измеренного методом форсированных осцилляций, может служить индикатором течения туберкулезного процесса, а метод импульсной осциллометрии может применяться для выявления нарушений проходимости дыхательных путей у больных туберкулезом [24, 25]. Диагностические возможности метода импульсной осциллометрии у оперированных больных туберкулезом легких ранее изучены не были.

Цель исследования

Выявить особенности изменений параметров импульсной осциллометрии в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших хирургический этап комплексного лечения туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное обсервационное исследование с набором материала в 2016–2018 гг. на базе Центра торакальной хирургии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт

фтизиопульмонологии» Минздрава России. В исследование вошло 73 пациента с различными формами туберкулеза легких, прооперированных по поводу туберкулеза легких. Диагноз туберкулеза у больных был верифицирован гистологическим методом, у всех в операционном материале выявлена морфологическая картина туберкулезного воспаления разной степени активности. Более половины больных были бактериовыделителями — 44 человека (60%), из них у 18 выявлялась множественная, у 24 — широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ), у 2 человек была полирезистентность МБТ.

Критерии включения:

- пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом туберкулеза легких (этиологическими или гистологическими методами);
- наличие хирургического этапа в комплексном лечении туберкулеза легких.

Критерии исключения:

- операции на органах грудной клетки в анамнезе;
- генерализованный туберкулез с поражением позвоночника и другие заболевания, ограничивающие подвижность грудной клетки;
- сердечная недостаточность с фракцией выброса <40%.

Схема исследования представлена на рис. 1.

По типу оперативного вмешательства больные были разделены на группы: сегментэктомии (СЭ) — 22 человека, лобэктомии (ЛЭ, сюда же вошли и два пациента с билобэктомиями) — 27 человек, пневмонэктомии (ПЭ) — 24 человека. Характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Во всех трех группах средний возраст составлял до 40 лет, хотя пациенты из группы ПЭ были старше больных из группы СЭ. Индекс массы тела был



Рис. 1. Дизайн исследования: n — количество пациентов

Клиническая характеристика больных

Параметр	Сегментэктомия (n=22)	Лобэктомия (n=27)	Пневмонэктомия (n=24)
Средний возраст (M±SD), годы	33,0±7,3	35,6±13,7	39,2±9,4*
Индекс массы тела (M±SD)	23,9±4,7	23,2±4,1	21,3±2,8
Муж./жен., абс. (%)	11 (50,0)/11 (50,0)	20 (74,1)/7 (25,9)	13 (54,2)/11 (45,8)
Курение, абс. (%)	20 (90,1)	22 (81,5)	20 (83,3)
ЖЕЛ, %Д (M±SD)	110,2±9,6	103,9±14,5	75,5±15,0**
ОФВ ₁ , %Д (M±SD)	101,6±11,8	94,3±18,0	59,3±15,5*

Примечание: ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; Д — должная величина.

* $p < 0,05$ для группы ПЭ по сравнению с группой СЭ; ** $p < 0,05$ для группы ПЭ по сравнению группами СЭ и ЛЭ.

в пределах нормальных значений во всех группах. В группе СЭ и ПЭ количество мужчин и женщин было одинаковым, в группе ЛЭ преобладали мужчины. Большинство обследованных курили. В группе ПЭ вентиляционные параметры были достоверно ниже, чем в группах СЭ и ЛЭ: в среднем по группе жизненная емкость легких (ЖЕЛ) была умеренно снижена, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) значительно снижен.

Формы туберкулеза легких у больных в группах различались: сегментэктомии и лобэктомии выполнялись при туберкулемах, кавернозном (КТЛ) и фиброзно-кавернозном туберкулезе (ФКТ), пневмонэктомии — только при ФКТ. Распределение больных по диагнозам указано на рис. 2.

Всем больным до операции оценивали вентиляционную способность легких классическими методами исследования механики дыхания (спирометрия, бодиплетизмография) на установке экспертной диагностики функции внешнего дыхания MasterScreen Body

Diffusion (VIASYS Healthcare, Германия). Интерпретацию данных и определение вариантов нарушений механики дыхания проводили согласно рекомендациям совместной рабочей группы Американского торакального общества и Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов (2005) [26].

Импульсную осциллометрию выполняли до и через 7–10 дней после хирургического лечения с помощью прибора MasterScreen с модулем импульсной осциллометрии (VIASYS Healthcare, Германия) в соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского респираторного общества [27]. Для обеспечения надежности результатов проводили не менее трех повторных маневров и рассчитывали усредненные данные из них с коэффициентом вариации менее 10%. Для оценки отклонений от нормы измеренные значения показателей соотносили с должными величинами (Д), предложенными фирмой-разработчиком. Анализировались параметры: дыхательный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц (Z_5), резистанс на частоте 5 (R_5) и 20 (R_{20}) Гц, отклонение реактанса на частоте 5 Гц от должной величины X_5 (ΔX_5), площадь реактанса (АХ).

В зависимости от комбинации изменений резистанса и реактанса определяли паттерны вентиляционной способности: норма ($R_5, R_{20} < 140\%$ Д, $\Delta X_5 \leq 0,15$ кПа/л/с), генерализованная обструкция ($R_5, R_{20} \geq 140\%$ Д, $\Delta X_5 \geq 0,15$ кПа/л/с), центральная обструкция ($R_{20} > 140\%$ Д, $\Delta X_5 \leq 0,15$ кПа/л/с), периферическая обструкция ($R_5 \geq 140\%$ Д, $R_{20} < 140\%$ Д, $\Delta X_5 \geq 0,15$ кПа/л/с).

Исследование утверждено этическим комитетом ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России.

Для анализа полученных данных использовали методы описательной статистики, сравнение независимых групп с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия χ^2 Пирсона с использованием статистического пакета Statistica (Statistica 10, StatSoft, Inc., USA). Количественные данные представлены в виде

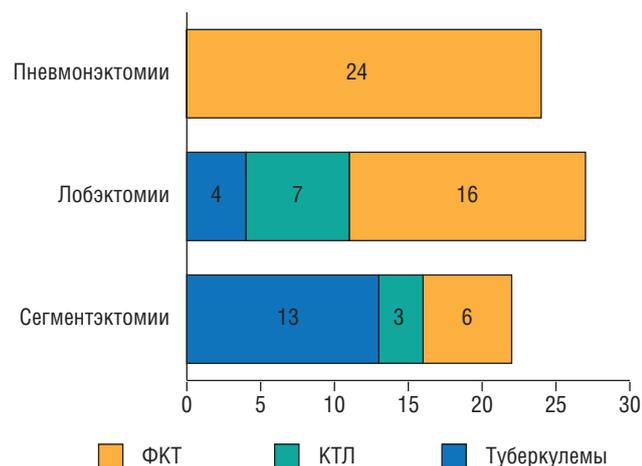


Рис. 2. Распределение больных по формам туберкулеза. КТЛ — кавернозный туберкулез легких; ФКТ — фиброзно-кавернозный туберкулез

арифметического среднего (M) с учетом стандартного отклонения (SD). Для качественных переменных рассматривались абсолютное количество (n) и доля (%). Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ вентиляционной способности легких в режиме максимальных и форсированных дыхательных маневров методами спирометрии и бодиплетизмографии до операции показал, что обструктивный вариант нарушений механики дыхания наблюдался во всех группах, а у больных с лобэктомиями и пневмонэктомиями преобладал. Данные нарушения выявлены у 36,4% пациентов с СЭ, у 63,0% — с ЛЭ и у 67,0% — с ПЭ. При этом у 5 больных (22,7%) с СЭ и у 5 (18,5%) с ЛЭ обнаружено изолированное повышение остаточного объема легких, что свидетельствовало об обструкции мелких дыхательных путей. Рестриктивный вариант наруше-

ний встречался в единичных случаях в группах с лобэктомиями и пневмонэктомиями (3,7 и 8% соответственно). Наиболее тяжелые смешанные вентиляционные нарушения выявлены только в группе ПЭ (25%) (рис. 3).

Оценка механических свойств легких при спокойном дыхании методом импульсной осциллометрии показала, что у пятой части больных из группы СЭ (23%) и почти у трети с ЛЭ (30%) наблюдались обструктивные нарушения, преимущественно центральных дыхательных путей. В группе пациентов с ПЭ нарушения проходимости дыхательных путей при спокойном дыхании встречались чаще — у 63% обследованных, у половины из них обструкция была генерализованной (табл. 2).

Сравнение значений показателей импульсной осциллометрии в каждой группе до и после операций представлено в табл. 3. Средние параметры резистанса и реактанса в группах СЭ и ЛЭ находились в пределах нормы и до, и после операции. Наблюдался достаточно большой разброс параметров, но отклонение

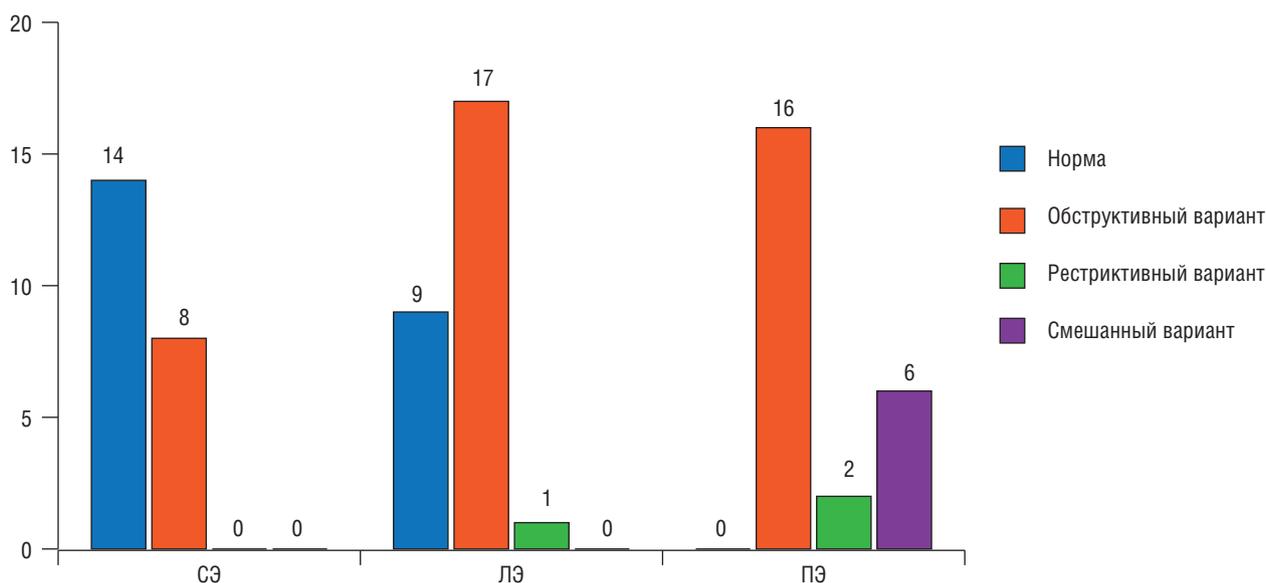


Рис. 3. Варианты вентиляционных нарушений, выявленные до оперативного лечения (n)

Таблица 2

Варианты вентиляционных нарушений по данным импульсной осциллометрии в зависимости от типа операций [абс. (%)]

Варианты результатов импульсной осциллометрии	Сегментэктомия (n=22)	Лобэктомия (n=27)	Пневмонэктомия (n=24)	Всего (n=73)
Норма	17 (77,3)	19 (70,4)	9 (37,5)	45 (61,6)
Обструкция:				
генерализованная	1 (4,5)	3 (11,1)	12 (50,0)	16 (21,9)
центральная	4 (18,2)	4 (14,8)	3 (12,5)	11 (15,1)
периферическая	0	1 (3,7)	0	1 (1,4)

Таблица 3

Параметры импульсной осциллометрии до и после операции

Параметры ИО	M±SD до операции	M±SD после операции	p
Сегментэктомии			
Z ₅ , % Д	103,88±28,92	111,04±24,02	0,49
R ₅ , % Д	103,47±23,05	106,04±23,55	0,75
R ₂₀ , % Д	119,37±27,95	116,83±24,71	0,97
X ₅ , кПа/л/с	-0,08±0,03	-0,10±0,04	0,07
ΔX ₅	0,08±0,03	0,11±0,04	0,04
RF, Гц	9,62±1,68	11,12±2,83	0,08
Лобэктомии			
Z ₅ , % Д	120,38±31,57	123,61±34,82	0,66
R ₅ , % Д	116,19±28,72	118,22±31,69	0,72
R ₂₀ , % Д	129,80±25,60	129,01±27,54	0,84
X ₅ , кПа/л/с	-0,09±0,04	-0,11±0,04	0,05
ΔX ₅	0,10±0,05	0,11±0,04	0,03
RF, Гц	10,75±4,06	11,48±3,72	0,35
Пневмонэктомии			
Z ₅ , % Д	153,03± 40,02	156,99±36,81	0,64
R ₅ , % Д	142,31±31,64	145,21±29,55	0,64
R ₂₀ , % Д	138,39±28,55	145,03±23,26	0,53
X ₅ , кПа/л/с	-0,17±0,10	-0,18±0,08	0,56
ΔX ₅	0,17±0,10	0,18±0,09	0,67
RF, Гц	17,93±6,19	17,15±8,17	0,56

реактанса на частоте 5 Гц (ΔX₅) в группах с ограниченными резекциями было достоверным. В группе пневмонэктомий до операции были повышены Z₅, R₅, смещен реактанс в сторону низких частот, R₂₀ был на верхней границе нормы. Такая комбинация изменений параметров отражает наличие обструктивных изменений преимущественно в периферических отделах. Через 7–10 дней после ПЭ отмечалась тенденция к повышению сопротивления на всем диапазоне частот, резистивное сопротивление в центральных отделах дыхательных путей (R₂₀) повысилось до уровня умеренных нарушений. Однако достоверной разницы показателей до и после хирургического лечения выявлено не было.

При анализе средних отклонений параметров ИО после операции установлено, что общее дыхательное сопротивление на частоте 5 Гц в раннем послеоперационном периоде повысилось при всех объемах оперативного вмешательства (рис. 4). При СЭ и ЛЭ

наблюдалось повышение резистанса на частоте 5 Гц и снижение на частоте 20 Гц, что характеризует повышение сопротивления в периферических отделах дыхательных путей при снижении сопротивления центральных отделов. В группе ПЭ резистивное сопротивление возрастало на всем диапазоне частот, но на частоте 20 Гц увеличение резистанса оказалось более выраженным, что свидетельствовало об ухудшении проходимости центральных дыхательных путей.

Во всех группах также было выявлено увеличение площади реактанса (AX), преимущественно из-за увеличения отклонения реактанса на частоте 5 Гц (ΔX), особенно выраженного в группах с ограниченными резекциями (рис. 5). Смещение реактивного сопротивления в область низких частот неспецифично и может быть связано как с ухудшением проходимости периферических дыхательных путей, так и с нарастанием эластического сопротивления аппарата вентиляции, что увеличивает нагрузку на дыхательные мышцы и создает дополнительное препятствие к эффективному откашливанию.

С учетом большого разброса значений параметров в раннем послеоперационном периоде был проведен индивидуальный анализ данных ИО. В группе СЭ выявлено значимое ухудшение проходимости дыхательных путей у 3 пациентов (13,6%) — у 2 пациентов до СЭ была выявлена центральная обструкция, после оперативного вмешательства нарушения проходимости дыхательных путей стали генерализованными, у одного пациента исходно измеренные показатели ИО находились в пределах нормы, после СЭ зарегистрирована обструкция центральных дыхательных путей. Наблюдалась и противоположная динамика — у одного пациента (4,5%) уже в раннем послеоперационном периоде проходимость дыхательных путей при спокойном дыхании восстановилась до нормального уровня.

После ЛЭ значимое ухудшение вентиляционной способности по данным ИО наблюдалось в 5 случаях (18,5%): у 3 обследованных при исходно нормальной вентиляции в покое после операции развилась генерализованная обструкция; у одного пациента до ЛЭ выявлена центральная обструкция, после операции нарушения стали генерализованными; у одного обследованного исходно нарушений выявлено не было, после ЛЭ зарегистрированы признаки нарушений проходимости центральных отделов дыхательных путей. В группе ЛЭ также были пациенты с улучшением проходимости дыхательных путей в раннем послеоперационном периоде (n=3, 11%), у 2 из них при исходном исследовании до операции выявлен бронхоспазм и они получали дополнительную бронхолитическую терапию, в послеоперационном периоде на фоне терапии нарушений вентиляции при спокойном дыхании не выявлено.

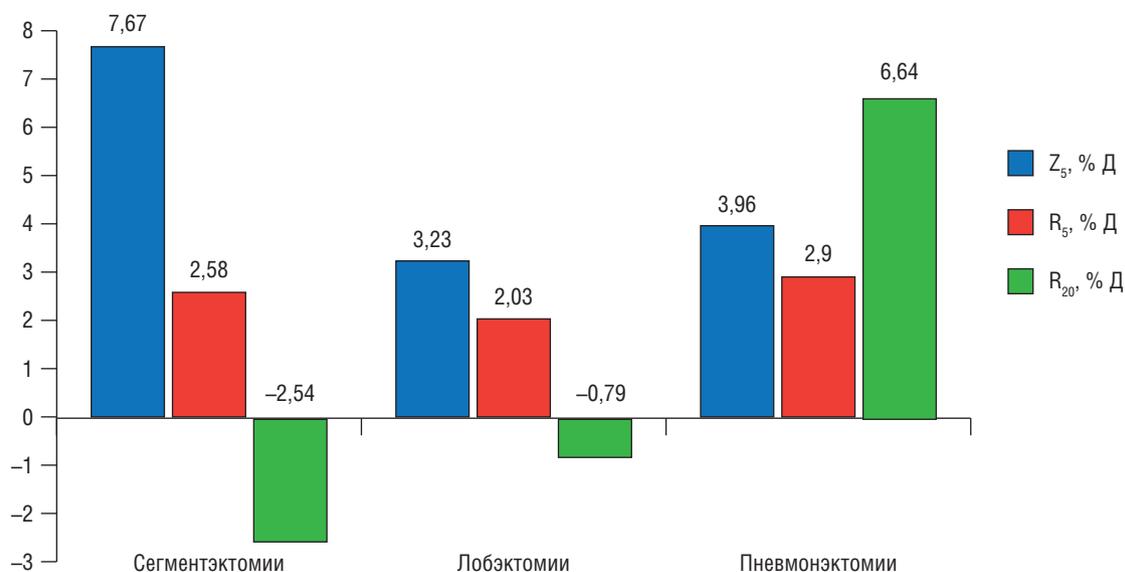


Рис. 4. Средние отклонения общего дыхательного сопротивления (Z_5) и резистанса на частоте 5 Гц (R_5) и на частоте 20 Гц (R_{20}) (% Д). Д — должная величина

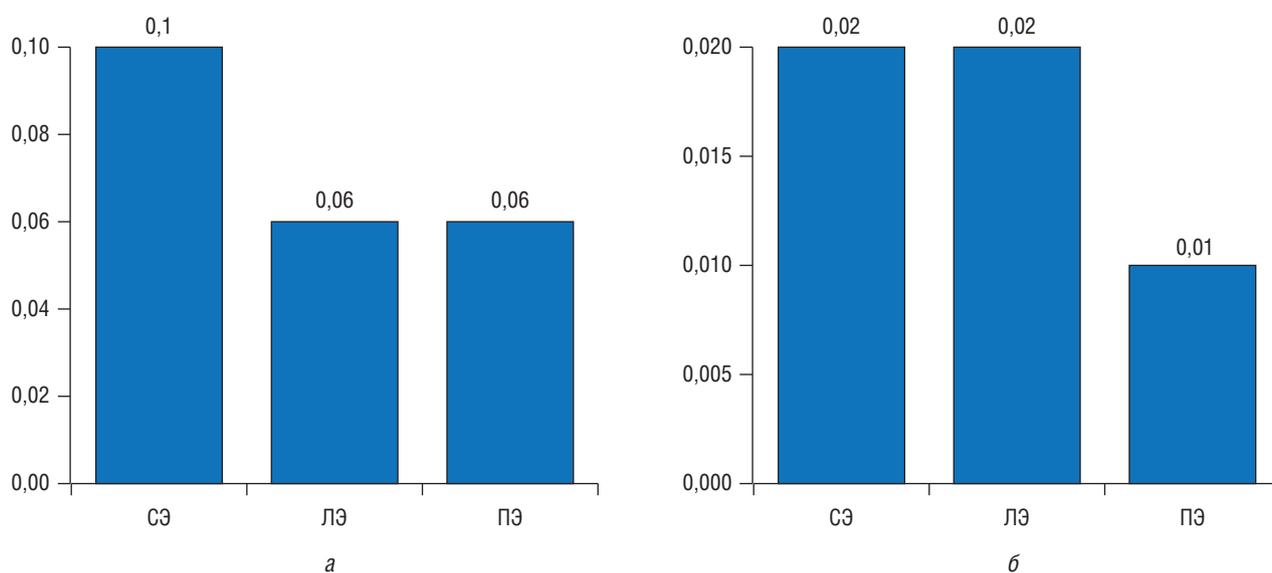


Рис. 5. Средние отклонения параметров реактанса: а — площади реактанса (АХ, кПа/л); б — отклонения реактанса на частоте 5 Гц от должной величины (ΔX_5 , кПа/л/с)

У больных из группы пневмонэктомий выраженные изменения общего дыхательного сопротивления и его компонентов наблюдались до оперативного вмешательства и сохранялись в раннем послеоперационном периоде, но у 9 пациентов (37,5%) были выявлены значительные изменения — у 6 человек обструкция стала генерализованной, у 3 увеличилась выраженность нарушений в центральных отделах бронхиального дерева. Улучшение параметров вентиляции после ПЭ наблюдалось у 3 пациентов, у которых также до операции был выявлен бронхоспазм и которые получали бронхолитическую терапию.

Выводы

В раннем послеоперационном периоде общее дыхательное сопротивление повысилось при всех объемах оперативного вмешательства. При сегмент- и лобэктомиях наблюдалось ухудшение проходимости периферических дыхательных путей (повышение резистивного сопротивления на частоте 5 Гц) при снижении сопротивления центральных отделов (снижение резистанса на частоте 20 Гц).

В группе пневмонэктомий резистивное сопротивление возрастало на всем диапазоне частот, но на

частоте 20 Гц увеличение резистанса оказалось более выраженным, что свидетельствовало об ухудшении проходимости центральных дыхательных путей.

У пациентов со всеми объемами оперативного вмешательства в раннем послеоперационном периоде выявлены признаки повышения эластического сопротивления, что проявлялось смещением реактивного сопротивления на низких частотах. В группе с пневмоэктомиями признаки повышения эластического сопротивления были значительно выражены и

на дооперационном этапе, смещение реактивного сопротивления после операции было ниже, чем в группах с сегмент- и лобэктомиями.

Импульсная осциллометрия может быть использована для выявления нарушений проходимости дыхательных путей при спокойном дыхательном режиме в раннем послеоперационном периоде с уточнением типа обструкции (генерализованная, центральная, периферическая).

Список литературы

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (6): 9–21. [Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. Tuberculosis and Lung Diseases 2017; 95 (6): 9–21. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21.
2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (8): 15–24. [Nechaeva O.B. TB situation in Russia. Tuberculosis and Lung Diseases 2018; 96 (8): 15–24 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
3. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
4. Применение хирургических методов в лечении туберкулеза легких // Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 176–187. [Primenenie hirurgicheskikh metodov v lechenii tuberkuleza legkih. Ftiziatriya // Nacional'nye klinicheskie rekomendacii / pod red. P.K. Jablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 176–187 (In Russ.)].
5. Кудряшов Г.Г., Васильев И.В., Ушков А.Д. и др. Непосредственные результаты мини-инвазивных лобэктомий при локализованном одностороннем туберкулезе легких: сравнение робот-ассистированного и видеоторакоскопического доступов. Медицинский альянс 2018; (1): 51–59. [Kudriashov G., Vasilev I., Ushkov A. et al. Immediate results of minimally invasive lobectomy for localized single-sided pulmonary tuberculosis: comparison of robot-assisted and video-assisted approaches. Medicinskij al'yans 2018; (1): 51–59. (In Russ.)].
6. Батыршина Я.Р., Краснов В.А., Петренко Т.И. Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов. Туберкулез и болезни легких 2016; 94 (5): 28–34. [Batyrsheina Y.R., Krasnov V.A., Petrenko T.I. Treatment outcomes of multiple and extensive drug resistant tuberculosis and efficiency of surgical resections in patients with high risk of unfavorable outcomes. Tuberculosis and Lung Diseases 2016; 94 (5): 28–34. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-28-34.
7. Ворончихин Т.А., Аветисян А.О., Васильев И.В. и др. Результаты комплексного лечения ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Медицинский альянс 2018; (3): 56–64. [Voronchihin T., Avetisyan A., Vasil'ev I. et al. Results of complex treatment of limited fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. Medicinskij al'yans 2018; (3): 56–64 (In Russ.)].
8. Yablonskiy P.K., Kudriashov G.G., Avetisyan A.O. Surgical Resection in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. Thoracic surgery clinics 2019; 29 (1): 37–46.
9. Amaral A.F.S., Coton S., Kato B. et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. Eur. Respir. J. 2015; 46 (4): 1104–1112. doi: 10.1183/13993003.02325-2014.
10. Жукова Е.М. Влияние ведущих специфических и неспецифических факторов на развитие бронхообструкции у больных туберкулезом органов дыхания. Туберкулез и болезни легких 2015; (5): 72–74. [Zhukova E.M. Impact of leading specific and non-specific factors on the development of bronchial obstruction in respiratory tuberculosis patients. Tuberculosis and Lung Diseases 2015; (5): 72–74. (In Russ.)].
11. Chushkin M.I., Ots O.N. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? J. Bras. Pneumol. 2017; 43 (1): 38–43. doi: 10.1590/S1806-37562016000000053.
12. Byrne A.L., Marais B.J., Mitnick C.D. et al. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. Int. J. Infect. Dis. 2015; 32: 138–146. doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.016.
13. Dudnyk A., Blyzniuk S., Pavel'chuk O. et al. Initial airflow obstruction in new cases of pulmonary tuberculosis: Complication, comorbidity or missed? Indian J. Tuberc. 2018; 65 (1): 63–69. doi: 10.1016/j.ijtb.2017.03.005.
14. Osman R.K., Mortimer K., Bjune G., El Sony A.I. Chronic respiratory disease in adults treated for tuberculosis in Khartoum, Sudan. Public Health Action 2016; 6 (3): 199–204.
15. Choi C.J., Choi W.S., Lee S.Y. et al. The Definition of Past Tuberculosis Affects the Magnitude of Association between Pulmonary Tuberculosis and Respiratory Dysfunction: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008–2012. J. Korean Med. Sci. 2017; 32 (5): 789–795. doi: 10.3346/jkms.2017.32.5.789.
16. Panda A., Bhalla A.S., Sharma R. et al. Correlation of chest computed tomography findings with dyspnea and lung functions in post-tubercular sequelae. Lung India 2016; 33 (6): 592–599. doi: 10.4103/0970-2113.192871.
17. Bickel S., Popler J., Lesnick B. et al. Impulse Oscillometry Interpretation and Practical Applications. Chest 2014; 146 (3): 841–847. doi: 10.1378/chest.13-1875.
18. Кирюхина Л.Д., Зильбер Э.К. Импульсная осциллометрия // Функциональная диагностика / под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 609–616. [Kirjuhina L.D., Zil'ber Je.K. Impul'snaja oscilometrija // Funkcional'naja diagnostika / pod red. N.F. Beresten', V.A. Sandrikova, S.I. Fedorovoj. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 609–616 (In Russ.)].

19. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Импульсная осциллометрия в диагностике обструкции дыхательных путей среднетяжелой степени выраженности. Клиническая практика 2018; 9 (4): 33–39. [Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. Impulse Oscillometry in the Diagnosis of Moderately Severe Airway Obstruction. Journal of Clinical Practice 2018; 9 (4): 33–39 (In Russ.)]. doi: 10.17816/clinpract9433-39.
20. Nakagawa M., Hattori N., Haruta Y. et al. Effect of increasing respiratory rate on airway resistance and reactance in COPD patients. Respirology 2015; 20: 87–94.
21. Piorunek T., Kostrzevska M., Cofta S. et al. Impulse oscillometry in the diagnosis of airway resistance in chronic obstructive pulmonary disease. Adv. Exp. Med. Biol. Neuroscience and Respiration 2015; 838: 47–52.
22. Kuzukawa Y.I., Nakahira J., Sawai T., Minami T. A Perioperative Evaluation of Respiratory Mechanics Using the Forced Oscillation Technique. Anesth Analg. 2015; 121 (5): 1202–1206. doi: 10.1213/ANE.0000000000000720.
23. Шишкин О.И., Богданец А.И., Зильбер Э.К. и др. Использование метода форсированных осцилляций для оценки функции дыхания в анестезиологической практике. Пульмонология 2009; 2: 56–59. [Shishkin O.I., Bogdanec A.I., Zil'ber Je.K. et al. Using the method of forced oscillations to assess respiratory function in anesthetic practice. Pul'monologija 2009; 2: 56–59 (In Russ.)].
24. Жукова Е.М., Краснов В.А., Вохминова Л.Г. Сопряженность изменения показателей бронхиальной проходимости, вязкостного дыхательного сопротивления с темпами клинико-рентгенологической динамики туберкулезного процесса. Туберкулез и болезни легких 2015; (5): 74–75. [Zhukova E.M., Krasnov V.A., Vokhminova L.G. The correlation of changes in bronchial patency, viscous respiratory resistance with the rate of clinical and radiological dynamics of the tuberculosis process. Tuberculosis and lung diseases 2015; (5): 74–75 (In Russ.)].
25. Володич О.С., Кирюхина Л.Д., Гаврилов П.В., Журавлев В.Ю., Арчакова Л.И. Диагностика вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких методом импульсной осциллометрии: клинико-функциональные параллели. Туберкулез и социально значимые заболевания 2017; 3: 18–24. [Volodich O.S., Kiryukhina L.D., Gavrilov P.V., Zhuravlev V.Y., Archakova L.I. Diagnostics of ventilation disorders in patients with pulmonary tuberculosis by impulse oscillometry: clinical and functional parallels. Tuberculosis and socially significant diseases 2017; 3: 18–24 (In Russ.)].
26. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry in ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing edited by Brusasco V., Crapo R. and Viegi G. Eur. Respir. J. 2005; 26: 319–338. doi: 10.1183/09031936.05.000348 05
27. Oostveen E., MacLeod D., Lorino H. et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. Eur. Respir. J. 2003; 22: 1026–1041. doi: 10.1183/09031936.03.00089403.

Поступила в редакцию 18.10.2019 г.

Сведения об авторах:

Володич Ольга Святославовна — научный сотрудник, врач отделения функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2-4; e-mail: ovolodich@mail.ru; ORCID 0000-0002-6449-3161;

Кирюхина Лариса Дмитриевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, координатор направления «Клиническая физиология», заведующая лабораторией функциональных методов исследования Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2-4; e-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru; ORCID 0000-0001-6550-817X;

Денисова Нина Владимировна — младший научный сотрудник, врач отделения функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр, д. 2-4; e-mail: dr.nvdenisova@gmail.com; ORCID 0000-0002-2836-4602;

Нефедова Наталья Григорьевна — старший научный сотрудник, врач отделения функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: kulakovang@mail.ru; ORCID 0000-0002-3294-8440.

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; ORCID 0000-0003-4590-2908;

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; ORCID 0000-0002-2810-8852;

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; доцент кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: spbniif_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988-8510;

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: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

Опыт применения иммунодиагностики туберкулеза в очагах инфекции в организованных воинских коллективах

В.В. Данцев, Р.Д. Мучаидзе, В.Г. Карпущенко, П.В. Куликов,
Г.С. Баласанянц, Ю.Н. Шитов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Experience of the tuberculosis immunodiagnosics application in the infection focuses among organized military teams

V. Dantsev, R. Muchaidze, V. Karpuschenko, P. Kulikov,
G. Balasanyants, J. Shitov

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Целью исследования было определение эффективности использования внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) для обследования взрослых контактных лиц в очагах туберкулеза в организованных воинских коллективах. **Материалы и методы.** Проанализированы 2 случая групповой заболеваемости военнослужащих туберкулезом, имевшие место за последние пять лет. Источниками инфекции в обоих случаях были больные туберкулезом с распадом легочной ткани и бактериовыделением, находившиеся в организованных воинских коллективах в течение 6 и 4 мес. Всего в очагах было выявлено 13 и 18 больных туберкулезом соответственно. Количество контактных лиц в первом очаге инфекции составило 100 человек, во втором — 951. **Результаты.** В первом случае реакция на пробу с АТР у 38 человек (38%) оказалась положительной, в том числе у 30 — гиперергической. При флюорографическом обследовании органов грудной полости у всех 100 контактных лиц патологии не было обнаружено. Лицам с гиперергической реакцией на пробу с АТР (30 человек) выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости. У 9 человек (30%) были выявлены минимальные очаговые изменения в легочной ткани,

что послужило основанием для дальнейшего обследования и лечения в специализированном стационаре. Через 4 мес при повторной постановке пробы с АТР контактными лицам было отмечено 5 случаев конверсии и 4 случая нарастания выраженности реакции. При КТ органов грудной полости среди этих лиц был выявлен еще один больной очаговым туберкулезом легких. Во втором случае положительные реакции на пробу с АТР имели место у 214 человек (22,5% обследованных контактных лиц). Частота положительной реакции в различных подразделениях крупного воинского коллектива (951 человек) варьировала в зависимости от эпидемиологических характеристик источников инфекции. В тех подразделениях, где были выявлены больные туберкулезом с бактериовыделением, у военнослужащих отмечался максимум положительных реакций — 41,2%. Контактные лица в очагах туберкулеза получали стандартный курс химиопрофилактики изониазидом, а при положительной реакции на пробу с АТР — курс превентивного лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) двумя противотуберкулезными препаратами первого ряда. Повторных случаев заболевания после 4 лет наблюдения первого очага и 2 лет наблюдения второго очага не выявлено. **Заключение.** Использование пробы с АТР в очагах

туберкулеза помогает выявить лиц, нуждающихся в углубленном обследовании с применением высокоинформативного метода лучевой диагностики — КТ органов грудной полости. Качественное проведение химиопрофилактики и превентивного лечения ЛТИ позволяет остановить дальнейшее распространение заболевания в организованных воинских коллективах.

Ключевые слова: туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, военная служба, выявление, иммунодиагностика, профилактика

Summary

The **aim** of the study was to estimate effectiveness of the recombinant tuberculosis allergen (RTA) skin test application for examination of adult contacting persons in the tuberculosis focuses among organized military teams.

Materials and methods. We analyzed 2 cases of tuberculosis group incidence among military personnel that have occurred over the past five years. The both sources of tuberculosis infection were patients with destruction of lung tissue and bacterial excretion, who stayed in organized military teams for 6 and 4 months. In total in the infection focuses have been detected 13 and 18 tuberculosis patients accordingly. The number of contacting persons was 100 in the first focus of disease and 951 in the second. **Results.** In the first case, the reaction to the RTA test in 38 people (38%) was positive, including 30 — hyperergic. An X-ray chest examination revealed no pathology in all 100 contacts. Chest computed tomography (CT) was performed for 30 persons with hyperergic reaction to the RTA test. 9 patients (30%) showed minimal fo-

cal changes in the lung tissue, which caused their further examination and treatment in a specialized hospital. After 4 months, at the repeated RTA test of contacts, 5 cases of conversion and 4 cases of increasing severity of the reaction were noted. Chest CT was performed for them, and another patient with focal pulmonary tuberculosis was identified. In the second case, a positive reactions to the RTA test occurred in 214 people (22.5% of the examined contacting persons). The frequency of positive reactions in different units of a large military team (951 people) varied depending on the epidemiological characteristics of the sources of infection. In those units where tuberculosis patients with bacterial excretion were identified, the military personnel had a maximum of positive reactions — 41.2%. Contacting persons in the tuberculosis focuses received a standard course of isoniazid chemoprophylaxis, but those with a positive reaction to the RTA test received a course of preventive treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) with two first-line anti-tuberculosis drugs. Repeated cases of disease after 4 years observation in the first and 2 years of observation in the second focus were not detected. **Conclusion.** Using of the RTA test in the tuberculosis focuses helps to detect persons who need profound examination using high informative method of radiological diagnostics — chest CT. Qualitative carrying out of chemoprophylaxis and preventive treatment of LTBI allows to stop the further spread of the disease among organized military teams.

Keywords: tuberculosis, latent tuberculosis infection, military service, detection, immunodiagnostics, prevention

Введение

Туберкулез в России и русской армии всегда был распространенным заболеванием. Становление и развитие фтизиатрии в России тесно связаны с военной медициной и с подвижнической деятельностью профессорско-преподавательского состава и выпускников Медико-хирургической (впоследствии — Военно-медицинской) академии. В 1891 г. в Санкт-Петербурге при «Русском обществе охранения народного здоровья» была организована комиссия по изучению мер борьбы с туберкулезом, в работе которой активное участие принимали сотрудники академии.

В настоящее время в Вооруженных Силах (ВС) Российской Федерации (РФ) принята система противотуберкулезных мероприятий, целями которой являются [1, 2]:

1) недопущение больных туберкулезом граждан на военную службу;

- 2) выделение среди военнослужащих группы лиц с повышенным риском заболевания туберкулезом и их диспансерное динамическое наблюдение;
- 3) выявление заболевания у военнослужащих при профилактических медицинских осмотрах (в том числе при флюорографическом обследовании), а также при обращении за медицинской помощью с симптомами, «подозрительными» на туберкулез;
- 4) проведение противоэпидемических мероприятий в воинской части при выявлении больного туберкулезом.

Профессор В.В. Рыбалко (начальник кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в 1976–1992 гг.) отмечал, что эффективность различных противотуберкулезных мероприятий находится в тесной связи с конкретной эпидемической обстановкой, изменение которой требует пересмотра объема и организационных форм про-

ведения отдельных разделов профилактической работы. При этом важно выявление приоритетных направлений в работе, позволяющих более эффективно контролировать заболеваемость [3].

В настоящее время отмечается отчетливая тенденция к снижению уровня заболеваемости и смертности от туберкулеза как среди населения РФ, так и среди военнослужащих ВС РФ [1, 4]. При минимальном уровне заболеваемости и смертности от туберкулеза на первый план выходят вопросы профилактики и обеспечения эпидемического благополучия в виде интенсивной работы в очагах инфекции, прицельной работы с группами риска, выявления и широкого превентивного лечения лиц с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) [5].

ЛТИ — это состояние стойкого иммунного ответа на антигены микобактерий туберкулеза (МБТ) при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза. Считается, что риск развития манифестных форм туберкулеза у лиц с ЛТИ в течение жизни может достигать 5–10% и зависит от различных внешних и внутренних факторов. В настоящее время в клиническую практику внедрены современные методы иммунологической диагностики, позволяющие выявлять ЛТИ, к ним относятся диагностические тесты, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами *in vitro* интерферона- γ , и внутрикожный диагностический тест с АТР [6].

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей (2015) предусматривают выполнение пробы с АТР детям с 12-месячного возраста до 7 лет включительно при положительной реакции на пробу Манту (ПМ) с 2 ТЕ ППД-Л, допускается одновременная постановка ПМ и пробы с АТР на разных руках. Детям с 8 до 17 лет включительно рекомендована ежегодная постановка пробы с АТР. Все пациенты с положительными результатами пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и/или проб на высвобождение интерферона- γ подлежат дальнейшему обследованию с назначением КТ органов грудной полости [7].

Использование нового алгоритма диагностики туберкулеза у детей, подразумевающего выполнение пробы с АТР и КТ органов грудной полости, позволило значительно повысить эффективность раннего выявления инфицирования и локальных форм туберкулеза.

В работах профессора В.В. Рыбалко показано, что заболеваемость туберкулезом военнослужащих с гиперреакцией на ПМ в 11 раз выше, чем общая заболеваемость военнослужащих по призыву. Наибольшая заболеваемость в группе повышенного риска отмечена в первые 6 мес после призыва [3].

С 2012 г. туберкулинодиагностика военнослужащим ВС РФ официально отменена, хотя научного обоснования данного решения не приводилось. Проба с

АТР также не предусмотрена ни при обследовании лиц, поступающих на военную службу, ни в очагах туберкулеза. Публикаций, посвященных использованию современных методов иммунологической и лучевой диагностики в организованных коллективах, длительно контактировавших с больными туберкулезом, в доступных источниках мы не обнаружили.

Цель исследования

Определение эффективности использования АТР при обследовании взрослых контактных лиц в очаге туберкулеза в организованном воинском коллективе.

Материалы и методы исследования

Проанализированы 2 случая групповой заболеваемости туберкулезом военнослужащих, имевшие место в течение последних пяти лет.

В первом случае в воинском коллективе численностью 103 человека при обращении за медицинской помощью у военнослужащего был диагностирован диссеминированный туберкулез легких с деструкцией легочной ткани и бактериовыделением. Практически одновременно с этим источником инфекции были выявлены еще 2 больных экссудативным плевритом без бактериовыделения. Тщательный анализ жалоб и анамнеза заболевания позволил предположить, что временные границы очага составили около полугода. В связи с контактом по туберкулезу обследованы и взяты под диспансерное динамическое наблюдение 100 военнослужащих, всего в очаге выявлено 13 больных туберкулезом.

Во втором случае источником инфекции стал больной туберкулезом с деструкцией легочной ткани и бактериовыделением, «пропущенный» призывной комиссией, начавший военную службу и находившийся в воинских коллективах в течение 4 мес. Число контактных лиц, подлежащих обследованию и диспансерному динамическому наблюдению, составило 951 человек, всего в воинской части было выявлено 18 больных туберкулезом.

Перечень обязательных методов обследования контактных лиц в очагах включал флюорографическое обследование органов грудной полости, ПМ и пробу с АТР, обе пробы выполнялись одновременно на разных руках. В первом очаге при гиперергической реакции на АТР дополнительно выполнялась КТ органов грудной полости.

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью пакета программ Statistica 8.0. Сравнение количественных признаков проводили по непараметрическому критерию Манна–Уитни (U), сравнение качественных — с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию χ^2 Пирсона.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с методическими указаниями Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации «Организация противотуберкулезных мероприятий и флюорографического обследования в Вооруженных Силах Российской Федерации» (2005) алгоритм действий при выявлении в воинской части больного активным туберкулезом предполагает выполнение следующих мероприятий:

- изоляция и госпитализация больного;
- дезинфекция в очаге заболевания;
- эпидемиологическое обследование очага заболевания;
- планирование противоэпидемических мероприятий в очаге;
- выявление лиц, контактировавших с больным туберкулезом, организация их обследования и проведения им комплекса профилактических мероприятий, включая химиопрофилактику и диспансерное динамическое наблюдение.

В случае выявления среди военнослужащих больного туберкулезом с деструкцией легочной ткани или бактериовыделением весь личный состав подразделения, а также все другие выявленные контактные лица проходят внеочередное обследование, при котором выполняется двухкадровая флюорография (передний и задний прямые снимки). В дальнейшем эти же лица проходят контрольное обследование через 3, 6, 9 и 12 мес.

В первом случае групповой заболеваемости выполненное флюорографическое обследование у всех 100 контактных лиц патологии органов грудной полости не выявило. Расширенный перечень диагностических мероприятий, использованный в нашем исследовании, показал следующие результаты. По данным иммунологической диагностики (табл. 1) реакция на ПМ у 80 человек (80%) оказалась положительной, у 12

(12%) — сомнительной, у 8 (8%) — отрицательной. В случае положительной реакции в 12,5% случаев она была слабо выраженной, в 48,8% — умеренно выраженной, в 37,5% — выраженной и в 1,0% — гиперергической.

Реакция на пробу с АТР у 28 обследованных (28%) была отрицательной, у 34 (34%) — сомнительной, у 38 (38%) — положительной. В случае положительного результата умеренно выраженные реакции составили 10,5%, выраженные — 10,5%, гиперергические — 78,9%.

При сравнении результатов ПМ и АТР отмечено, что положительная реакция достоверно чаще имела место при ПМ — 80%, против АТР — 38% ($\chi^2=9,57$; $p=0,002$), однако средний размер папулы при положительной реакции на АТР ($17,6\pm 5,6$ мм) достоверно превышал размеры папулы при ПМ ($12,9\pm 3,4$) ($U=722$; $p<0,001$). Кроме того, достоверно чаще фиксировалась гиперергическая реакция на пробу с АТР — 30% против 1% при выполнении ПМ ($\chi^2=32,11$; $p<0,001$).

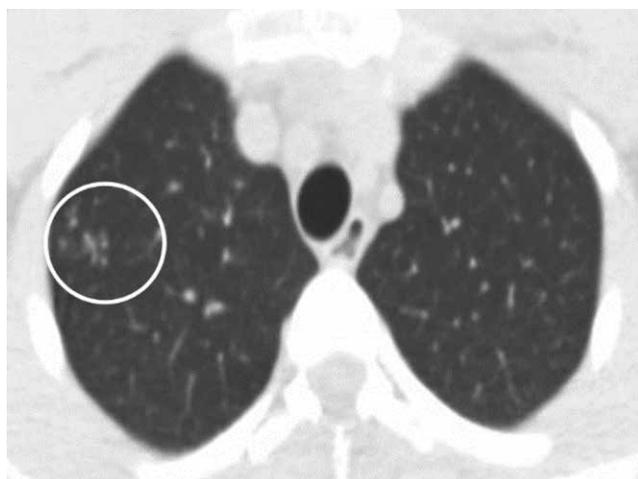
В целом выраженная положительная и гиперергическая реакция на ПМ имела место у 31 человека (31%), на пробу с АТР — у 34 человек (34%), однако полного пересечения данных групп не отмечалось. При выраженной положительной и гиперергической реакции на ПМ в 9 случаях (29%) проба с АТР показала отрицательную или сомнительную реакцию. При выраженной положительной и гиперергической реакции на пробу с АТР по результатам ПМ папула размерами менее 15 мм выявлена у 11 человек (32,4%), менее 10 мм — у 1 человека (2,7%), менее 5 мм — у одного человека (2,7%).

Лицам с гиперергической реакцией на пробу с АТР (30 человек) выполняли КТ органов грудной полости, из них у 9 (30%) были выявлены минимальные очаговые изменения в легочной ткани (рисунок), не определяемые при флюорографическом обследовании, что послужило основанием для дальнейшего

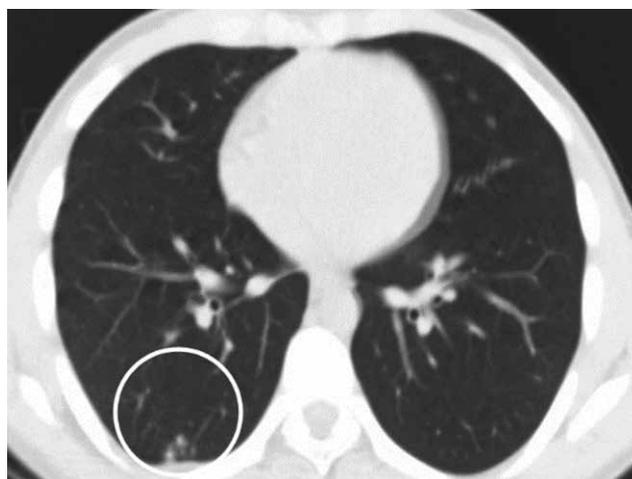
Таблица 1

Сравнительная оценка результатов пробы Манту и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у контактных лиц в организованном воинском коллективе (n=100)

Проба Манту, мм	Отрицательная	Сомнительная	Слабо выраженная (5-9)	Умеренно выраженная (10-14)	Выраженная (15-20)	Гиперергическая (21 и более)
Число больных, абс. (%)	8 (8)	12 (12)	10 (10)	39 (39)	30 (30)	1 (1)
АТР, мм	Отрицательная	Сомнительная	Слабо выраженная (до 5)	Умеренно выраженная (5-9)	Выраженная (10-14)	Гиперергическая (15 и более)
Число больных, абс. (%)	28 (28)	34 (34)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	30 (30)
Оценка различия	$\chi^2=13,55$ $p<0,001$	$\chi^2=13,66$ $p<0,001$	$\chi^2=10,53$ $p<0,001$	$\chi^2=36,29$ $p<0,001$	$\chi^2=23,95$ $p<0,001$	$\chi^2=32,11$ $p<0,001$



а



б

Рисунок. Примеры компьютерных томограмм органов грудной полости лиц с гиперергической реакцией на пробу с АТР

обследования и лечения в специализированном стационаре.

Тест лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза у источника инфекции не выявил устойчивости к противотуберкулезным препаратам основной и резервной групп. Всем контактировавшим был назначен стандартный 3-месячный курс химиопрофилактики изониазидом с повторным курсом в ближайший осенний период.

Через 4 мес наблюдения оставшимся контактными лицам (91 человек) была выполнена повторная постановка пробы с АТР. Динамика результатов пробы с АТР на фоне химиопрофилактики отражена в табл. 2.

Таблица 2

Результаты постановки пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным контактными лицам в организованном воинском коллективе в динамике (n=91)*

Первоначальные результаты пробы с АТР, абс.	Результаты пробы с АТР через 4 мес, абс. (%)
Отрицательный — 28	Отрицательный — 28 (100)
Сомнительный — 34	Отрицательный — 28 (82,4)
	Сомнительный — 1 (2,9)
	Положительный — 5 (14,7)
Положительный — 29	Отрицательный — 4 (10,5)
	Уменьшение размеров папулы — 20 (66,6)
	Без динамики — 1 (2,6)
	Увеличение размеров папулы — 4 (43,3)

* Исключены 9 больных, выявленных на первом этапе обследования.

Среди 28 человек с первоначальной отрицательной реакцией на пробу с АТР в 100% случаев характер реакции не изменился.

Из 34 человек с сомнительной реакцией у 28 (82,4%) она стала отрицательной, у одного человека (2,9%) осталась сомнительной, у 5 (14,7%) человек была отмечена «конверсия» пробы — переход реакции в положительную. При этом из 5 обследованных с «конверсией пробы с АТР» у 4 первоначальная реакция на ПМ была выраженной положительной. Таким образом, можно констатировать, что в раннем периоде первичного инфицирования туберкулезом чувствительность ПМ выше, чем пробы с АТР.

Из 29 лиц с положительной реакцией на АТР при повторной постановке пробы у 4 человек (10,5%) получена отрицательная реакция, у 20 (66,6%) — положительная реакция с уменьшением размеров папулы, у одного человека (2,4%) размеры папулы не изменились, у 4 (43,3%) отмечено увеличение размеров папулы.

Всем лицам с нарастанием чувствительности и конверсией пробы с АТР выполнена КТ органов грудной полости. Выявлен еще один больной очаговым туберкулезом легких, который направлен в специализированный стационар для проведения основного курса лечения. Всего в очаге в течение 6 мес наблюдения выявлено 13 случаев заболевания. При последующем 4-летнем наблюдении организованного коллектива повторных случаев заболевания туберкулезом не отмечалось.

При обследовании второго очага групповой заболеваемости (n=951) в течение 2 месяцев после выявления источника при внеплановом флюорографическом обследовании контактных лиц и при обращении за медицинской помощью было выявлено еще 17 больных туберкулезом органов дыхания военнослужащих.

Таблица 3

Результаты иммунодиагностики при групповой заболеваемости туберкулезом в воинском коллективе в зависимости от характеристик очагов инфекции

Характеристики очагов	Доля лиц с положительной реакцией на пробу с АТР
Подразделения, в которых находились больные-бактериовыделители, %	41,2
Подразделения, в которых выявлены больные без бактериовыделения, %	14,4
Подразделения, личный состав которых подвергался риску инфицирования только в местах общего пользования, %	7,4

Результаты иммунодиагностики с выполнением пробы с АТР во втором случае групповой заболеваемости приведены в табл. 3.

В целом положительная реакция на пробу с АТР имела место у 214 человек (22,5% обследованных контактных лиц). Частота положительной реакции в различных подразделениях крупного воинского коллектива (951 человек) варьировала в зависимости от эпидемиологических характеристик источников инфекции. В тех подразделениях, где были выявлены больные туберкулезом с бактериовыделением, у личного состава отмечался максимум положительных реакций на пробу с АТР — 41,2%. В подразделениях, где имелись случаи заболевания без бактериовыделения, положительная реакция выявлялась у 14,4% военнослужащих. В подразделениях, где боль-

ных туберкулезом не было и личный состав подвергался риску инфицирования только в местах общего пользования, положительно реагировали на пробу с АТР 7,4% военнослужащих.

Контактным лицам был проведен стандартный курс химиопрофилактики изониазидом, а при положительной реакции на пробу с АТР — курс превентивного лечения ЛТИ двумя противотуберкулезными препаратами первого ряда, повторных случаев заболевания после 2 лет наблюдения не выявлено.

Выводы

1. Использование пробы с АТР в очаге туберкулеза позволяет выявить лиц, нуждающихся в углубленном обследовании с применением высокоинформативного метода лучевой диагностики — КТ органов грудной полости.
2. КТ органов грудной полости у лиц с гиперергической реакцией на АТР позволяет выявлять начальные проявления туберкулеза органов дыхания, не визуализируемые при флюорографическом обследовании.
3. Своевременная изоляция больных с минимальными патологическими изменениями в органах дыхания без деструкции и бактериовыделения позволяет избежать дальнейшей суперинфекции МБТ контактных лиц и новых случаев заболевания в очаге.
4. Качественное проведение химиопрофилактики и превентивного лечения ЛТИ позволяет остановить дальнейшее распространение туберкулеза в организованном воинском коллективе.

Список литературы

1. Безносик Р.В., Гришин В.К. Итоги работы фтизиатрической службы Вооруженных Сил Российской Федерации в 2018 году. Актуальные вопросы военной фтизиатрии: сборник научных трудов. Выпуск X. Ярославль — Пушкино, МО: Канцлер, 2019; (10): 6–11. [Beznosik R.V., Grishin V.K. Itogi raboty ftiziatricheskoj sluzhby Vooruzhennyh Sil Rossijskoj Federacii v 2018 godu. Aktual'nye voprosy voennoj ftiziatrii: sbornik nauchnyh trudov. Vypusk X. Jaroslavl' — Pushkino, MO: Kancler, 2019; (10): 6–11 (In Russ.).]
2. Халимов Ю.Ш. Направления деятельности медицинской службы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза в ВС РФ. Воен.-мед. журн. 2012; 333 (7): 16–22. [Halimov Ju. Sh. Napravlenija dejatel'nosti medicinskoj sluzhby po profilaktike i rannemu vyjavleniju tuberkuleza v VS RF. Voен.-med. zhurn. 2012; 333 (7): 16–22 (In Russ.).]
3. Рыбалко В.В. Состояние и перспективы военной фтизиатрии. Актовая речь 29 декабря 1991 года в день 193 годовщины академии. СПб.: ВМА, 1991: 21. [Rybalko V.V. Sostojanie i perspektivy voennoj ftiziatrii. Aktovaja rech' 29 dekabnja 1991 goda v den' 193 godovshhiny akademii. Saint-Petersburg: VMA, 1991: 21 (In Russ.).]
4. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения, 2-е изд.: под ред. С.А. Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018: 67. [TB/VICH v Rossijskoj Federacii jepidemiologija, osobennosti klinicheskikh pojavlenij i rezul'taty lechenija, 2-e izd.: pod red. S.A. Sterlikova. Moscow: RIO CNIIOIZ, 2018: 67. (In Russ.).]
5. Богородская Е.М. Возможности повышения качества проведения профилактических осмотров населения на туберкулез. Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития 2012; (1): 34–39. [Bogorodskaja E.M. Vozmozhnosti povyshenija kachestva provedenija profilakticheskikh osmotrov naselenija na tuberkulez. Menedzhment kachestva v sfere zdравоохранenija i social'nogo razvitija 2012; (1): 34–39 (In Russ.).]
6. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 240. [Ftiziatrija. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii / pod red. P.K. Jablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2016: 240 (In Russ.).]

7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ «Здоровье человека», 2015: 36. [Federal'nye klin-

icheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju latentnoj tuberkuleznoj infekcii u detej. Moscow: ROOI «Zdorov'e cheloveka», 2015: 36 (In Russ.)]

Поступила в редакцию 12.12.2019 г.

Сведения об авторах:

Данцев Владимир Викторович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID 0000-0002-9621-5393;

Мучаидзе Рубен Девильевич — преподаватель кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;

Карпущенко Виталий Геннадьевич — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID 0000-0002-8385-337X;

Куликов Павел Валентинович — адъюнкт кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;

Баласанянц Гоар Сисаковна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;

Шитов Юрий Николаевич — доцент кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

 **Диаскинтест®**

 **Generium**
Pharmaceutical



**ТЕСТ,
КОТОРОМУ
ДОВЕРЯЮТ**

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

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

На правах некоммерческой рекламы

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

Ближайшие и отдаленные результаты лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (клиническое наблюдение)

О.В. Лушина^{1,2}, М.В. Павлова¹, Л.И. Арчакова¹, Н.В. Сапожникова¹,
И.В. Чернохаева¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3

Immediate and long-term treatment results of pulmonary tuberculosis with multidrug resistance of the pathogen (clinical case)

O. Lushina^{1,2}, M. Pavlova¹, L. Archakova¹, N. Sapozhnikova¹, I. Chernokhaeva¹

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² Inter-district Petrograd-Primorsky TB dispensary № 3

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Представлен клинический пример эффективного лечения пациентки с деструктивным туберкулезом легких, вызванным микобактериями туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ). Особенности данного случая: заболевание туберкулезом пациентки, ежегодно проходившей флюорографическое обследование, наличие выраженной клинической симптоматики и быстрое развитие множественных деструкций в легких. Назначение противотуберкулезного препарата — линезолида — в комплексной терапии позволило достигнуть абациллирования в кратчайшие сроки, выраженной положительной клинико-рентгенологической динамики специфического процесса, закрытия полостей распада у пациентки с деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерия туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, линезолид

Summary

A clinical example of the effective treatment of patients with respiratory tuberculosis caused by multidrug-resistant mycobacteria (MDR MBT) is presented. The peculiarity of this case can be called tuberculosis of a patient who underwent fluorographic examination annually, the presence of severe clinical symptoms and the development of multiple destruction in the lung. The appointment of the anti-TB drug linezolid in complex therapy made it possible to achieve abacillation in the shortest possible time, pronounced positive clinical and radiological dynamics of a specific process, and closure of decay cavities in a patient with destructive pulmonary tuberculosis with MDR MBT.

Keywords: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistance, extensively drug resistant, Linezolid, Linezolidum

Введение

По данным литературы туберкулезная инфекция является одной из 10 главных причин летальных исходов. Туберкулез является одной из 10 главных причин смерти в мире и главной причиной смерти от одного определенного возбудителя инфекции (больше чем ВИЧ/СПИД). Согласно последнему глобальному отчету ВОЗ о туберкулезе 10,4 млн человек во всем мире заболели туберкулезом в 2016 году [1].

Одной из важнейших проблем в области здравоохранения являются формы туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

По данным ВОЗ в 2017 г. в разных странах мира заболело туберкулезом, устойчивым к рифампицину 558 тыс. человек, т.е. в 82% случаев туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ). Рифампицин является одним из эффективных препаратов. Почти половина всех случаев МЛУ-ТБ в мире регистрируется в трех странах — Индии (24%), Китае (13%) и Российской Федерации (10%) [1].

В последние годы в РФ наступила относительная стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу. Основные показатели с 2008 по 2017 г. снизились: заболеваемость туберкулезом — с 85,1 до 48,3 на 100 тыс. населения (на 43,2%); смертность от туберкулеза — с 17,9 до 6,4 на 100 тыс. населения (на 64,2%) [2]. Однако в настоящее время обращает на себя внимание стремительно нарастающая частота множественной лекарственной устойчивости МБТ [3, 4]. В 2017 г. по данным О.Б. Нечаевой процент лиц с туберкулезом МЛУ МБТ среди бактериовыделителей возрос с 51,2 до 54,0% [5].

Для улучшения эпидемиологических показателей по туберкулезу необходимо значительно повысить число пациентов с диагнозом туберкулеза, тестируемых на чувствительность к противотуберкулезным препаратам, а также внедрять новые средства диагностики туберкулеза, повысить доступ к полноценному лечению, а также продолжать поиск новых эффективных препаратов и методов лечения. Внедренные за последние годы препараты нового поколения бедаквилин и Трр повысили эффективность терапии в лечении туберкулеза с МЛУ МБТ, тем не менее эффективность лечения не превышает 76% [3, 4, 6].

Представленный клинический случай эффективного лечения пациентки с использованием препарата линезолид доказывает, что включение в терапию линезолида способствует быстрому абациллированию, наступлению выраженной положительной клинической и рентгенологической динамики: рассасыванию очаговых изменений в обоих легких, закрытию множественных полостей распада, стойкому клиническому излечению туберкулеза с МЛУ МБТ.

Клинический случай

Пациентка С. ранее туберкулезом не болела, на учете в ПТД не состояла. Контакт по туберкулезу возможен, профессиональный (работала в бюро медико-социальной экспертизы). ФЛГ-обследование ежегодно, предыдущие обследования без патологии. Изменения в легких выявлены в августе 2016 г. при обращении за медицинской помощью (появление лихорадки до субфебрильных цифр, не купирующейся приемом НПВП, продуктивного кашля, слабости, сонливости, снижение массы тела на 15 кг за 3 мес). Терапевтом назначен курс неспецифической антибиотикотерапии на 10 дней, без клинического эффекта. Направлена на рентгенологическое обследование, где выявлены специфические изменения в легких с множественными полостями распада. Заподозрен туберкулез легких, направлена на консультацию к фтизиатру, где дообследована и при первичном обследовании у фтизиатра в мокроте обнаружена ДНК МБТ с данными о резистентности к рифампицину. В августе 2016 г. пациентка направлена для лечения в клинику СПб НИИ фтизиопульмонологии. При поступлении в СПб НИИФ состояние пациентки относительно удовлетворительное. Правильного телосложения, рост 170 см, масса тела 62 кг, индекс массы тела 21,4. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Дыхание проводится во все отделы легких, жесткое, хрипов нет, частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные, ЧСС 82 уд./мин. АД 110/70 мм рт.ст. Язык чистый, сухой. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Почки не пальпируются, поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Мочевыделение свободное, безболезненное.

Сбор анамнеза, а также обследование проводилось согласно общим принципам диагностики и лечения туберкулеза, рекомендованным Национальными клиническими рекомендациями «Фтизиатрия».

При поступлении получены следующие данные.

- В общем анализе крови обращают на себя внимание изменения в виде значительного увеличения СОЭ до 43 мм/ч, остальные показатели в пределах допустимых значений. В биохимическом анализе крови имеет место повышение СРБ до 96,58 мг/л, в остальном — без отклонений: общий белок — 80 г/л, глюкоза — 4,32 ммоль/л, креатинин — 55 мкмоль/л, АЛТ — 14 ед./л, АСТ — 17 ед./л, общий билирубин — 12,6 мкмоль/л, холестерин общий — 4,19 ммоль/л, мочевины — 3,9 ммоль/л, уровень электролитов также в пределах нормы.
- В анализах мокроты: методом бактериоскопии от 22.08.2016: выделены КУМ. Методом РТ-ПЦР от 23.08.2016 — обнаружена ДНК *M. tuberculosis complex*. Посев на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 в системе Bactec MGIT 960 от 22.08.2016 — выделена культура *M. tuberculosis*.

Результаты функциональных исследований: спирография — ОФВ₁ 2,84 л/75,0% от должного, ЖЕЛ 3,29 л/75,7%. Заключение: ЖЕЛ на нижней границе нормы, легкие нарушения проходимости дыхательных путей.

Данные ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 70 уд./мин, вертикальное положение ЭОС. Замедление межпредсердного проведения.

Перфузионная сцинтиграфия легких: суммарный кровоток в левом легком 28,5%, в правом легком — 71,5%.

УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы: патологии не выявлено.

- При ФБС выявлен левосторонний ограниченный левой долей резко выраженный катаральный эндобронхит.
- Из лучевых методов диагностики при поступлении была выполнена МСКТ ОГК (рис. 1).

По данным МСКТ ОГК от 06.09.2016 — перибронхиальная очаговая диссеминация практически во всех сегментах легких слева, в правом легком преобладание в С1, С2, С3, С4, С5. Очаги преимущественно мелкого калибра, мономорфные, на фоне инфильтрации перибронхиальной межучточной ткани. Среди них множественные полости распада, представляющие собой крупные и средние каверны и мелкие инфильтраты. В С1+2 левого легкого каверна 28×43×34 мм с толщиной стенок до 4 мм. Ход и проходимость трахеи и бронхов 1–4-го порядка справа не нарушены, перибронхиальные муфты в зонах основных изменений. Внутригрудные лимфатические узлы паратрахеальных, субаортальных групп до 5×9 мм, бифуркационной группы до 11×9 мм. Жидкость в плевральных полостях не определяется.

На основании полученных данных на стационарном этапе лечения был сформулирован диагноз:

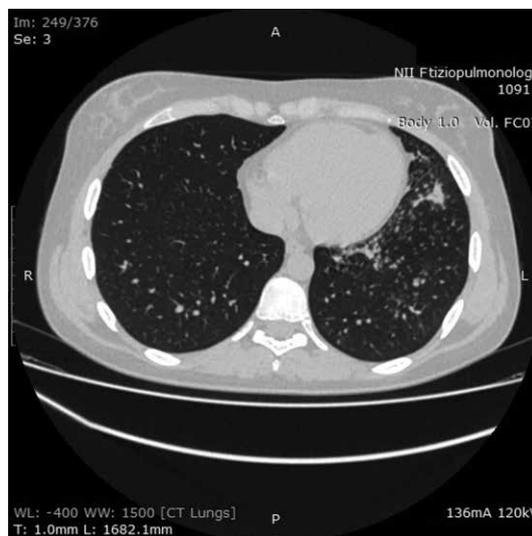
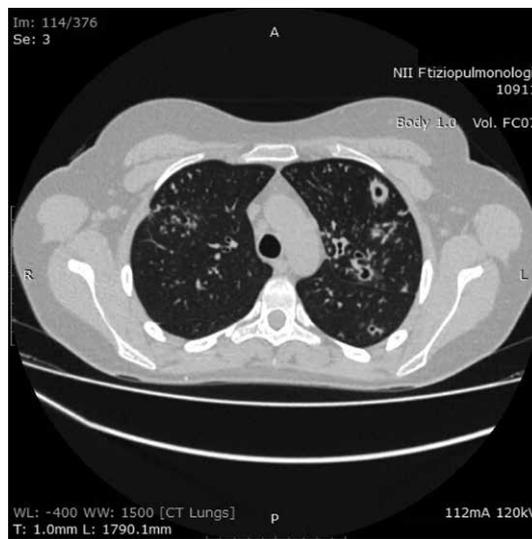


Рис. 1. МСКТ ОГК при поступлении (06.09.2016). Очаговая диссеминация во всех сегментах обоих легких на фоне инфильтрации перибронхиальной межучточной ткани. Среди очагов множественные полости распада, представляющие собой крупные и средние каверны. В С1+2 левого легкого каверна 28×43×34 мм с толщиной стенок до 4 мм

диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, ПЦР(+), ЛУ(R).

С учетом данных, полученных при РТ-ПЦР, был сформирован режим химиотерапии: пиразинамид 1,5, этамбутол 1,2, протионамид 0,75, капреомицин 1,0 г, левофлоксацин 1,0 г, циклосерин 0,75 г, ПАСК 12,0 г.

При очередном обследовании были получены результаты анализов мокроты: методом бактериоскопии от 10.10.2016 — выделены КУМ. На жидкой питательной среде с использованием анализатора ВАСТЕС MGIT 960 от 23.08.2016 — выделена культура *M. tuberculosis* и определена лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП): МБТ устойчивы к стрептомицину (S), изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), пиразинамиду (Z), амикацину (A), этионамиду (Et).

Учитывая данные теста лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, а также наличие разноплановой динамики

при плановой МСКТ ОГП, решением ЦВКК с октября сформирован режим химиотерапии с присоединением препарата линезолид — 0,6 г в сутки: капреомицин — 1,0 г, левофлоксацин — 1,0 г, циклосерин — 0,75 г, ПАСК — 10,0 г, амоксициллин + клавулановая кислота 625 мг 3 раза в сутки, симптоматическая терапия.

На фоне назначенного лечения улучшилось клиническое состояние пациентки, отмечена прибавка массы тела (+3 кг), полная нормализация показателей крови и прекращение бактериовыделения (методом посева на плотных и жидких средах от 12.12.2016, 11.01.2017, 06.02.2017 — МБТ не выделены). Через 4 мес лечения при контроле МСКТ ОГК достигнута положительная динамика (рис. 2).

По данным МСКТ ОГК от 11.01.2017 в правом легком отмечается «выкрашивание» фокуса в С1 — 6×8 мм; в С3,4 отмечается закрытие мелких деструкций в очагах на фоне их частичного рассасывания и отграничения;

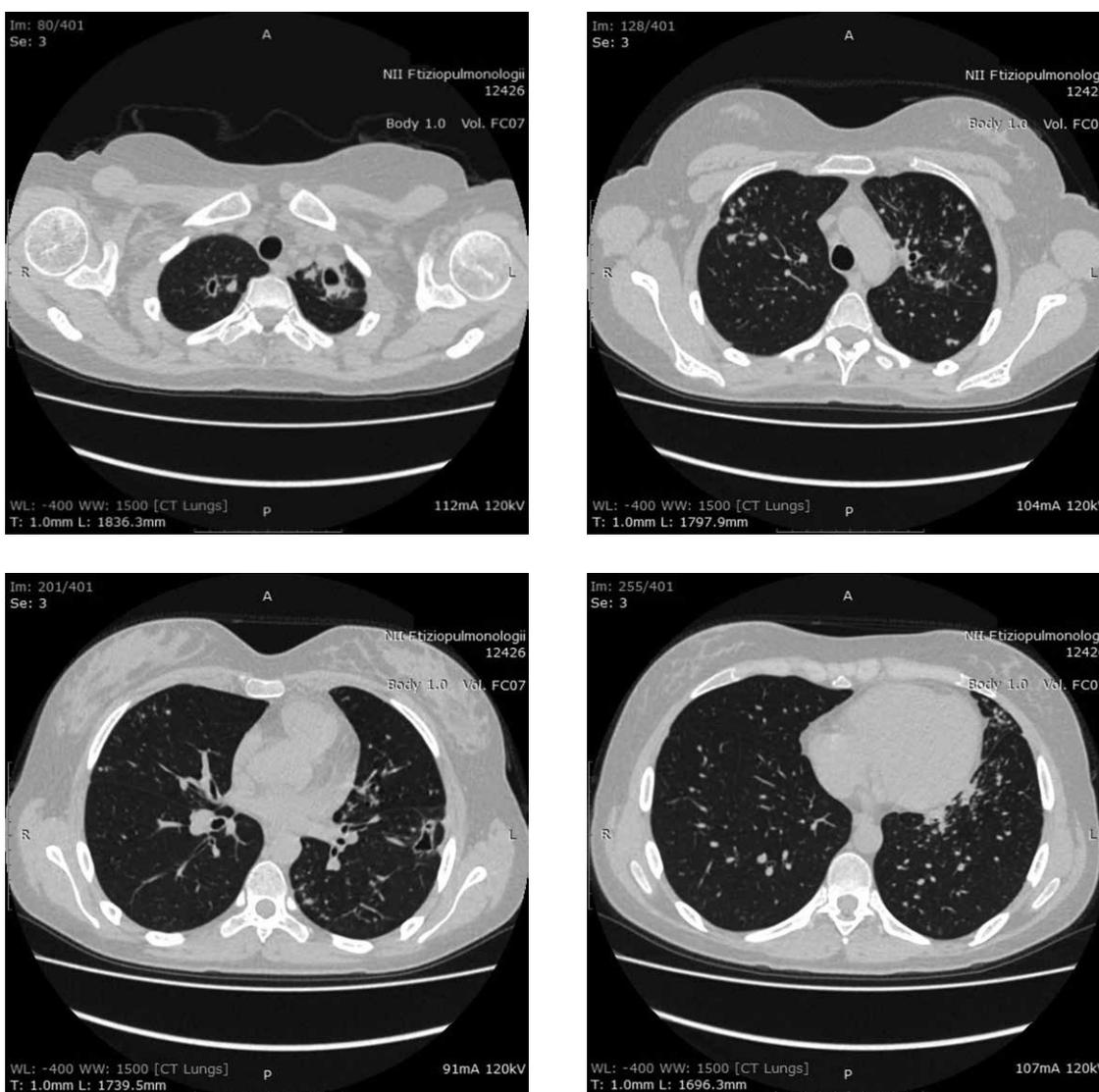


Рис. 2. МСКТ ОГК от 11.01.2017. В С1 правого легкого — тонкостенная мелкая полость. Слева уменьшение каверны в С1 и С6, рассасывание части очагов

нарастание отдельных субплевральных очагов в С3. В левом легком: значительное сокращение каверны в С1 до 13×9 мм за счет частичного заполнения казеозом; в С1-2 закрылись кавернизированные очаги и полости, ограничение экссудативных очагов; в С6 сохраняется полость 15×10 мм; в С10 закрытие деструкций в очагах.

Через 8 мес лечения препаратами: капреомицин 1,0 г в сутки, левофлоксацин 1,0 г, циклосерин 0,75 г, аминосалициловая кислота 10,0 г, амоксициллин+клавулановая кислота 625 мг 3 раза в сутки, линезолид 0,6 г — отмечена дальнейшая положительная клиническая и рентгенологическая динамика, стойкое прекращение бактериовыделения с декабря 2016 г. (рис. 3).

По данным МСКТ ОГК от 02.05.2017 в левом легком: полное закрытие каверны в С1+2, сокращение инфильтрации там же; в С4-5 сокращение отдельных очагов, без деструкции; санированные каверны в С8, С10; без отчетливой динамики сохраняется санированная кавер-

на в С8 на границе с С6, размером 12×24 мм, значительное сокращение очагов в нижней доле левого легкого. В правом легком: сохраняется прежней величины мелкая санированная полость в С1; закрытие точечной деструкции в С3. В обоих легких данных, свидетельствующих о «свежих» очагово-инfiltrативных изменениях, не получено.

В клиническом и биохимическом анализах крови патологии не выявлено. ЭЖГ без отклонений от нормы. По результатам анализов мокроты — отсутствие микобактерий туберкулеза, подтвержденное культуральными методами (посевы на плотные и жидкие среды в системе ВАСТЕС MGIT-960 с декабря 2016 г. по настоящее время).

С учетом абациллирования с декабря 2016 г. и положительной клинико-рентгенологической динамики пациентка продолжила лечение (фаза продолжения) в санаториях «Лесное» и «Жемчужина» в течение 4 мес, после чего была выписана в ПТД по месту жительства.

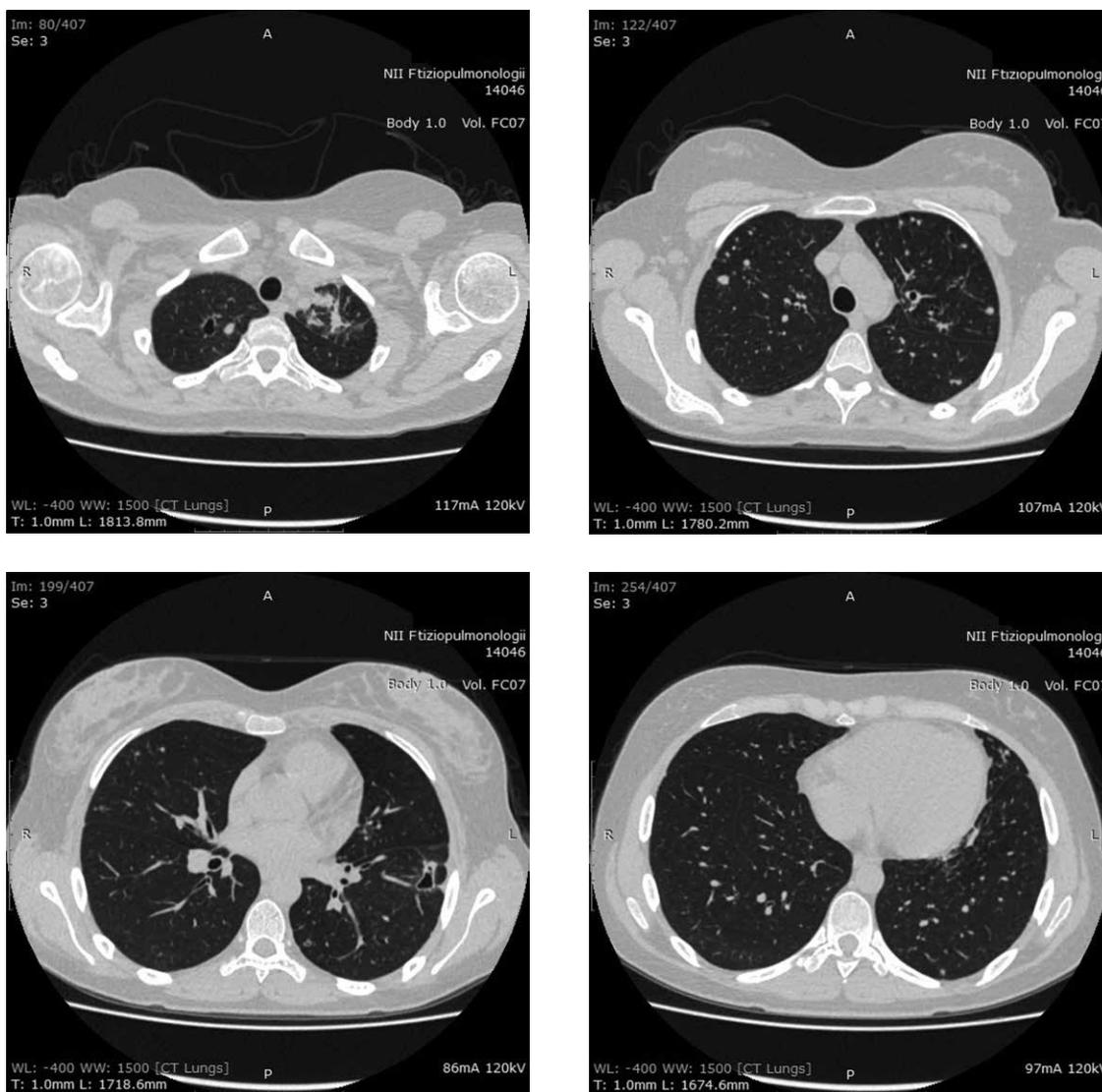


Рис. 3. МСКТ ОГК от 02.05.2017. Значительное рассасывание очагов, закрытие некоторых полостей распада с сохранением тонкостенных полостей в С1 справа и С8 левого легких

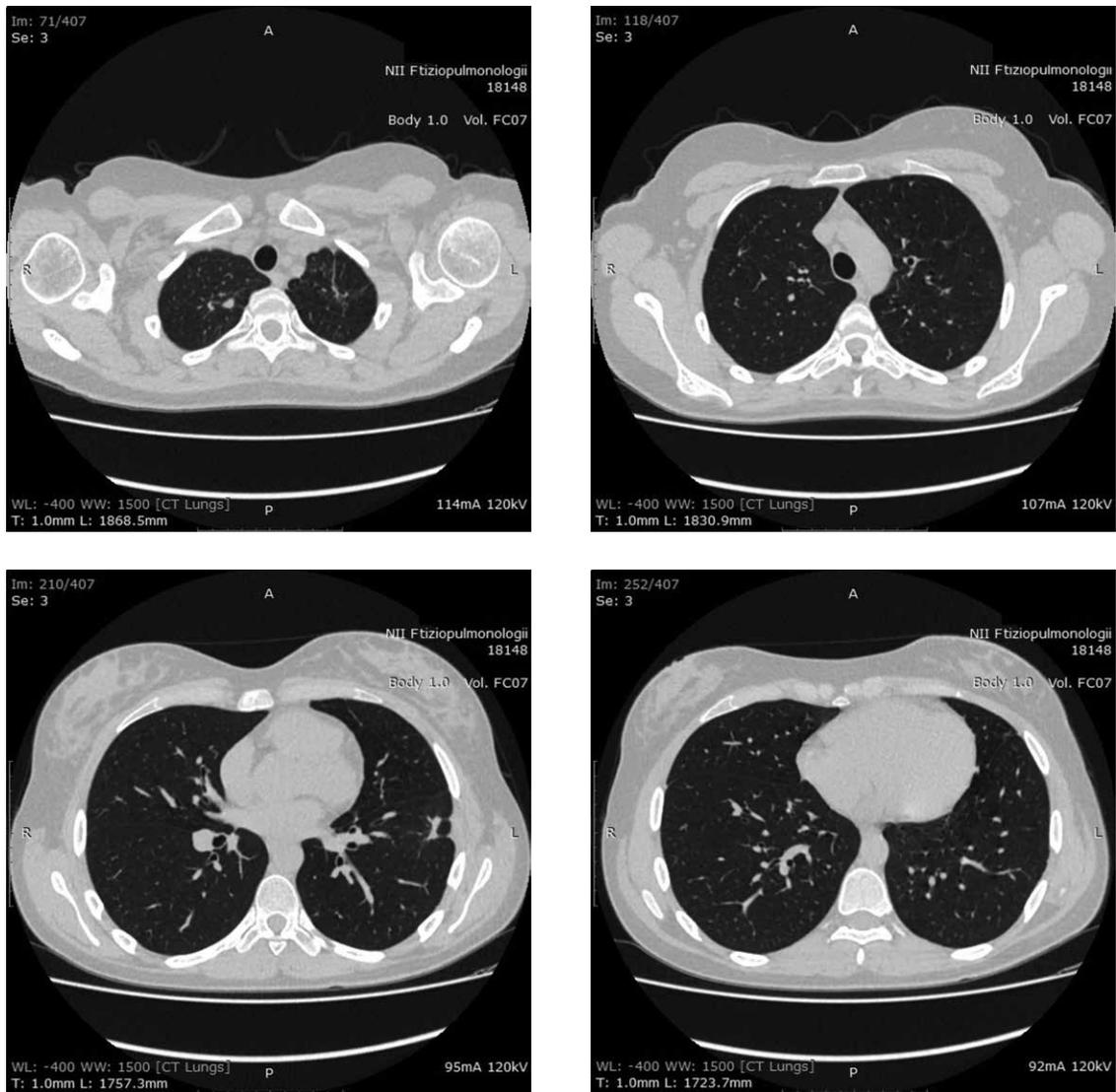


Рис. 4. МСКТ ОГК от 30.05.2018. Сохраняются единичные плотные очаги в зоне фиброза

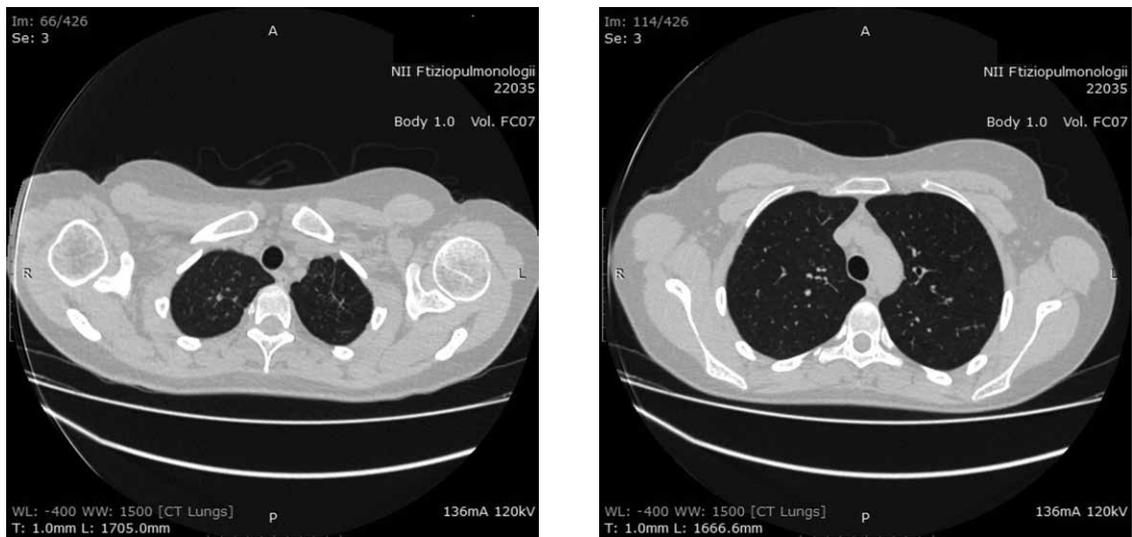


Рис. 5. МСКТ ОГК от 21.05.2019. Единичные очаговые изменения в зоне фиброза

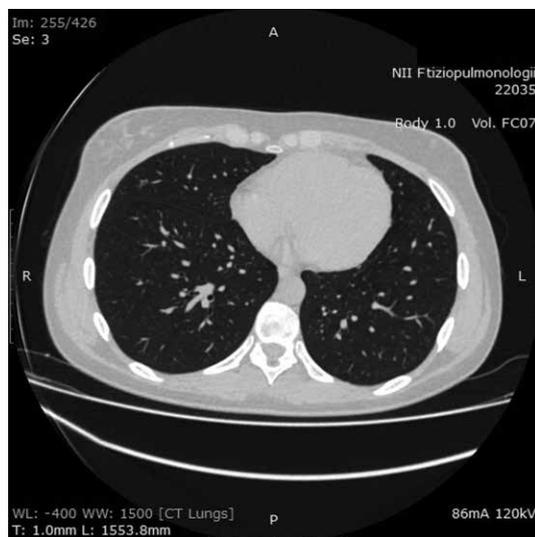
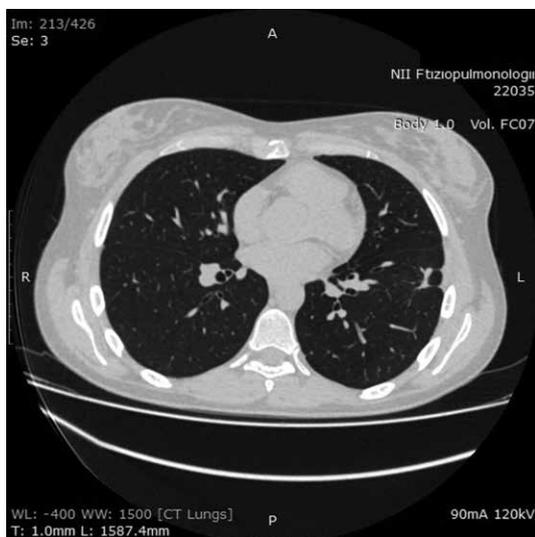


Рис. 5. Окончание. МСКТ ОГК от 21.05.2019. Единичные очаговые изменения в зоне фиброза

После завершения основного курса лечения пациента была обследована, по данным МСКТ ОГК от 30.05.2018 отмечается полное закрытие всех полостей распада в обоих легких. В субплевральных отделах верхней и средней долей правого легкого, в верхней доле и С6 левого легкого сохраняются крупные плотные очаги. В верхушке С6 слева участок линейного фиброза (рис. 4).

Спустя 3 года от начала лечения пациентка продолжала наблюдаться в ПТД по месту жительства в 3-й группе диспансерного учета с диагнозом: В90.9 Клиническое излечение диссеминированного туберкулеза легких с исходом в единичные плотные очаги в обоих легких, МБТ(-).

В мае 2019 г. выполнены контрольные исследования: ЭКГ — без патологии, уровень электролитов — в пределах нормальных значений. По данным контрольной МСКТ ОГК от 21.05.2019 свежих очагов и инфильтрации в легких нет, деструкции отсутствуют (рис. 5). КТ-картина

единичных плотных очагов в обоих легких: в С1 правого легкого — очаг 2 мм, в С3 левого легкого — очаг 4 мм, в С8 левого легкого — единственный вытянутый очаг.

Заключение

Представлен клинический пример эффективного и стойкого излечения диссеминированного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. Применение линезолида в комплексной терапии туберкулеза легких позволяет повысить эффективность лечения по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада. Отмечена безопасность применения препарата. Применение линезолида способствует улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких.

Список литературы

1. Global tuberculosis report 2018, Geneva: World Health Organization, 2018.
2. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в 2017 г. Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.medunet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza#h2-posled-nie-dannye>. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossiyskoy Federatsii v 2017 g. [Epidemic tuberculosis situation in the Russian Federation in 2017]. Federalny Tsentri Monitoringa Protivodeystviya Rasprostraneniyu Tuberkuleza v RF Publ., Moscow, Available: <https://www.medunet.ru/informatizatsiya/tsentrmonitoringa-tuberkuleza#h2-poslednie-dannye> (In Russ.).
3. Васильева И.А., Самойлова А.Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких. Пульмонология 2014; 108–112. [Vasilieva I.A., Samoilova A.G. Current approach to chemotherapy of pulmonary tuberculosis, Russian Pulmonology 2014; 108–112 (In Russ.).]
4. Борисов С.Е., Васильева И.А., Белиловский Е.М., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. 2017. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (6): 9–21. [Borisov S.E., Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in who regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. Tuberculosis and Lung Diseases 2017; 95 (6): 9–21 (In Russ.).]
5. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (8): 15–24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>. [Nechaeva O.B. The epidemic situation of tuberculosis in Russia. Tuberculosis and Lung Diseases 2018; 96 (8): 15–24 (In Russ.).]

6. Чернохаева И.В. Эффективность применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в лечении туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2017. [*Chernokhaeva I.V.*

The effectiveness of thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences, 2017].

Поступила в редакцию 15.07.2019 г.

Сведения об авторах:

Лушина Олеся Викторовна — врач-фтизиатр Межрайонного Петроградско-Приморского противотуберкулезного диспансера; 191343, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16; аспирант отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4; e-mail: lavina666@mail.ru; ORCID 0000-0001-8370-9856;

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопульмонология» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: mv@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136;

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: spbniif_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988-8510;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделением физиотерапии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru; ORCID 0000-0003-0977-3002;

Чернохаева Ирина Владиславовна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; врач-фтизиатр, заведующая отделением терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: chernokhaev@mail.ru; ORCID 0000-0002-5595-7446.

Результаты лечения варениклином никотиновой зависимости у больных туберкулезом

М.А. Смирнова¹, Е.В. Истомина¹, О.А. Суховская¹, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

The first results nicotine dependence treatment by varenicline in patients with tuberculosis

M. Smirnova¹, E. Istomina¹, O. Sukhovskaya¹, P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² St-Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Табакокурение не только способствует инфицированию туберкулезом, но и ухудшает эффективность лечения, увеличивая риски рецидивов туберкулеза, формирования множественной и широкой лекарственной устойчивости. **Материалы и методы.** Всего было обследовано 44 больных туберкулезом легких (от 21 до 60 лет). 17 больных согласились на включение в комплексную терапию туберкулеза варениклином (основная группа), 27 больных получили только индивидуальное телефонное консультирование (контрольная группа). При поступлении больных интервьюировали по статусу курения, степени никотиновой зависимости (тест Фагерстрема), опроснику «Адаптивность». Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ SPSS. **Результаты исследования.** При отказе от табакокурения (ТК) у больных были зарегистрированы проявления синдрома отмены никотина: желание курить, раздражительность, ухудшение настроение, головная боль. В группе лечения варениклином тошнота встречалась чаще (на 3-й день приема в 29% случаев против 7,4% в контрольной группе; на 7-й день приема — в 24 и 15% соответственно; $p > 0,05$). Отказ от ТК состоялся на 7-й день приема препарата у 6 человек, 8 больных туберкулезом легких снизили (в 2 и более раз) число выкуриваемых в день сигарет. На 9-й день приема препа-

рата не курили 8 человек, на 10-й день — 11 больных, на 12-й день не курили 14 человек из 17 (82%). В контрольной группе все больные назначили день отказа от табака и не курили в 84% случаев в день отказа от табакокурения. Через 30 дней в основной группе больных туберкулезом оставались некурящими в 41% случаев, в контрольной группе больных — 37% ($p > 0,05$). Остальные больные и в основной, и в контрольной группах снизили число выкуриваемых в день сигарет не менее чем в два раза. Несмотря на некоторые проявления синдрома отмены, только 3 больных отказались от приема варениклином из-за тошноты, хотя надо отметить, что даже в контрольной группе, пациенты которой получали только стандартное лечение туберкулеза и индивидуальное консультирование при отказе от табака, тошнота отмечалась в 7,4–15% случаев. Это свидетельствует о том, что тошнота в некоторых случаях обусловлена проведением химиотерапевтического лечения туберкулеза, а не лечением синдрома зависимости от никотина. **Заключение.** Исследование показало, что большинство курящих больных туберкулезом легких нуждаются в помощи в отказе от табака и лечении никотиновой зависимости при отказе от табака, так как имеют среднюю и высокую степени никотиновой зависимости и выраженный синдром отмены при отказе от потребления табака. Лечение варениклином и индивидуальное телефон-

ное консультирование являются эффективными вмешательствами для отказа от табакокурения больных туберкулезом. Варениклин в большинстве случаев (85%) хорошо переносился больными туберкулезом, получающими лечение основного заболевания.

Ключевые слова: туберкулез легких, никотиновая зависимость, лечение никотиновой зависимости, варениклин

Summary

Tobacco smoking not only contributes to infection with tuberculosis, but also worsens the effectiveness of treatment, increasing the risks of relapse of tuberculosis, the formation of multiple and wide drug resistance. **Materials and methods.** 44 patients with pulmonary tuberculosis (21 to 60 years old) were examined. 17 patients agreed to include varenicline (main group) in the complex therapy of tuberculosis, 27 patients received only individual telephone counseling (control group). Upon admission, patients were interviewed on the status of smoking, the degree of nicotine dependence (Fagerstrom test), and the adaptability questionnaire. Statistical data processing was performed using the SPSS application package. **Results.** When smoking cessation, the manifestations of nicotine withdrawal syndrome were registered in patients: desire to smoke, irritability, worsening mood, headache. In varenicline group, nausea was more common (in 3 days in 29% of cases versus 7.4% in the control group; in 7 days — 24% and 15%, respectively, $p>0.05$). Quit day took place on the 7th day of taking the drug in 6 people, 8 patients with pulmonary

tuberculosis reduced (2 or more times) the number of cigarettes smoked per day. In 9 days 8 people did not smoke, in 10 days — 11 patients, in 12 days — 14 from 17 people did not smoke (82%). In the control group, all patients prescribed a day for quitting tobacco and did not smoke in 84% of cases on the day of quitting smoking. After 30 days in the main group of patients with tuberculosis 41% were nonsmokers, in the control group of patients — 37% ($p>0.05$). The remaining patients in both the main and control groups reduced the number of cigarettes smoked per day by at least two times. Despite some manifestations of withdrawal syndrome, only three patients refused to take varenicline because of nausea, although it should be noted that even in the control group, whose patients received only standard tuberculosis treatment and individual counseling, nausea was noted in 7.4–15% of cases. It is indicated that nausea in some cases is due to the chemotherapeutic treatment of tuberculosis, and not the treatment of nicotine addiction syndrome. **Conclusion.** The study showed that most smokers with pulmonary tuberculosis need help in smoking cessation and nicotine dependence treating, because they had average and high degree of nicotine dependence and a pronounced withdrawal syndrome when tobacco quit. Varenicline and individual telephone counseling are effective interventions for smoking cessation in patients with tuberculosis. Varenicline in most cases (85%) was well tolerated by tuberculosis patients receiving treatment for the underlying disease.

Keywords: pulmonary tuberculosis, nicotine addiction, treatment of nicotine addiction, varenicline

Введение

Туберкулез и табакокурение — две основные проблемы общественного здравоохранения, вызывающие значительную смертность во всем мире [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 20% общей заболеваемости туберкулезом (ТБ) может быть связано с потреблением табака [1, 2]. Употребление табака не только увеличивает риски заражения микобактериями туберкулеза, но также способствует прогрессированию заболевания и ухудшает его исход. Это происходит как в результате непосредственного токсического воздействия компонентов табачного дыма на клетки бронхов и легкого, иммунной системы, так и влияя на фармакокинетику противотуберкулезных препаратов [3]. Кроме того, исследования влияния никотина на эпителиальные клетки легких и макрофагов, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*, показали, что никотин снижает экспрессию Toll-подобных рецепторов TLR-2, TLR-4 и NOD-2 в

клетках, а также продуцирование белка сурфактанта SP-D в пневмоцитах типа II, уменьшает выработку интерлейкина (IL-6) [4].

В многоцентровом проспективном когортном исследовании взрослых пациентов с туберкулезом легких было продемонстрировано, что риск рецидива ТБ среди курящих был выше в 2,94 раза ($RR=2,94$; 95% ДИ 1,30–6,67; $p=0,010$), а смертность — в 2,59 раза по сравнению с некурящими ($RR=2,59$; 95% ДИ 1,29–5,18; $p=0,007$). Кроме того, злоупотребление алкоголем наряду с курением увеличивает риски неблагоприятных результатов лечения в 3,58 раза ($RR=3,58$; 95% ДИ 1,89–6,76; $p<0,001$) [5].

В метаанализах 2007–2016 гг. были изучены данные о связи между воздействием табака и туберкулезом. Было установлено, что активное курение в значительной степени связано с инфицированием микобактериями туберкулеза, а активное и пассивное курение — с заболеванием ТБ. Кроме того, активное курение увеличивало риски рецидивов ТБ и риски

смертности от ТБ. Эти эффекты не зависели от последствий употребления алкоголя, социально-экономического статуса и других потенциальных факторов [6, 7]. В то же время подчеркивается, что пока еще недостаточно исследований эффективности различных вмешательств по прекращению курения у больных ТБ [7].

Метаанализы различных вмешательств при отказе от ТК показали эффективность как короткого совета врача, индивидуального консультирования, так и лечения никотиновой зависимости с применением никотинсодержащих препаратов, бупропиона, варениклина [7, 8]. Успешность отказа от ТК зависит от генетических особенностей, степени никотиновой зависимости, отсутствия депрессивных и тревожных расстройств, приема курсовой дозы лекарственных препаратов при средней и высокой степени никотиновой зависимости [9]. Госпитализация и бездымная среда являются важными факторами, мотивирующими на отказ от курения [10–12].

Исследований эффективности и переносимости лечения никотиновой зависимости у больных туберкулезом немного. Систематический обзор литературы 2018 г. выявил 14 исследований, описывающих 13 вмешательств по прекращению курения у больных туберкулезом в период между 2007 и 2017 гг. Основными типами вмешательств были краткий совет, поведенческое консультирование, медикаментозное лечение. Все вмешательства по курению увеличивали прекращение курения на 15–82%, однако многие исследования имели высокий риск предвзятости, в том числе шесть исследований не включали контрольную группу [13].

В исследовании курящих больных туберкулезом легких, получавших стандартное противотуберкулезное лечение, больные получали дополнительно никотин-заместительную терапию и консультирование по изменению поведения ($n=400$) или только консультирование ($n=400$). Через 6 мес не курили 47,8% в основной группе против 32,4% в группе, получавшей только консультирование ($p<0,001$), т.е. сочетание никотин-заместительной терапии с консультированием по изменению поведения привело к значительно более низким уровням котинина и более высоким показателям прекращения курения [14].

При сочетании консультирования и лечения бупропионом больных ТБ уровень абстиненции через 6 мес составил 71,7%; 33,9% для группы с краткими рекомендациями по отказу от ТК и 9,8% для контрольной группы ($p<0,001$). Лечение никотиновой зависимости позволило увеличить шансы долгосрочного отказа от ТК в 35 раз ($RR=35,26$; 95% ДИ 13,77–90,32; $p<0,001$) [15]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях: лечение бупропионом и краткое (2 сеанса) консультирование позволило достичь долгосрочного воздержания в 45,4% случаев ($OR 8,2$; 95% ДИ 3,7–18,2) [16].

Начато исследование ежедневно курящих взрослых пациентов с легочным туберкулезом (диагностированным за последние 4 нед) ($n=2388$), которое включает определение воздержания от табака после лечения цитизином через 6 и 12 мес, а также рецидивы туберкулеза, клинические результаты лечения и неблагоприятные события [17].

Применение варениклина в Иранской программе помощи курящим больным туберкулезом показало, что препарат был эффективен: 51,1% не курили через месяц; 43,6% через 3 мес и 20,6% остались некурящими через 6 мес. Эти результаты не зависели от возраста, пола, уровня образования или никотиновой зависимости [18].

Цель исследования

Оценка возможности применения варениклина в комплексной терапии у курящих больных туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования

Всего было обследовано 17 курящих больных туберкулезом легких, возрасте от 21 до 59 лет (10 мужчин и 7 женщин), согласившихся на включение варениклина в комплексную терапию туберкулеза. При поступлении больных оценивался статус курения (число выкуриваемых в день сигарет, длительность табакокурения, число попыток отказа и выраженность симптомов отмены при предыдущих попытках отказа), степень никотиновой зависимости (тест Фагерстрема), показатели поведенческой регуляции и личностного адаптационного потенциала (опросник «Адаптивность»). Больные ТБ получили лечение варениклином по схеме, рекомендованной производителем. В ходе лечения больные ТБ заполняли анкету по выраженности симптомов отмены, и оценивался отказ от курения на 30-й день. Результаты анкетирования и эффективность отказа от курения сопоставлялись с группой больных туберкулезом легких (27 больных в возрасте от 21 до 60 лет — 18 мужчин и 9 женщин), получивших только телефонное консультирование при отказе от табакокурения (ТК), которое включало обучение методам самопомощи при отказе от курения, поддержку, информирование об эффективных методах отказа от курения, поиск замен курительного поведения (всего в течение месяца не менее 5 консультаций). Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ SPSS.

Результаты и их обсуждение

Исследование основной и контрольной групп по статусу курения, степени никотиновой зависимости

Характеристики групп больных туберкулезом

Показатель	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=27)	Достоверность различий
Возраст	36,0±2,7	40,0±3,2	p>0,05
Число выкуриваемых в день сигарет, шт. (до госпитализации)	20,5±2,4	22,0±1,0	p>0,05
Длительность табакокурения, годы	22,5±3,0	25,0±2,4	p>0,05
Степень никотиновой зависимости, баллы	5,7±0,6	6,0±0,5	p>0,05
Сильная выраженность синдрома отмены при предыдущей попытке отказа от табакокурения, %	59	63	p>0,05
Уровень поведенческой регуляции, баллы	31,0±2,8	29,5±1,4	p>0,05
Личностный адаптационный потенциал, баллы	55,8±4,7	53,4±3,7	p>0,05

и показателям личностных особенностей опросника «Адаптивность» не выявило достоверных отличий (таблица). Обращает на себя внимание большее число выкуриваемых в день сигарет больными ТБ по сравнению с популяционными значениями.

Мотивация к отказу от курения у большинства больных ТБ была высокой (88 и 85% соответственно), в среднем по группам уровень мотивации к отказу от ТК=7,4±0,41 и 7,0±0,52 (p>0,05). Большинство больных (59% в основной и 63% в контрольной группах) испытывали выраженный синдром отмены при предыдущих попытках отказа от ТК. В большинстве случаев это было обусловлено высокой степенью никотиновой зависимости (5,7±0,6 и 6,0±0,5 в основной и контрольной группах соответственно; p>0,05), при этом высокая степень никотиновой зависимости определялась (по данным до госпитализации) в 71% случаев в основной и в 67% случаев в контрольной группе. Средняя степень НЗ была в 17,6% в основной и в 26% в контрольной группе.

Уровень поведенческой регуляции (ПР), т.е. способность регулировать и изменять свое поведение в соответствии с условиями, найти замены курительному поведению и следовать им, адекватно воспринимать необходимость лечения туберкулеза и приспособиться к новым условиям жизни в больнице у половины больных ТБ была снижена (52 и 44% соответственно; p>0,05), при этом ни у одного больного не отмечалось показателей ПР выше среднего. Показатель личностного адаптационного потенциала (ЛАП) также соответствовал значениям низкой адаптации, для которых характерно наличие акцентуаций характера, часто встречаются психопатичные и депрессивные расстройства [19]. Низкий ЛАП и ПР часто встречаются у курящих как в целом в популяции, так и страдающих хроническими obstructивными заболеваниями легких [20].

Варениклин был назначен 27 больным туберкулезом легких, однако 10 больных отказались от лечения (в том числе 3 человека из-за выраженной тошноты,

которая могла быть связана не только или не столько с приемом варениклина, но и с проводимым лечением туберкулеза).

В первый день приема препарата не испытывали желания курить 3 человека, слабое желание было у 5 (29%). Большинство больных в обеих группах (53% и 53%, p>0,05) испытывали дискомфорт и сильное желание курить. Из симптомов отмены больные ТБ испытывали раздражительность (47% в основной и 52% в контрольной группе; p>0,05); ухудшение настроения (24 и 36% соответственно; p>0,05); головную боль (24 и 18,5% соответственно; p>0,05); тошноту (22 и 12% соответственно; p>0,05). Из-за тошноты 3 человека отказались от дальнейшего лечения варениклином, у остальных проявления тошноты не отличались от их состояния до начала лечения варениклином, тошнота была выражена в слабой и средней степени и не послужила причиной отмены препарата.

На 3-й день приема препарата сильное желание курить возникало в 47% в основной группе и в 33% случаев у больных ТБ контрольной группы, получавших только индивидуальное телефонное консультирование при отказе от ТК. Раздражительность больные отмечали в 24 и 22% соответственно (p>0,05); ухудшение настроения — в 24 и 22% случаев (p>0,05); головную боль — в 24 и 18,5% случаев соответственно; тошноту — в 29% в группе получавших варениклин и в 7,4% случаев в контрольной группе (p>0,05), при этом только один больной основной группы отметил сильную выраженность тошноты, но не отказался от дальнейшего лечения.

На 7-й день приема препарата (основная группа) или отказа от ТК (контрольная группа) желание курить отмечали по-прежнему в 47% в основной группе и в 33% случаев у больных ТБ контрольной группы (p>0,05). Раздражительность чувствовали в 12% случаев больные основной группы и в 15% контрольной группы (p>0,05); ухудшение настроения — в 24 и 22%,

соответственно ($p>0,05$); головную боль — в 18 и 18,5% случаев ($p>0,05$); тошноту — в 24 и 15% случаев ($p>0,05$).

Отказ от ТК состоялся на 7-й день приема препарата у 6 человек контрольной группы, 8 больных ТБ снизили (в 2 и более раз) число выкуриваемых в день сигарет. На 9-й день не курили 8 человек, на 10-й день не курили 11 человек, на 12-й день не курили 14 человек из 17 (82%). В контрольной группе все больные назначили день отказа от ТК и не курили в 84% случаев.

Через 30 дней оставались некурящими 41% в основной группе больных ТБ и 37% больных ТБ, полу-

чивших телефонное консультирование при отказе от ТК ($p>0,05$).

Несмотря на проявления синдрома отмены (рис. 1 и 2), только трое больных ТБ основной группы отказались от приема препарата из-за тошноты. В контрольной группе больных ТБ, пациенты которой получали только стандартное лечение туберкулеза и консультирование по обучению методам самопомощи при возникновении желания курить и поддержку, тошнота в первые дни отказа от ТК отмечалась в 12–15% случаев (рис. 2), что свидетельствует о том, что тошнота в некоторых случаях обусловлена проведением

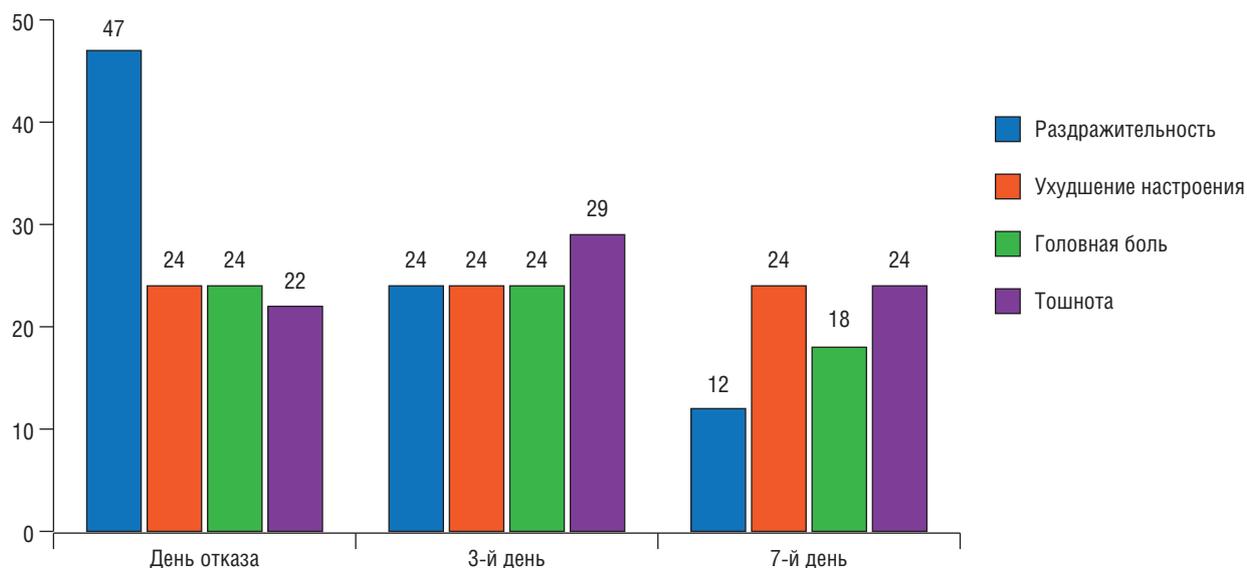


Рис. 1. Проявления симптомов отмены в первые дни приема варениклина у больных туберкулезом легких

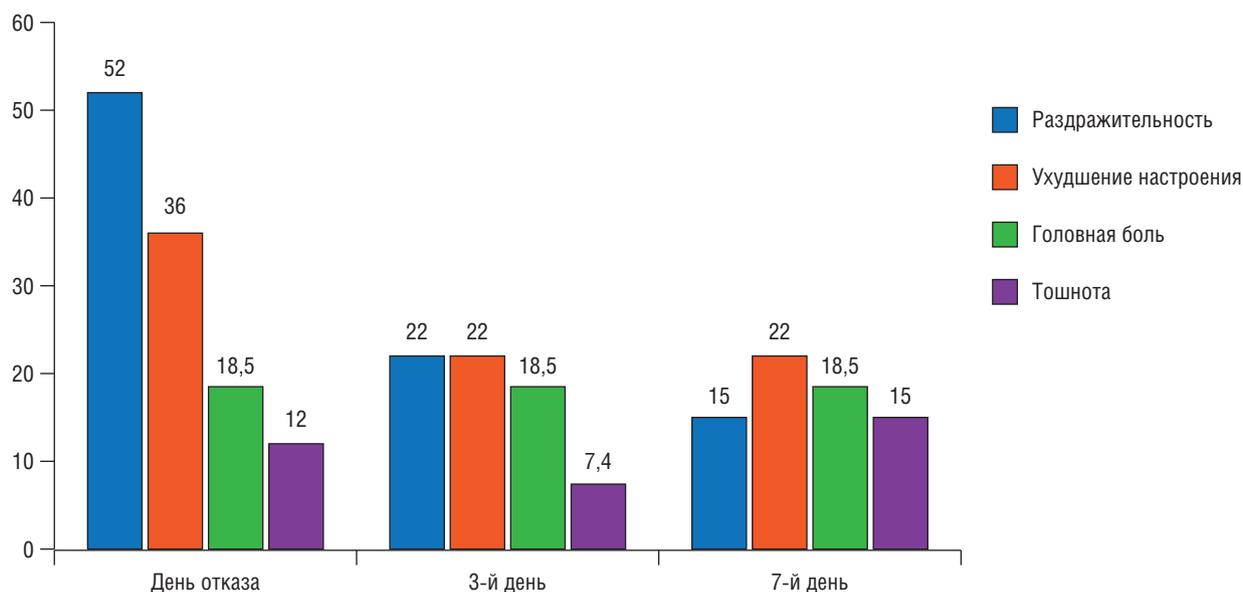


Рис. 2. Проявления симптомов отмены при отказе от табакокурения у больных туберкулезом легких, получавших только телефонное консультирование

химиотерапевтического лечения туберкулеза, а не лечением синдрома зависимости.

Таким образом, лечение никотиновой зависимости варениклином и проведение индивидуального консультирования в первый месяц отказа от табакокурения оказываются достаточно эффективными и могут быть рекомендованы для больных туберкулезом. Необходимо отметить, что согласно данным исследования пациенты, которые отказались от табакокурения при диагностировании туберкулеза, чаще оставались некурящими и через 5 лет после завершения лечения, а те, кому была оказана помощь при отказе от курения или назначено лечение никотиновой зависимости, имели лучшие показатели воздержания по сравнению с самостоятельным отказом от табака [21].

В заключение хотелось бы отметить сопоставимую с лечением никотиновой зависимости эффективность индивидуального телефонного консультирования. Разработанный алгоритм проведения когнитивно-поведенческой терапии [22] для больных туберкулезом позволил добиться воздержания от табакокурения в 37% случаев, что даже выше, чем в целом для абонентов, обратившихся за консультативной телефонной помощью в отказе от потребления табака на Всероссийскую «горячую линию» (88002000200).

Выводы

1. Исследование показало, что большинство курящих больных туберкулезом легких нуждаются в помощи в отказе от табака и лечении никотиновой зависимости, так как имеют среднюю и высокую степени никотиновой зависимости и выраженный синдром отмены при отказе от потребления табака.
2. Лечение варениклином и индивидуальное телефонное консультирование приводят к отказу от курения в 41 и 37% случаев соответственно.
3. Варениклин в большинстве случаев (85%) хорошо переносился больными туберкулезом, получающими лечение основного заболевания.
4. Из симптомов отмены чаще всего больные отмечали желание курить (как в основной, так и контрольной группе). Раздражительность и ухудшение настроения в основном были выражены в первые два дня отказа от табакокурения. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением при отказе от курения была тошнота. Она была зарегистрирована в 22–29% случаев при приеме варениклина и в 7,4–15% случаев в группе, получившей только индивидуальное консультирование.

Список литературы

1. World Health Organization. Tuberculosis & Tobacco: a strong association. TB Tob. Factsheet. 2009. http://www.who.int/tobacco/resources/publications/factsheet_tb_tobacco_sep09.pdf (accessed 10.12.2019).
2. Bates M.N. et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2007; 167: 335–342. doi: 10.1001/archinte.167.4.335.
3. O'Leary S.M., Coleman M.M., Chew W.M. et al. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to Mycobacterium tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014; 190: 1430–1436. doi: 10.1164/rccm.201407-1385.
4. Valdez-Miramontes C.E., Trejo Martínez L.A., Torres-Juárez F. et al. Nicotine modulates molecules of the innate immune response in epithelial cells and macrophages during infection with M. tuberculosis. Clin. Exp. Immunol. 2019 Oct 20. doi: 10.1111/cei.13388.
5. Thomas B.E., Thiruvengadam K.S.R., Kadam D. et al. Smoking, alcohol use disorder and tuberculosis treatment outcomes: A dual co-morbidity burden that cannot be ignored. PLoS One 2019; 14 (7): e0220507. doi: 10.1371/journal.pone.0220507.
6. Slama K., Chiang C.Y., Enarson D.A., Hassmiller K., Fanning A., Gupta P., Ray C. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2007 Oct; 11 (10): 1049–1061. PMID: 17945060.
7. Stead L.F., Koilpillai P., Fanshawe T.R. et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 3: CD008286 10.1002/14651858.CD008286.pub3.
8. Cahill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 5: CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
9. 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; 18 (3): 12–16. [Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A., Kuznetsova D.N., Kulikov V.D. Medical, social and psychological factors related to smoking cessation success. Profilakticheskaya medicina 2015; 18 (3): 12–16 (In Russ.)].
10. Masjedi M.R., Hosseini M., Aryanpur M. et al. The effects of smoking on treatment outcome in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2017 Mar 1; 21 (3): 351–356. doi: 10.5588/ijtld.16.0513.
11. Суховская О.А., Бережнова И.А., Смирнова М.А., Труфанов Д.О., Иванова С.С., Кузнецова Д.Н., Куликов Н.В. Опыт мониторинга выполнения федерального закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Медицинский альянс 2015; (3): 70–75. [Sukhovskaya O.A., Berezhnova I.A., Smirnova M.A., Trufanov D.O., Ivanova S.S., Kuznetsova D.N., Kulikov N.V. Experience of monitoring of implementation of the Federal Law «On protecting people's health from tobacco smoking and its consequences». Medicinskij al'yans 2015; (3): 70–75. (In Russ.)].
12. Lawson P.J., Flocke S.A. Teachable moments for health behavior change: a concept analysis. Patient Educ. Couns. 2009; 76: 25–30. doi: 10.1016/j.pec.2008.11.002.
13. Whitehouse E., Lai J., Golub J.E., Farley J.E. A systematic review of the effectiveness of smoking cessation interventions among patients with tuberculosis. Public Health Action. 2018 Jun. 21; 8 (2): 37–49. doi: 10.5588/pha.18.0006.

14. Sharma S.K., Mohan A., Singh A.D. et al. Impact of nicotine replacement therapy as an adjunct to anti-tuberculosis treatment and behaviour change counselling in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients: an open-label, randomised controlled trial. *Sci Rep.* 2018 Jun 11; 8 (1): 8828. doi: 10.1038/s41598-018-26990-5.
15. Aryanpur M., Hosseini M., Masjedi M.R. et al. A randomized controlled trial of smoking cessation methods in patients newly-diagnosed with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2016 Aug 5; 16: 369. doi: 10.1186/s12879-016-1727-4.
16. Siddiqi K., Khan A., Ahmad M. et al. Action to stop smoking in suspected tuberculosis (ASSIST) in Pakistan: a cluster randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2013 May 7; 158 (9): 667–675. doi: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00006.
17. Dogar O., Barua D., Boeckmann M. et al. The safety, effectiveness and cost-effectiveness of cytosine in achieving six-month continuous smoking abstinence in tuberculosis patients-protocol for a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Addiction* 2018. Apr 20. doi: 10.1111/add.14242.
18. Heydari G. Is Cost of Medication for Quit Smoking Important for Smokers, Experience of Using Champix in Iranian Smoking Cessation Program 2016. *Int. J. Prev. Med.* 2017 Aug. 31; 8: 63. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_375_16.
19. Иванова С.С., Смирнова М.А., Арчакова Л.И. Личностный адаптационный потенциал больных туберкулезом легких. *Медицинский альянс* 2017; (3): 52–57. [Ivanova S.S., Smirnova M.A., Archakova L.I. Personal adaptive potential of patients with pulmonary tuberculosis. *Medicinskij al'yans* 2017; (3): 52–57 (In Russ.)].
20. Ma R.C., Yin Y.Y., Wang Y.Q. et al. Effectiveness of cognitive behavioural therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther. Clin. Pract.* 2019; 38: 101071. doi: 10.1016/j.ctcp.2019.101071.
21. Lin Y., Dlodlo R.A., Shu Q. et al. Outcomes of a smoking cessation intervention at follow-up after 5 years among tuberculosis patients in China. *Tob. Induc. Dis.* 2019. Sep. 18; 17: 69. doi: 10.18332/tid/111539.
22. Яблонский П.К., Суховская О.А., Сапожникова Н.В., Смирнова М.А. Телефонное консультирование больных туберкулезом при отказе от табакокурения. *Медицинский альянс* 2014; (3): 25–38. [Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A., Sapozhnikova N.V., Smirnova M.A. Telephone counseling for patients with tuberculosis in case of smoking cessation. *Medicinskij al'yans* 2014; (3): 25–38 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 01.08.2019 г.

Сведения об авторах:

Смирнова Мария Александровна — врач-терапевт центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ktcniif@mail.ru; ORCID 0000-0003-2707-7975;

Истомина Евгения Викторовна — фтизиатр-пульмонолог отделения терапии туберкулеза легких № 1 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036 Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4; e-mail: albert.evgeniya@mail.ru; ORCID 0000-0003-0477-7338;

Суховская Ольга Анатольевна — доктор биологических наук, руководитель центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ktc01@mail.ru; ORCID 0000-0003-2907/9376;

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; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: glhirurg2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

Клинические проявления нейропатии малых волокон у больных с саркоидозом легких

Н.Ю. Басанцова^{1,2}, Ю.С. Зинченко^{1,2}, В.А. Шапкина³,
А.А. Старшинова¹, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Clinical manifestations of small fiber neuropathy in patients with pulmonary sarcoidosis

N. Basantsova^{1,2}, U. Zinchenko^{1,2}, V. Shapkina³, A. Starshinova¹, P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg State University

² St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

³ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Саркоидоз легких, являясь иммуноопосредованным заболеванием неизвестной этиологии, приводит к развитию системного поражения внутренних органов. В последние годы большое внимание уделяется развитию такого осложнения, как нейропатия малых волокон (НМВ), которая характеризуется поражением тонких нервных волокон наименьшего диаметра, широко представленных в коже, слизистых оболочках и внутренних органах. К наиболее распространенным клиническим проявлениям НМВ относят болевой синдром и разнообразные нарушения работы внутренних органов, однако данная патология требует дальнейшего изучения в связи со сложностью диагностики и с широким спектром функций, выполняемых нервными волокнами малого диаметра. **Цель исследования:** выявление клинических проявлений нейропатии малых волокон при саркоидозе в структуре аутоиммунного/провоспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (АСИА). **Материалы и методы.** В 2018–2019 гг. проведено исследование с участием 25 больных, страдающих саркоидозом легких, и

73 здоровых добровольцев. Проводился стандартный комплекс обследований с применением рентгенологических, морфологических, бактериологических и молекулярно-генетических методов. Для клинической верификации НМВ был использован валидизированный «Опросник для выявления нейропатии малых волокон» («Small fiber neuropathy screening list», SFN-SL). Также использовался «исследовательский опросник АСИА» ("ASIA research Questionnaire"), где оценивались потенциальные триггеры и симптомы развития аутоиммунной реакции. **Результаты исследования.** До 60% пациентов с саркоидозом отмечают наличие хотя бы одной жалобы, которая может быть ассоциирована с НМВ. К наиболее частым жалобам относились нарушения функции сердечно-сосудистой и опорно-двигательной системы, желудочно-кишечного тракта, наблюдалось поражение кожи и офтальмологическая патология. В 20% случаев пациенты отмечали постоянное присутствие и значительную выраженность симптомов. Также была выявлена положительная корреляция между показателями шкалы SFN-SL и частой встречаемостью АСИА-симптомов

(коэффициент корреляции Спирмена, $p=0,038$; $r=0,372$; 95% CI 0,1976–0,7538), что позволяет предположить иммуноопосредованный генез данного осложнения.

Выводы. У пациентов с саркоидозом легких возможно развитие нейропатии малых волокон в результате системного иммуноопосредованного повреждения нервной ткани. К наиболее распространенным симптомам данного осложнения можно отнести нарушения вегетативной регуляции различных внутренних органов и систем. Применение валидизированных опросников помогает установить выраженность и тяжесть нейропатии малых волокон, что может быть показанием к гистологической верификации диагноза и назначению патогенетической терапии.

Ключевые слова: саркоидоз, аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами, АСИА, полинейропатия, нейропатия малых волокон, аутоиммунитет

Summary

Pulmonary sarcoidosis, as an immune-mediated disease of unknown etiology, leads to the development of systemic complications with the internal organ dysfunction. Nowadays, much attention has been paid to the development of such complication as a small fiber neuropathy (SFN), which is characterized by dysfunction of the smallest nerve fibers, widely present in the skin, mucous membranes and internal organs. The most common clinical manifestations of SFN include pain and various disorders of the internal organs, however, this pathology requires further study due to the complexity of diagnosis and a wide range of functions performed by small nerve fibers. **Aim:** to identify the clinical manifestations of small fiber neuropathy in sarcoidosis in the structure of autoimmune/proinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). **Materials and methods.** 25 patients with pulmonary sarcoidosis and 73 healthy volunteers were included in the study in 2018–2019. A standard set of examinations was performed using X-ray, morphological, bacteriological and molecular genetic methods.

For clinical verification of the SFN, the “Small Fiber Neuropathy Screening List” (SFN-SL) was used. An “ASIA research Questionnaire” was also used to evaluate potential triggers and symptoms of an autoimmune reaction. **Results of the study.** Up to 60% of patients with sarcoidosis report the presence of at least one complaint, which may be associated with SFN. The most frequent complaints included dysfunctions of the cardiovascular and musculoskeletal system, gastrointestinal tract, skin lesions and ophthalmic pathology were also observed. In 20% of cases, patients noted the constant presence and significant severity of at least one of these symptoms. A positive correlation was found between the SFN-SL score and the incidence of the most common ASIA symptoms (Spearman's correlation coefficient, $p = 0.038$, $r = 0.372$, 95% CI –0.1976 to 0.7538), which suggests the immune-mediated genesis of this complication. **Conclusion.** In patients with pulmonary sarcoidosis, small fibers neuropathy may develop as a result of systemic immune-mediated damage to nerve tissue. The most common symptoms of this complication were autonomic dysfunction of various internal organs and systems. The use of validated questionnaires helps to establish the severity of neuropathy of small fibers, which may be an indication for histological verification of the diagnosis and the prescription of pathogenetic treatment.

Keywords: sarcoidosis, autoimmune/inflammatory syndrome, induced by adjuvants, ASIA, polyneuropathy, small fiber neuropathy, autoimmunity

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

The work is supported by grant from the Government of the Russian Federation (contract № 14.W03.31.0009 of 13.02.2017) on granting for state support of scientific research conducted under the supervision of leading scientists.

Введение

У пациентов с саркоидозом органов дыхания наблюдается развитие системных полиорганных нарушений, значительно снижающих качество жизни и ухудшающих прогнозы заболевания. Одним из наиболее важных из них является поражение нервной системы с вовлечением нервных волокон наименьшего диаметра, что носит название нейропатии малых волокон (НМВ) [1–4].

Поскольку при саркоидозе органов дыхания наблюдается нарушение работы как В-, так и Т-клеточного звена иммунитета [5–8], развитие НМВ при данной патологии рассматривается как проявление цитокин-опосредованного воспаления, что характерно для различных аутоиммунных заболеваний. Так, поражение нервных волокон малого диаметра описывается при системной красной волчанке, синдроме Шегрена, фибромиалгии [9, 10]. Учитывая значительную роль генетической предрасположенности и воз-

можную провоцирующую роль экзогенных триггерных факторов в развитии данного осложнения, НМВ у больных с саркоидозом может рассматриваться в рамках «аутоиммунного/воспалительного синдрома, индуцированного адьювантами» (АСИА) [11].

Изучение нейропатии при саркоидозе сопряжено со значительными трудностями. Это связано с различиями в распространенности основного заболевания, составляющего в Российской Федерации от 22 до 47 случаев на 100 тыс. человек, в Японии — 1 случай на 100 тыс. человек, тогда как в скандинавских странах саркоидоз легких может достигать 63 больных на 100 тыс. человек [12]. Таким образом, частота и выраженность неврологических осложнений в различных странах может варьировать в широких пределах. Саркоидоз легких является заболеванием с ярко выраженной генетической предрасположенностью [13–15], и это также может существенно влиять на частоту НМВ в популяции, что требует дальнейшего изучения. НМВ может проявляться не только в виде нейропатических болей и парестезий, а также в виде нарушения вегетативной регуляции внутренних органов, что может быть не отмечено лечащим врачом и, следовательно, не послужит поводом для обращения к неврологу и проведения дополнительных обследований [16–20].

В настоящий момент в медицинском сообществе отсутствуют общепринятые критерии диагностики НМВ. Представление о наличии у больного поражения малых нервных волокон формируется преимущественно на основании клинических критериев, таких как данные неврологического осмотра и опроса пациента по валидизированным шкалам (например, Small fiber neuropathy screening list) [19, 21–26]. Дополнительно может быть проведена электронейромиография для исключения поражения крупных нервных стволов, при этом диагностика непосредственно НМВ при проведении рутинного электрофизиологического исследования не представляется возможной. «Золотым стандартом» диагностики является проведение иммунофлюоресцентного или иммуногистохимического анализа биоптата кожи с подсчетом плотности интраэпидермальных нервных волокон, однако данная методика требует специального обучения персонала, специального оборудования, существенных экономических и временных затрат [27–36]. У больных с саркоидозом легких гистологические исследования плотности малых нервных волокон носят противоречивый характер, зачастую не проводится корреляция морфологических результатов с клинической составляющей, а также оценка наличия и выраженности аутоиммунного компонента заболевания. При этом изучение НМВ при саркоидозе в российской популяции практически не проводилось, в связи с чем отсут-

ствуют данные об истинной частоте и выраженности данного осложнения.

Цель исследования

Выявление клинических проявлений нейропатии малых волокон при саркоидозе в структуре аутоиммунного/провоспалительного синдрома, индуцированного адьювантами.

Материалы и методы исследования

Проспективное сравнительное исследование было проведено за период с 2018 по 2019 г. с набором пациентов на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России и СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России (выписка из протокола № 46.1 от 20.04.2018). Все участники исследования подписали информированное согласие на обработку индивидуальных данных.

В исследование было включено 98 больных, страдающих саркоидозом легких, и здоровых добровольцев. Среди них было 42 мужчины и 56 женщин, средний возраст которых составил $38,4 \pm 7,2$ года. В 1-ю группу вошли больные с саркоидозом легких ($n=25$, средний возраст $33,4 \pm 8,5$ лет), во 2-ю группу — здоровые добровольцы ($n=73$, средний возраст $55,8 \pm 13,9$ года). Статистически значимых различий по полу и возрасту среди пациентов не отмечалось.

Критериями включения являлись возраст пациентов от 18 до 65 лет, наличие согласия на участие и подписание информированного согласия (ИС) на участие в исследовании. Для 1-й группы также было необходимо наличие гистологически верифицированного саркоидоза I–II стадии.

Критериями исключения являлись назначение гормональной терапии, наличие синдрома Лефгрена и хронического течения заболевания (для пациентов с саркоидозом), инфекционных заболеваний (ВИЧ, гепатита С), наличие в анамнезе онкологических заболеваний и их лечения с применением методов химиотерапии, соматических заболеваний (сахарного диабета, гипотиреоза, почечной недостаточности, дефицита или передозировки витаминов), прием лекарственных препаратов (метронидазола, нитрофурантоина, линезолида, флекаинида, статинов), наличие аутоиммунных заболеваний.

Согласно дизайну исследования пациентам с саркоидозом легких проводился стандартный комплекс обследования с применением рентгенологических, морфологических, бактериологических и молекулярно-генетических методов. У больных был собран

анамнез для исключения иных причин НМВ, проведено неврологическое обследование с оценкой поверхностной и глубокой чувствительности, мышечной силы и мышечно-тонических рефлексов. Для клинической верификации НМВ был использован валидизированный «Опросник для выявления нейропатии малых волокон» («Small fiber neuropathy screening list», SFN-SL, Hoitsma et al., 2011). Опросник состоит из двух частей и 21 вопроса, каждому из которых присваивается от 0 до 4 баллов, оценивающих как частоту развития симптомов, так и их интенсивность. Умеренная вероятность наличия нейропатии устанавливается при достижении диагностического порога в 22 балла, высокая — при 48 баллах. При баллах менее 11 чувствительность составляет 100%, специфичность — 31%. При баллах более 48 — чувствительность — 19%, специфичность — 100%. Использовался «исследовательский опросник АСИА» ("ASIA research Questionnaire"), состоящий из 12 разделов, где оценивались потенциальные триггеры (наличие инородных тел, вакцинации, сопутствующих заболеваний) и симптомы развития аутоиммунной реакции.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statistica 8.0. Распределение пациентов по группам производилось в соответствии с наличием верифицированных диагнозов саркоидоза легких, туберкулеза легких или при отсутствии верифицированных соматических заболеваний (для здоровых добровольцев).

Все данные, собранные в ходе исследования, были проанализированы с использованием методов описательной (дескриптивной) статистики. Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде формулы «среднее \pm среднеквадратическое отклонение». Данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде формулы «медиана (интерквартильный размах 25–75 квартиль)», где также проводился расчет довери-

тельного интервала. Проверка на нормальность осуществлялась с применением критерия Шапиро–Уилка.

Все данные были проанализированы с помощью методов параметрической и непараметрической статистики, критерия χ^2 и статистических методов сравнения для двух (U-критерий Манна–Уитни) и трех (критерий Краскела–Уоллиса) групп, корреляции производились с использованием коэффициента Спирмена и расчетом доверительного интервала (ДИ, CI 95%).

Различия или показатели связи считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний балл у пациентов с саркоидозом по шкале «Small fiber neuropathy screening list» составил 2,0 (0,0;7,0), у здоровых добровольцев — 0 (0;0) баллов (табл. 1).

При анализе результатов тестирования по шкале SFN-SL с использованием U-критерия Манна–Уитни были выявлены различия в результатах пациентов с саркоидозом и здоровых добровольцев ($p < 0,0001$).

Таблица 1

Выраженность клинических проявлений нейропатии малых волокон у пациентов с саркоидозом легких и у здоровых добровольцев

Группа	Количество пациентов, % (n/N)	Средний показатель тестирования по шкале SFN-SL	95% CI
1-я, саркоидоз легких (n=25)	60,0* (15/25)	2,0 (0,0;7,0)	1,836–2,748
2-я, здоровые добровольцы (n=73)	4,1 (3/73)	0 (0;0)	0,00–0,00

Примечание: * $p < 0,001$, χ^2 с поправкой Йейтса.

Таблица 2

Встречаемость поражения различных органов и систем при развитии нейропатии малых волокон у пациентов с саркоидозом легких и у здоровых добровольцев

Системы/органы	1-я группа, саркоидоз легких (n=25), абс. (%)	95% CI	2-я группа, здоровые добровольцы (n=73), абс. (%)	95% CI	p
Сердечно-сосудистая система	9 (36,0)	34,5–38,0	0	0	0,005
Желудочно-кишечный тракт	3 (12,0)	11,8–12,3	1 (1,4)	0,8–1,9	0,084
Мочеполовая система	0	0	0	0	–
Опорно-двигательный аппарат	4 (16,0)	15,5–16,7	1 (1,4)	0,7–1,8	0,020
Поражение кожных покровов и слизистых оболочек	7 (28,0)	27,6–29,0	1 (1,4)	0,7–2,0	<0,001
Офтальмологическая патология	5 (20,0)	19,4–20,9	0	0	0,005

Примечание: p — χ^2 с поправкой Йейтса, различия показателей 1-й и 2-й групп.

К основным органам и системам, которые поражаются при развитии нейропатии малых волокон у больных с саркоидозом легких, относились сердечно-сосудистая, опорно-двигательная система, желудочно-кишечный тракт, также наблюдались поражение кожи и офтальмологическая патология (табл. 2, 3).

Таким образом, у больных с саркоидозом к наиболее частым клиническим симптомам можно отнести нарушения сердечно-сосудистой регуляции (аритмии, ортостатическую гипотензию), боль в груди или конечностях и размытость зрения. Важно отметить, что в 76% наблюдений у больных с саркоидозом клиническая

Таблица 3

Клинические проявления нейропатии малых волокон у больных с саркоидозом и у здоровых лиц

Клинические проявления нейропатии	1-я группа, саркоидоз легких (n=25), абс. (%)				2-я группа, здоровые добровольцы (n=73), абс. (%)			
	баллы				баллы			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Нарушение сердечно-сосудистой регуляции	4 (16,0)	2 (8,0)	3 (12,0)	0	0	0	0	0
Нарушение функции желудочно-кишечного тракта	2 (8,0)	0	1 (4,0)	0	0	1 (1,4)	0	0
Нарушение работы мочеполовой системы	0	0	0	0	0	0	0	0
Мышечные спазмы	2 (8,0)	2 (8,0)	0	0	1 (1,4)	0	0	0
Болевой синдром в теле или конечностях	3 (12,0)	1 (4,0)	0	2 (8,0)	0	0	0	0
Нарушение температурной регуляции	1 (4,0)	0	0	1 (4,0)	0	0	0	0
Изменение цвета кожных покровов	3 (12,0)	0	0	1 (4,0)	0	0	0	0
Парестезии	1 (4,0)	0	1 (4,0)	0	0	0	0	0
Размытость зрения	2 (8,0)	2 (8,0)	0	1 (4,0)	0	0	0	0
Сухость слизистых оболочек, изменение влажности кожных покровов	1 (4,0)	0	0	0	0	1 (1,4)	0	0
Итого	19 (76,0)	7 (28,0)	5 (20,0)	5 (20,0)	1 (1,4)	2 (2,8)	0	0
95% CI	75,6–77,4	27,6–29,0	19,5–21,1	18,3–20,8	0,9–1,9	2,0–3,2	0	0

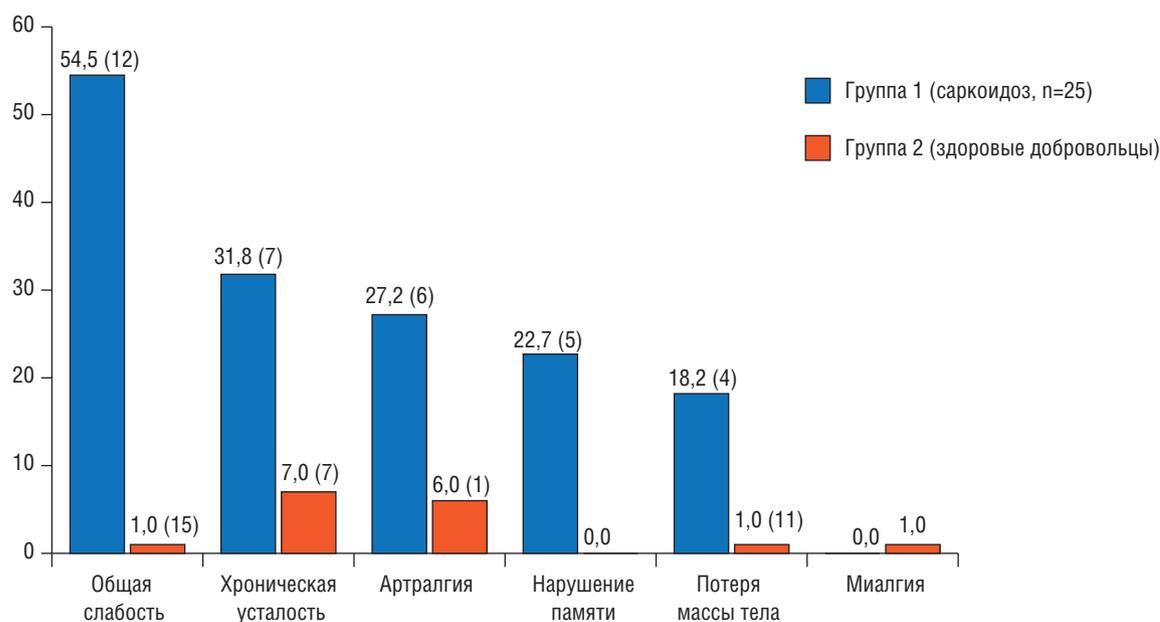


Рисунок. Наиболее часто встречающиеся АСИА-симптомы у больных с саркоидозом и здоровых добровольцев (%)

симптоматика составляла 1 балл по шкале SFN-SL, что приводило к снижению качества жизни. Пациентам с незначительно выраженной симптоматикой может не требоваться проведение подсчета плотности малых нервных волокон в коже.

Пациентам двух групп было проведено исследование по шкале ASIA research questionnaire для оценки связи неврологических симптомов и аутоиммунных заболеваний. На рисунке представлены наиболее часто встречающиеся в структуре АСИА-синдрома триггеры и симптомы.

Согласно представленным на рисунке данным у пациентов при клинических симптомах нейропатии малых волокон наблюдалась тенденция к наличию большего количества клинических симптомов АСИА. Важно отметить, что у больных с саркоидозом легких была выявлена положительная корреляция между показателями шкалы SFN-SL и встречаемостью наиболее частых АСИА-симптомов (коэффициент корреляции Спирмена; $p=0,038$; $r=0,372$; 95% CI 0,1976–0,7538). У здоровых добровольцев такой закономерности выявлено не было, что может свидетельствовать о возможном иммуноопосредованном генезе повреждения малых волокон у больных с саркоидозом легких.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании у пациентов с саркоидозом легких в 60% случаев наблюдались неврологические нарушения, что может рассматриваться как результат развития системного воспаления и цитокин-опосредованного повреждения нервной ткани. Наименее защищенными в таком случае оказываются нервные волокна наименьшего диаметра, не имеющие миелиновой оболочки или слабо миелинизированные. К таковым чаще всего относятся волокна А дельта и С-типов, что может проявляться широким спектром симптомов, включающих в себя вегетативные и сенсорные нарушения.

К наиболее распространенным клиническим проявлениям нейропатии малых волокон, выявленным в настоящем исследовании, можно отнести нарушение сердечно-сосудистой регуляции (36% наблюдений), для которой наиболее характерно развитие нарушения ритма сердца и колебания артериального давления, в первую очередь, ортостатическая гипотензия. В 32% наблюдений пациенты отмечали боль в груди или конечностях, что нередко имело характер аллодинии, субъективного восприятия тактильного прикосновения как болевого. При опросе такого пациента важно подробно расспрашивать о наличии подобных симптомов в ночное время, так как в ряде случаев больных могут беспокоить нарушения сна или синдром беспокойных ног, возникающие в связи с ощуще-

нием дискомфорта от прикосновения к коже постельного белья, что можно трактовать как аллодинию. Еще одним симптомом, который нередко отмечают больные с саркоидозом, является размытость зрения, описываемая в 20% наблюдений. Стоит уточнять у пациента, имеют ли нарушения зрения преходящий или постоянный характер, для осуществления дифференциальной диагностики офтальмологической патологии. При возникновении нейропатии малых волокон размытость зрения будет иметь преходящий характер, возникая на фоне переутомления или физических нагрузок, в ее патогенезе важная роль отводится иммуноопосредованному воспалению зрительных трактов. Менее характерными для больных с саркоидозом являются нарушения функций желудочно-кишечного тракта. В 12% наблюдений пациенты предъявляли жалобы на нарушение моторики кишечника с развитием как диареи, так и запоров, возникших одновременно с развитием основного заболевания. К данной категории также относятся субъективные жалобы на нарушение глотания и на застревание пищи при глотании, что связано как с нарушением иннервации мышц, так и с прогрессированием сухости слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта.

Среди всех клинических проявлений НМВ наиболее характерным для саркоидоза легких является именно поражение сердечно-сосудистой системы, которое отмечалось в 36% наблюдений и отсутствовало у здоровых добровольцев.

Аутоиммунный/провоспалительный синдром, индуцированный адьювантами, характеризует развитие аутоиммунного процесса на фоне генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды. Учитывая современные представления о патогенезе саркоидоза, возможно его рассмотрение в рамках данного синдрома. В настоящем исследовании получена статистически значимая положительная корреляция между наличием у больного саркоидозом симптомов и триггеров АСИА-синдрома и неврологической симптоматики по шкале SFN-SL (коэффициент корреляции Спирмена; $p=0,038$; $r=0,72$), что может подтверждать гипотезу о роли аутоиммунного компонента в развитии нейропатии малых волокон. Необходимо дальнейшее проведение иммунологических и иммуногенетических исследований для уточнения роли аутоиммунного компонента в развитии нейропатии малых волокон у больных с саркоидозом легких.

Таким образом, нейропатия малых волокон у больных с саркоидозом, по данным клинического осмотра, представляется широко распространенной патологией, сопровождающейся развитием полиорганных нарушений. Учитывая низкую информированность как медицинских работников, так и пациентов

о возможности развития данного осложнения и неспецифичность симптомов, необходимо дальнейшее изучение данного вопроса с применением гистологических методов верификации диагноза для уточнения

частоты и распространенности поражения периферической нервной системы у больных с саркоидозом органов дыхания и возможности ее медикаментозной коррекции.

Список литературы

1. Abdelrazek M.A., Chwalisz B., Oaklander A.L., Venna N. Evidence of small-fiber neuropathy (SFN) in two patients with unexplained genital sensory loss and sensory urinary cystopathy. *J. Neurol. Sci.* 2017; (380): 82–84.
2. Birnbaum J., Bingham C.O. Non-length-dependent and length-dependent small-fiber neuropathies associated with tumor necrosis factor (TNF) inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis: Expanding the spectrum of neurological disease associated with TNF-inhibitors. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 43 (5): 638–647.
3. Blackmore D., Siddiqi Z.A. Diagnostic Criteria for Small Fiber Neuropathy. *J. Clin. Neuromuscul Dis.* 2017; 18 (3): 125–131.
4. Brouwer B.A., Bakkers M., Hoeijmakers J.G.J., Faber C.J., Merckies I.S.J. Improving assessment in small fiber neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2015; (20): 333–340.
5. Bakkers M., Merckies I.S.J., Lauria G., Devigili G., Penza P., Lombardi R., Hermans M.C.E., van Nes S.I., De Baets M., Faber C.G. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 2009; (73): 1142–1148.
6. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest* 2018; (153): 1432–1442.
7. Bindoli S., Dagan A., Torres-Ruiz J.J. Sarcoidosis and autoimmunity: From Genetic background to environmental factors. *Isr. Med. Assoc. J.* 2016; (18): 197–202.
8. Starshinova A., Zinchenko Yu., Filatov M., Denisova N., Istomina E., Landa S., Burdakov V., Churilov L., Sapozhnikova N., Pavlova M., Stepanenko T., Mayevskaya V., Yablonskiy P. Specific features of immune forming complexes in patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *Immunologic research* 2018; (7): 1–7.
9. Cazzato D., Lauria G. Small fiber neuropathy. *Curr Opin Neur.* 2017; 30 (5): 490–499.
10. Chiang M.-C., Tseng M.-T., Pan C.-L., Chao C.-C., Hsie S.-T. Progress in the treatment of small fiber peripheral neuropathy. *Expert Rev. Neurother.* 2015; 15 (3): 305–313.
11. Watad A., Quaresma M., Bragazzi N.L., Cervera R., Tervaert J.W.C., Amital H., Shoenfeld Y. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clinical Rheumatology* 2017; 37 (2): 483–493. doi: 10.1007/s10067-017-3748-9.
12. Fingerlin T.E., Hamzeh N., Maier L.A. Genetics of Sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine* 2015; 36 (4): 569–584. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.002.
13. Newman L.S., Rose C.S., Bresnitz E.A., Rossman M.D., Barnard J., Frederick M., Terrin M.L., Weinberger S.E., Moller D.R., McLennan G., Hunninghake G., DePalo L., Baughman R.P., Iannuzzi M.C., Judson M.A., Knatterud G.L., Thompson B.W., Teirstein A.S., Yeager H.Jr., Johns C.J., Rabin D.L., Rybicki B.A., Cherniack R.; ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 170 (12): 1324–1330. doi: 10.1164/rccm.200402-2490C.
14. Kobak S., Sever F., Sivrikoz O.N., Orman M. Sarcoidosis: is it only a mimicker of primary rheumatic disease? A single center experience. *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.* 2014; 6 (1): 3–7. doi: 10.1177/1759720X13511197.
15. Kinloch A.J., Kaiser Y., Wolfgeher D., Wolfgeher D., Ai J., Eklund A., Clark M.R., Grunewald J. In Situ Humoral Immunity to Vimentin in HLA-DRB1*03+ Patients With Pulmonary Sarcoidosis. *Frontiers in Immunology* 2018; (9): 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01516>.
16. Gibbons C.H. Small Fiber Neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20 (5): 1398–1412.
17. Dori A., Lopate G., Choksi R., Pestronk A. Myelinated and unmyelinated endoneurial axon quantitation and clinical correlation. *Muscle Nerve* 2016; (53): 198–204.
18. Dori A., Lopate G., Keeling R., Pestronk A. Myovascular innervation: axon loss in small-fiber neuropathies. *Muscle Nerve* 2015; (51): 514–521.
19. Hoitsma E., de Vries J., Drent M. The small fiber neuropathy screening list: construction and cross-validation in sarcoidosis. *Respiratory medicine* 2010; (105): 95–100.
20. Hovaguimian A., Gibbons C.H. Diagnosis and Treatment of Pain in Small Fiber Neuropathy. *Curr. Pain Headache Rep.* 2011; 15 (3): 193–200.
21. Kennedy W.R., Wendelschafer-Crabb G., Polydefkis M., McArthur J. Pathology and quantitation of cutaneous nerves. In book: *Peripheral Neuropathy*, 4th ed. Saunders, Philadelphia; 2005: 869–896.
22. Lang M., Treister R., Oaklander A.L. Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J. Neurol.* 2016; (263): 2515–2527.
23. Lauria G., Bakkers M., Schmitz C., Lombardi R., Penza P., Devigili G., Smith A.G., Hsieh S-T, Mellgren S.I., Umapathi T., Ziegler D., Faber C.G., Merckies I.S.J. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *Journal of the Perif. Nerv. Syst.* 2010; (15): 202–207.
24. Lauria G., Cornblath D.R., Johansson O., McArthur J.C., Mellgren S.I., Nolanoe M., Rosenberg N. Somberg C. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *European Journal of Neurology* 2005; (12): 747–758.
25. Lauria G., Lombardi R., Camozzi F., Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology* 2009; (54): 273–285.
26. Lauria G., Merckies I.S.G., Faber C.G. Small fiber neuropathy. *Curr. Opin. Neur.* 2012; (25): 542–549.
27. Levin T.D., Saperstein D.S. Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patient. *Clin. Rheumatol.* 2015; (34): 413–417.
28. McArthur J.C. Painful Small Fiber Neuropathies. *Continuum Life-long Learning Neurol.* 2012; 18 (1): 106–125.
29. McCarthy B.G., Hsieh S.T., Stocks A., Hauer P., Macko C., Cornblath D.R., Griffin J.W., McArthur J.C. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology* 1995; (45): 1848–1855.
30. Oaklander A.L. Immunotherapy Prospects for Painful Small-fiber Sensory Neuropathies and Ganglionopathies. *Neurotherapeutics* 2016; (13): 108–111.
31. Peteira M.P., Muhl S., Pogatzki-Zahn E.M., Agelopoulos K., Stander S. Intraepidermal Nerve Fiber Density: Diagnostic and Therapeutic Relevance in the Management of Chronic Pruritus: a Review. *Dermatol Ther (Heidelb.)* 2016; (6): 509–517.

32. Provitera V., Gibbons C. H., Wendelschafer-Crabb G., Donadio V., Vitale D.F., Stancanelli A., Caporaso G., Liguori R., Wang N., Santoro L., Kennedy W.R., Nolano M. A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg. *European Journal of Neurology* 2016; (23): 333–338.
33. Sene D. Small fiber neuropathy: diagnosis, causes and treatment. *Joint Bone Spine* 2018; 85 (5): 553–559.
34. Sun B., Li Y., Liu L., Chen Z., Ling L., Yang F., Liun J., Liu H., Huang X. SFN-SIQ, SFNSL, and skin biopsy of 55 cases with small fiber involvement. *International Journal of Neuroscience* 2018; 128 (5): 442–448.
35. Tavee O.J., Culver D. Sarcoidosis and Small-fiber Neuropathy. *Curr. Pain Headache Rep.* 2011; (15): 201–206.
36. Tavee O.J., Stern B.J. Neurosarcoidosis. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20 (3): 545–559.

Поступила в редакцию 02.10.2019 г.

Сведения об авторах:

Басанцова Наталия Юрьевна — врач-невролог, младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; исследователь лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; ассистент кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: fromrussia-withlove_nb@mail.ru; ORCID 0000-0002-2957-410X;

Зинченко Юлия Сергеевна — врач-пульмонолог, младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru; ORCID 0000-0002-6273-4304;

Шапкина Валерия Александровна — клинический ординатор Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: valshapkina@mail.ru; ORCID 0000-0003-1843-2808;

Старшинова Анна Андреевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: starshinova_777@mail.ru; ORCID 0000-0002-9023-6986;

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; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

Подробнее с журналом можно ознакомиться на сайте журнала

<http://med-alyans.ru/index.php/ma>

Правила для авторов размещены на страничке «Для авторов»

<http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/about/submissions>

Твердые пылевые частицы и проблема их определения при бронхолегочной патологии (обзор литературы)

Л.А. Сопрун¹, И.М. Акулин¹, М.В. Лукашенко¹, Л.П. Чурилов^{1,2},
А.А. Старшинова¹, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Solid dust particles and the determination problem in bronchopulmonary pathology (review)

L. Soprun¹, I. Akulin¹, M. Lukashenko¹, L. Churilov^{1,2}, A. Starshinova¹,
P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg State University

² St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Урбанизация завоевывает все больше и больше территорий, пригодных для жизни и существования человечества. При этом происходит постоянное увеличение численности населения Земли и уровня общей заболеваемости под воздействием факторов риска. В настоящем обзоре литературы представлены основные источники образования твердых пылевых частиц различных категорий, обобщенные данные по действующим нормативно-правовым документам, касающимся проблемы загрязнения воздуха на территории РФ, описана биологическая роль твердых пылевых частиц и патофизиологические аспекты их влияния на развитие бронхолегочной патологии. Проведен анализ влияния данных частиц в качестве триггерных факторов, провоцирующих развитие аутоиммунного воспаления у разных возрастных групп населения. Кроме того, указана проблематика создания единых диагностических критериев по оценке твердых пылевых частиц различного профиля в организме человека.

Ключевые слова: урбанизация, твердые пылевые частицы, заболеваемость болезнями органов дыхания, пульмонология, аутоиммунитет

Summary

Urbanization is gaining more and more territories suitable for the life and existence of mankind. At the same time, there is a constant increase in the population of the Earth and in the level of general morbidity under the influence of risk factors. The literature review presents the main sources of formation of solid dust particles of different categories. Generalized data are given on the current regulatory documents on the problem of air pollution in the Russian Federation. The biological role of solid dust particles and pathophysiologic aspects of their influence on development of bronchopulmonary diseases are discussed. Their possible immunological role is emphasized as a trigger factor provoking autoimmune disorders among different age and sex groups of the population. In addition, there are proposed draft recommendations on the limitation of exposure of the consequences from the influence of air pollutants.

Keywords: urbanization, total suspended particles, TM10, TM 2,5, incidence of respiratory diseases, pulmonology, autoimmunity

Введение

Проблема влияния бытовых аэрополлютантов на здоровье существовала еще во времена пещерных людей [1], а в индустриальную эпоху началось и до сих пор продолжается активное антропогенное загрязнение воздуха. Вещества, являющиеся загрязнителями воздушной среды, непосредственно и опосредованно — через почву и воду — попадают в организм человека и оказывают на него неблагоприятное воздействие [1–3].

В 2019 г. на территории Российской Федерации выделяют более 150 городов, где доля выбросов в атмосферу от автомобильно-дорожного комплекса (далее АДК) составляет более 50% [4]. Кроме этого, 78% всего городского населения страны находится в зоне действия высокого и очень высокого загрязнения (Москва, Санкт-Петербург, города Камчатского края, Кемеровской, Новосибирской, Омской и других областей) [5]. Развитие автомобильно-дорожного комплекса (АДК) происходит во всем мире и сопровождается усилением загрязнения воздуха [6–8]. В городах России находится и проживает на территориях с высоким и очень высоким уровнем загрязнения воздуха свыше 58,8 млн человек [9]. В процессе эксплуатации АДК образуются аэрозоли деструкции, которые в дальнейшем формируют так называемый дорожный смет. По химическому составу образцы смета представляют собой в основном смесь оксидов кремния, алюминия, железа, кальция, магния и органических веществ, а также содержат в своем составе соединения тяжелых металлов [10].

Продукты эксплуатационного износа дорожного покрытия имеют следующий химический состав: 90% всех частиц — алюмосиликаты, 3% — полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) и другие органические соединения [11, 12]. А как известно, именно соединения алюминия, а также силикосодежащие соединения являются веществами адъювантного действия, неспецифически стимулирующими иммунные ответы [10, 11, 13–15]. Это обосновывает патогенез влияния факторов, связанных с АДК, на аллергизацию населения, а также на развитие аутоиммунной и аутовоспалительной патологии. Доказана связь между уровнем развития АДК и заболеваемостью некоторыми аутоиммунными болезнями в регионах России [15, 16]. В настоящее время отмечен рост загрязнения окружающей среды такими сверхтоксичными соединениями, как ПАУ [16, 17]. Основным источником поступления ПАУ в мегаполисах и городах являются выбросы от автомобильного транспорта [18–20]. В ноябре 2016 г. в исследовании о влиянии тяжелых металлов, ПАУ, фталатов и полифторалкильных соединений на сон у жителей США была впервые выявлена законо-

мерность влияния ПАУ (2-гидроксифлуорен, 9-гидроксифлуорен, 2-гидроксибенантрен и 1-гидроксипирен) на возникновение судорожного синдрома во время сна [21, 22]. К тому же многие полициклические углеводороды и тяжелые металлы служат гаптенами. Есть сведения о провокации аутоиммунных заболеваний аэрополлютантами, содержащими тяжелые металлы [22]. По данным литературы, твердые пылевые частицы (ТПЧ) в пробах воздуха на 70% представляют собой алюмосиликаты, которые находятся в состоянии микроскопических частиц [23, 24].

По данным 2017 г. в атмосферный воздух мегаполисов, в частности города Санкт-Петербурга, ежегодно поступает более 26,6 тыс. тонн мелкодисперсных пылевых частиц, в том числе около 20 тыс. тонн $PM_{2,5}$, в состав которых входят соединения металлов и ПАУ. При этом происходит превышение предельно допустимой концентрации (ПДК) более чем в 6 раз [25, 26]. Повышенное содержание ТПЧ определяется не только у кромки дороги, но и на различном расстоянии от проезжей части, вплоть до 60 м [27]. В соответствии с данными А.М. Сазоновой и соавт. повышение концентрации PM -частиц является косвенным показателем загрязнения воздуха рабочей зоны биологическими агентами, а также показателем его загрязнения вредными веществами. Недостаток легких отрицательных аэроионов повышает уровень вредного воздействия указанных факторов [28].

Как было указано ранее, кроме АДК, к основным принадлежит еще один источник загрязнения воздуха — это различные промышленные предприятия и производства, а именно, угрозу представляет их производственная пыль (взвешенные в воздухе, медленно оседающие твердые частицы размерами от нескольких десятков до долей мкм). Пыль представляет собой аэрозоль, то есть дисперсную систему, в которой дисперсной фазой являются твердые частицы, а дисперсионной средой — воздух. Специфической особенностью пылевидного состояния является раздробленность вещества на мельчайшие частицы и, следовательно, чрезвычайно большая поверхность твердых частиц, в связи с чем механические, электрические и сорбционные свойства пыли приобретают самостоятельное значение [4].

В зависимости от механизма образования, то есть от технологии производства, выделяют два вида пыли: дезинтеграции и конденсации. При этом оба этих вида пыли оказывают различное биологическое действие на организм человека. Определяющим в их биологическом влиянии является механизм образования и их структура, а также взаимодействие с молекулами воды.

Согласно действующим на территории РФ нормативно-правовым документам в результате урбани-

стической деятельности образуются и подлежат контролю главные загрязнители воздуха и компоненты газовой среды: такие соединения, как тяжелые металлы, ПАУ в форме твердых пылевых частиц, а именно совокупности твердых пылевых частиц [частиц размером до 10 мк (далее PM_{10}), частиц размером до 2,5 мк (далее $PM_{2,5}$) и алюмосиликатов] [10, 29]. При этом их основным источником является деятельность человека, а именно автомобильный транспорт [1, 2, 30]. Установлено, что средние концентрации цинка, железа, кобальта, свинца, хрома, никеля, ртути превышают гигиенические нормативы при интенсивности движения транспорта более 1500 авт./ч, что особенно актуально на территории мегаполисов.

На количество пылевых частиц в зоне АДК оказывают влияние отработанные газы и продукты эксплуатационного износа — процесс первичного пылеобразования (деструкция деталей автомобиля и дорожного полотна) и процесс вторичного пылеобразования (ресуспендирование). Данные частицы образуются не только в результате сжигания топлива, но и от эксплуатационного износа при трении дорожного покрытия, тормозной системы и протекторов шин в зависимости от вида автомобильного транспорта [21, 31, 32].

АДК в настоящее время является производным трех компонентов: непосредственно транспорта, производственно-технической базы и автомобильных дорог. Он представляет собой конгломерат социально-экономической и организационно-технической систем. АДК — главный источник образования основных видов антропогенных химически активных веществ. Эти загрязнители образуются в результате ряда физических взаимодействий, в том числе трения шин об асфальт, и в этом случае роль играют, в частности, различия шинных протекторов в зависимости от вида транспорта, тормозная система и дорожное покрытие. Чем шире шины, тяжелее транспортное средство и чем чаще оно тормозит — тем больше эмиссия этих аэрополлютантов. В частности, по этим критериям одним из важнейших их источников служат городские автобусы. Под воздействием силы трения происходит разогрев поверхностей (шин и дорожного покрытия), вследствие чего образуется большое количество твердых пылевых частиц. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ с 1970 г. автопарк РФ увеличился в 47 раз, а в крупных городах, таких как Москва и Санкт-Петербург, — в 20 и 25 раз соответственно [33]. В Европе в настоящее время насчитывается от 480 до 600 автомобилей на тысячу человек [4–6]. Дорожно-транспортная инфраструктура крупных городов России соответствует уровню автомобилизации 60–100 автомобилей на 1000 жителей, при этом существует понятие критического уровня автомобилизации населения планеты, этот показа-

тель равен 170–180 автомобилям на 1000 жителей [34, 35]. Доля выбросов загрязнений в атмосферу от автомобильного транспорта по сравнению с выбросами промышленности превышает 94% [9–11, 36].

Выбросы загрязняющих веществ от автомобильного транспорта поступают непосредственно в зону дыхания человека, при этом их высокие концентрации формируются преимущественно в приземном слое атмосферы [37, 38]. В работе отечественного автора А.В. Леванчука (2017) показано, что интенсивное развитие АДК приводит к изменению ксенобиотического профиля загрязнения окружающей среды не только непосредственно в зонах дорог, автомагистралей, но и в полосе 100 м от дорожного покрытия [17, 39].

Установлено, что уровень канцерогенного риска в зоне воздействия АДК увеличивается в зависимости от интенсивности, мощности автомобильного потока, при этом показаны основные химические канцерогенные компоненты газовой среды, образующиеся в процессе эксплуатации дорог. Данными веществами являются хром и формальдегид, далее следуют соединения тяжелых металлов (свинца, кобальта, никеля, кадмия). Что касается такого показателя, как уровень неканцерогенного риска, то он оценивается как чрезвычайно высокий (Н_i от 15,4 до 22,2). Была установлена корреляционная взаимосвязь между прогнозируемой продолжительностью жизни населения в зависимости от развития АДК. При этом она прямо пропорциональна интенсивности движения и составляет на 8,2 года меньше при 3000 авт./ч, чем при интенсивности 500 авт./ч [30, 31].

Воздействие загрязнения воздуха не ограничивается отдаленными районами. От влияния твердых пылевых частиц, а также диоксида азота при загрязнении воздуха происходит, по оценкам, порядка 40 тыс. случаев смерти в год в Великобритании. Тогда как у жителей зеленых пригородов, не сталкивающихся с такими же высокими рисками, как у тех, кто живет, работает и находится в условиях постоянного интенсивного движения транспорта, данный показатель существенно ниже [20].

В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пришла к выводу, что загрязнение окружающего воздуха, преимущественно в странах с низким и средним уровнем дохода, привело к 3,7 млн случаев преждевременной смерти в 2013 г. [32, 33].

При этом существуют выбросы твердых пылевых частиц не только от АДК, но и от стационарных источников. Промышленные объекты, находящиеся на территории РФ, в достаточно большом проценте случаев (57%) не имеют должных и законодательно соответствующих систем газо- и водоочисток, что создает дополнительный источник вредного негативного влияния твердых пылевых частиц на организм чело-

века при несоблюдении требований экологического и санитарного характера к системам аффинирования выбросов. Дополнительным фактором, способствующим распространению твердых пылевых частиц с территорий промышленных объектов, является несоблюдение требований к организации и обеспечению правильного моделирования и проектирования санитарно-защитных зон, когда это делается без учета розы ветров, климатогеографического расположения, а также экологического картирования и районирования территорий.

Все описанные выше факторы, а также другие, о которых речь пойдет в данной обзорной статье дальше, приводят к изменениям в организме человека, при этом диагностических критериев, позволяющих судить о состоянии здоровья и определить твердые пылевые частицы, не разработано.

Известно, что при воздействии данных частиц повышается уровень аллергизации населения, увеличивается риск развития онкологических заболеваний, тератогенеза и мутагенеза. Конечно, происходит и увеличение заболеваемости острыми респираторными заболеваниями и аутоиммунными формами патологии. В настоящее время до конца не описан и не выявлен весь спектр заболеваний, возникающих под действием твердых пылевых частиц, а также отсутствуют критерии регистрации их влияния.

Аэрополлютанты в виде твердых пылевых частиц

Данные литературы свидетельствуют о том, что аэрополлютанты в виде ТПЧ, в частности содержащие кремний, алюминий, свинец, кадмий, металлы платиновой группы и др., если они действуют на формирующийся организм с детства, способны нарушить не только развитие легких и дыхательной функции, но и оказать системный, в том числе опосредованный (через пищу и кишечную микробиоту) эффект на другие органы, вплоть до нарушения психомоторного развития и иммунитета [10, 18, 22, 24, 32, 33]. Механизмы возможного влияния аэрополлютантов на аутоиммунитет могут быть разными: адьювантоподобное действие, индукция таких модификаций антигенов, к которым нетолерантны лимфоциты организма, гаптенный эффект и появление неоантигенов в результате действия активных кислород- и галогенсодержащих радикалов и иных медиаторов воспаления [34].

Влияние твердых пылевых частиц на здоровье населения осуществляется несколькими способами: при влиянии среднесуточной и максимально разовой предельно допустимой концентрации, т.е. при длительном хроническом воздействии и при остром кратковременном воздействии, что сопровождается

возникновением респираторных заболеваний (бронхиальной астмы, саркоидоза легких, фиброза легких и рака легкого) [4, 5, 35]. При этом единых диагностических критериев и методов по определению твердых пылевых частиц непосредственно в организме человека не разработано.

Известно, что при увеличении концентрации PM_{10} на 10 мкг/м^3 в сутки происходит увеличение суточной смертности на 0,2–0,6%, при этом основной причины указано не было. В условиях хронического воздействия (ПДК среднесуточная) $PM_{2,5}$ увеличивается смертность от сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии на 6 и 13% соответственно.

Исходя из вышеперечисленного, в мировой научной практике проводится все больше эпидемиологических исследований по оценке воздействия мелкодисперсной пыли ($PM_{2,5}$ и PM_{10}) на здоровье человека и состояние биосферы, а также множатся попытки понять, какая из фракций твердых пылевых частиц наиболее опасна для жителей разных стран.

Лабораторные исследования показали, что твердые частицы индуцируют повреждения ДНК внутри клеток, что, в свою очередь, приводит к легочным и сердечно-сосудистым заболеваниям, а затем к развитию онкологической патологии [36]. Результаты исследований показывают, что фракция твердых частиц PM_{10} является весьма токсичной. Авторами научных работ [21–22] на примере китайской промышленности было показано влияние на здоровье населения тяжелых металлов, содержащихся в воздухе рабочей зоны на промышленном предприятии. В частности, было доказано преимущественное негативное влияние на здоровье населения в виде увеличения общей заболеваемости и количества острых респираторных вирусных заболеваний в результате работы на мануфактурном предприятии в ходе обезвреживания/утилизации электронных отходов элементов телевизоров [21]. Также подтверждено отрицательное воздействие на здоровье работников предприятия и жителей города, где оно расположено, особенно детей, солей тяжелых металлов (свинца и меди), обнаруживаемых в промышленных выбросах от стационарных источников.

Финские ученые проанализировали воздействие мелкодисперсной пыли $PM_{2,5}$ антропогенного происхождения от различных источников на здоровье городского населения Финляндии. Выявлена взаимосвязь между изменениями в соотношении выбросов и токсичности загрязнителей атмосферы и увеличением относительного риска для здоровья граждан [10–12, 21, 25]. В качестве методов исследования были применены косвенные математико-статистические подходы. Авторы исследования пытались проанализировать воздействие на здоровье населения Финляндии воздуха, загрязненного различными антропо-

генными источниками, в частности, мелкодисперсной пылью $PM_{2,5}$, в мегаполисе Хельсинки, а также в работе Т. Тууминен идет речь о комплексной химической гиперчувствительности и корреляции с синдромом большого здания [37].

Мелкодисперсная пыль и респираторные заболевания

Пылевые частицы после ингаляции фагоцитируются легочными макрофагами и активируют их. Однако не все частицы могут быть полностью дезинтегрированы в фагоцитах, возможна их персистенция в клетках, передача из фагоцита в фагоцит при гибели клеток и длительно провоспалительные эффекты [21, 27, 38]. Известно, что вдыхание человеком с воздухом мелкодисперсной пыли может привести к различным воспалительным респираторным заболеваниям. Например, группой европейских исследователей [12, 26, 28] было доказано, что загрязнение воздуха от движения автотранспорта взвешенными частицами PM_{10} вызвало увеличение на 6% общей смертности различных групп населения Австрии, Швейцарии и Франции или дополнительно около 40 тыс. смертей в год, а также более 25 тыс. случаев хронического обструктивного бронхита у взрослых, или дополнительно 29 тыс. случаев бронхита и обострения бронхиальной астмы у детей. Авторы работы [38] предполагают, что в исследованиях по хронической обструктивной болезни легких, астме и случаям госпитализации по поводу заболеваний органов дыхания PM_{10} проявляет более сильный краткосрочный эффект, чем $PM_{2,5}$. Так, PM_{10} быстрее провоцирует неблагоприятные реакции в легких, приводящие к госпитализации. В работе европейских исследователей также было проанализировано влияние $PM_{2,5}$ и PM_{10} на функции легких у 285 детей с бронхиальной астмой [27]. Результаты исследования подтвердили уязвимость данной группы населения и ее подверженность риску от мелкодисперсной пыли.

Аналогичные результаты были получены в работе [39], в которой исследовалось и подтвердилось неблагоприятное влияние загрязнения воздуха мелкими пылевыми частицами $PM_{2,5}$ и PM_{10} на дыхательные функции наиболее уязвимой группы населения — пожилых людей. Авторами исследования [28] доказано, что снижение концентрации PM_{10} в воздухе в течение 11-летнего периода оказывает положительное влияние на симптомы респираторных заболеваний у взрослых жителей Швейцарии. В исследовании [29] также изучалась связь между средней долгосрочной концентрацией $PM_{2,5}$ в воздухе и смертностью от рака легких среди 188 699 ни разу не куривших в течение всей жизни участников проекта. Результаты 26-летнего исследования показывают, что каждое увеличение

концентрации $PM_{2,5}$ на 10 мкг/м^3 было связано с увеличением смертности от рака легких на 15–27%. Авторы исследования [40] обобщили данные по взаимосвязи долгосрочного воздействия аэрополлютантов (в том числе взвешенных частиц) и частоты доброкачественных респираторных заболеваний на основе данных 16 европейских когорт. В ходе исследования авторы не обнаружили связи между загрязнением воздуха и доброкачественными респираторными заболеваниями. Исходя из вышеперечисленных исследований, можно сделать вывод о негативном воздействии мелкодисперсной пыли на респираторную систему человека. При этом все данные исследования были основаны на эпидемиологических методах и подходах, а также использовании экологического картирования. Однако нигде не были применены диагностические исследования бронхолегочной системы человека с непосредственным определением твердых пылевых частиц.

Таким образом, есть косвенные данные о влиянии твердых пылевых частиц на организм человека, включая математико-статистические и эпидемиологические научные данные о влиянии твердых пылевых частиц — как в единичных наблюдениях, так и в больших проспективных исследованиях на соответствующих когортах.

Существуют отдельные нормативно-правовые документы о регулировании поступления твердых пылевых частиц в атмосферный воздух или в рабочую зону, если речь идет о промышленных предприятиях. При этом во врачебную и лабораторную практику до сих пор широко не внедрялись специально разработанные методики исследования и определения количественной и качественной составляющих производственной/городской/урбанистической пыли отдельно по фракциям и в совокупности.

В мировой практике существуют диагностические критерии для всех связанных с пылевыми воздействиями форм патологии (различные гранулематозы, бронхиальная астма и т.д.), а также соответствующие методы диагностики. Однако отсутствуют клинико-диагностические методики для оценки конкретного количества и профиля твердых пылевых частиц в тканях бронхолегочного аппарата. Есть методы определения различных веществ во выдыхаемом воздухе с помощью газожидкостной и газовой хроматографии. Данные методы нашли широкое применение в различных сферах деятельности, например, для разделения по фракциям углеводов, белков и т.д.

Но до сих пор они не востребованы в достаточной степени в практике здравоохранения, несмотря на неоднократные попытки внедрения и наличие высокого уровня специфичности и чувствительности. Несмотря на вышесказанное, это достаточно перспективное диагностическое направление в медицине.

Таким образом, на сегодня отсутствуют единые диагностические критерии и методики контроля концентрации твердых пылевых частиц в организме человека, а их создание явилось бы важной основой профилактических мер и медицинского прогнозирования.

Заключение

Твердые пылевые частицы разного размера и характеристик образуются в результате функционирования одного из основных загрязнителей — АДК. Данные частицы являются опасными не только локально — для бронхолегочного аппарата, но и системно, ввиду их действия на иммунную систему. Они оказывают действие не только через компоненты своего неорганического состава и физические свойства твердых неразлагаемых объектов фагоцитоза, но и за счет наличия на них спорообразующих микроорганизмов, обладающих собственным патогенным действием и перекрестной антигенной реактивностью. Была показана биологическая роль данных видов ми-

кроорганизмов как загрязнителей воздуха в развитии заболеваний органов дыхания среди различных групп населения: как взрослых, так и детей. При этом были выявлены половозрастные особенности влияния частиц на развитие и распространение разных форм патологии.

В связи с этим необходимы дополнительные исследования с изучением патофизиологических аспектов влияния твердых пылевых частиц на организм в зависимости от их свойств и характеристик, что позволит проводить этиотропные диагностику и профилактику заболеваний, спровоцированных влиянием данных факторов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

Список литературы

1. *Nriagu J.* Environmental Pollution and Human health in Ancient Times. Encyclopedia of Environmental health (2nd ed.) 2019: 598–614.
2. *Hurley R., Woodward J., Rothwell J.* Microplastic contamination of river beds significantly reduced by catchment-wide flooding. *Nat. Geosci.* 2018; 11 (4): 251–257. doi: 10.1038/s41561-018-0080-1.
3. *Peeken I., Primpke S., Beyer B. et al.* Arctic sea ice is an important temporal sink and means of transport for microplastic. *Nat. Commun.* 2018; 9 (1). doi: 10.1038/s41467-018-03825-5.
4. *Fang W., Yang Y., Xu Z.* PM10 and PM2.5 and Health Risk Assessment for Heavy Metals in a Typical Factory for Cathode Ray Tube Television Recycling. *Environmental Science & Technology* 2013; 47 (21): 12469–12476. doi: 10.1021/es4026613.
5. *Ogonowski M., Schür C., Jarsén Å., Gorokhova E.* The Effects of Natural and Anthropogenic Microparticles on Individual Fitness in *Daphnia magna*. *PLoS One* 2016; 11 (5): e0155063. doi: 10.1371/journal.pone.0155063.
6. *Harder R., Holmquist H., Molander S., Svanström M., Peters G.M.* Review of Environmental Assessment Case Studies Blending Elements of Risk Assessment and Life Cycle Assessment. *Environmental Science & Technology* 2015; 49 (22): 13083–13093. doi: 10.1021/acs.est.5b03302.
7. *Nhung N., Amini H., Schindler C. et al.* Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-cross-over studies. *Environmental Pollution* 2017; 230: 1000–1008. doi: 10.1016/j.envpol.2017.07.063.
8. *Leung A., Duzgoren-Aydin N., Cheung K., Wong M.* Heavy Metals Concentrations of Surface Dust from e-Waste Recycling and Its Human Health Implications in Southeast China. *Environ Sci. Technol.* 2008; 42 (7): 2674–2680. doi: 10.1021/es071873x.
9. *Fang W., Yang Y., Xu Z.* PM10 and PM2.5 and Health Risk Assessment for Heavy Metals in a Typical Factory for Cathode Ray Tube Television Recycling. *Environ Sci. Technol.* 2013; 47 (21): 12469–12476. doi: 10.1021/es4026613.
10. *Tainio M., Tuomisto J., Pekkanen J. et al.* Uncertainty in health risks due to anthropogenic primary fine particulate matter from different source types in Finland. *Atmos. Environ.* 2010; 44 (17): 2125–2132. doi: 10.1016/j.atmosenv.2010.02.036.
11. *Künzli N., Kaiser R., Medina S. et al.* Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *The Lancet* 2000; 356 (9232): 795–801. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02653-2.
12. *Peled R., Friger M., Bolotin A. et al.* Fine particles and meteorological conditions are associated with lung function in children with asthma living near two power plants. *Public Health.* 2005; 119 (5): 418–425. doi: 10.1016/j.puhe.2004.05.023.
13. *Marques G., Roque Ferreira C., Pitarma R.* A System Based on the Internet of Things for Real-Time Particle Monitoring in Buildings. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018; 15 (4): 821. doi: 10.3390/ijerph15040821.
14. *Леванчук А.В., Шилова Е.А.* Возможные причины роста сенсибилизации городского населения с высокой интенсивностью автотранспорта. Медицина и образование в Сибири 2015; (2): 53–68. [Levanchuk A.V., Shilova E.A. Possible reasons for the growth of sensitization of the urban population with a high intensity of motor transport. *Medicina i obrazovanie v Sibiri* 2015; (2): 53–68. (In Russ.)].
15. *Сопрун Л.А., Акулин И.М., Утехин В.Я., Гвоздецкий А.Н., Чурилов Л.П.* Связанные с урбанизацией факторы заболеваемости сахарным диабетом I типа. Биосфера 2018; (10): 282–292. [Soprurn L.A., Akulin I.M., Utekhin V.J., Gvozdetkiy A.N., Churilov L.P. Urbanization-related factors of the incidence of Type I diabetes mellitus Interdisciplinary scientific and applied. *Biosfera* 2018; (10): 282–292. (In Russ.)]. doi: 10.24855/biosfera.v10i4.464.
16. *Копытенкова О.И., Леванчук А.В., Мингулова И.Р.* Гигиеническая характеристика загрязнения окружающей среды в процессе эксплуатации транспортно-дорожного комплекса. Профилактическая и клиническая медицина 2012; (3): 87–92. [Kopytenkova O.I., Levanchuk A.V., Mingulova I.R. Hygienic characteristics of environmental pollution in the operation of

- transport and road complex. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina* 2012; (3): 87–92 (In Russ.).
17. Jiang Y., Shi L., Guang A., Mu Z., Zhan H., Wu Y. Contamination levels and human health risk assessment of toxic heavy metals in street dust in an industrial city in Northwest China. *Environmental Geochemistry and Health* 2017; 40 (5): 2007–2020. doi: 10.1007/s10653-017-0028-1.
 18. Tong R., Cheng M., Ma X., Yang Y., Liu Y., Li J. Quantitative health risk assessment of inhalation exposure to automobile foundry dust. *Environmental Geochemistry and Health*. March 2019. doi: 10.1007/s10653-019-00277-8.
 19. Schrecker T., Milne E. Environment, health and infrastructure: troubling questions. *Journal of Public Health* 2017; 39 (3): 425–426. doi: 10.1093/pubmed/fdx103.
 20. Health in all policies training manual. World Health Organization. May 2017. doi: entity/social_determinants/publications/health-policies-manual/en/index.html.
 21. Burden of disease from Ambient Air Pollution for 2012. World Health Organization. doi: 10.1289/ehp.1307049.
 22. Prüss-Ustün A., Wolf J., Corvalán C., Neville T., Bos R., Neira M. Diseases due to unhealthy environments: an updated estimate of the global burden of disease attributable to environmental determinants of health. *Journal of Public Health* 2016; 9: 321–330. doi: 10.1093/pubmed/fdw085.
 23. Wiseman C.L.S., Zereini F. Airborne particulate matter, platinum group elements and human health: A review of recent evidence. *Science of the Total Environment* 2009; 407 (10): 2493–2500. doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.12.057.
 24. Turner M.C., Krewski D., Pope C.A., Chen Y., Gapstur S.M., Thun M.J. Long-term Ambient Fine Particulate Matter Air Pollution and Lung Cancer in a Large Cohort of Never-Smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 184 (12): 1374–1381. doi: 10.1164/rccm.201106-1011oc.
 25. Leung A.O.W., Duzgoren-Aydin N.S., Cheung K.C., Wong M.H. Heavy Metals Concentrations of Surface Dust from e-Waste Recycling and Its Human Health Implications in Southeast China. *Environmental Science & Technology* 2008; 42 (7): 2674–2680. doi: 10.1021/es071873x.
 26. Демидова С.В., Орлова Г.П., Фридман К.Б., Лим Т.Е., Шкляревич Н.А. Влияние характера загрязнения атмосферного воздуха на частоту респираторных и аллергических проявлений в условиях мегаполиса. *Профилактическая и клиническая медицина* 2011; 3 (40): 276–279. [Demidova S.V., Orlova G.P., Fridman K.B., Lim T.E., Shklyarevich N.A. Influence of the nature of air pollution on the frequency of respiratory and allergic manifestations in the megalopolis. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina* 2011; 3 (40): 276–279 (In Russ.).]
 27. Qi H., Li W.-L., Liu L.-Y., Song W.-W., Ma W.-L., Li Y.-F. Brominated flame retardants in the urban atmosphere of Northeast China: Concentrations, temperature dependence and gas-particle partitioning. *Science of The Total Environment* 2014; 491–492: 60–66. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.03.002.
 28. Wang W., Zheng J., Chan C.-Y., Huang M., Cheung K.C., Wong M.H. Health risk assessment of exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) contained in residential air particulate and dust in Guangzhou and Hong Kong. *Atmospheric Environment* 2014; 89: 786–796. doi: 10.1016/j.atmosenv.2014.01.030.
 29. De la Torre A., Barbas B., Sanz P., Navarro I., Artiñano B., Martínez M.A. Traditional and novel halogenated flame retardants in urban ambient air: Gas-particle partitioning, size distribution and health implications. *Science of The Total Environment* 2018; 630: 154–163. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.02.199.
 30. Gao B., Chi L., Mahub R. et al. Multi-Omics Reveals that Lead Exposure Disturbs Gut Microbiome Development, Key Metabolites, and Metabolic Pathways. *Chemical Research in Toxicology* 2017; 30 (4): 996–1005. doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00401.
 31. Fröhlich E., Fröhlich E. Cytotoxicity of Nanoparticles Contained in Food on Intestinal Cells and the Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences* 2016; 17 (4): 509. doi: 10.3390/ijms17040509.
 32. Weldingh N.M., Jørgensen-Kaur L., Becher R. Bisphenol A Is More Potent than Phthalate Metabolites in Reducing Pancreatic β -Cell Function. *BioMed. Research International* 2017; 1 (11): 421–433. doi: 10.1155/2017/4614379.
 33. Abdel-Shafy H.I., Mansour M.S.M. A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: Source, environmental impact, effect on human health and remediation. *Egyptian Journal of Petroleum* 2016; 25 (1): 107–123. doi: 10.1016/j.ejpe.2015.03.011.
 34. Ham S., Lee N., Eom I. et al. Comparison of Real Time Nanoparticle Monitoring Instruments in the Workplaces. *Safety and Health at Work*. 2016;7(4): 381–388. doi: 10.1016/j.shaw.2016.08.001.
 35. 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): 78–83. [Zinchenko Yu.S., Ariel B.M., Stepanenko T.A., Volchkov V.A. Generalized sarcoidosis with vascular involvement and ANCA-associated vasculitis as nosology: on the issue of differential diagnosis (description of the clinical case). *Medicinskij al'yans* 2017; (3): 78–83. (In Russ.)]
 36. Lohani D., Acharya D. SmartVent: A Context Aware IoT System to Measure Indoor Air Quality and Ventilation Rate — IEEE Conference Publication 2016; 13 (10): 224–241. [ieeexplore.ieee.org. https://ieeexplore.ieee.org/document/7551574/.](https://ieeexplore.ieee.org/document/7551574/)
 37. Tuuminen T., Jääskeläinen T., Vaalic K., Polod O. Dampness and mold hypersensitivity syndrome and vaccination as risk factors for chronic fatigue syndrome 2009. *Autoimmunity Reviews* 2019 (18): 107–108. doi.org/10.1016/j.autrev.2018.08.004.
 38. Чурилов Л.П. Патофизиология. Т. 1. Общая патофизиология с основами иммунопатологии: учебник для мед. вузов. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2015: 656. [Churilov L.P. Pathophysiology T. 1. General pathophysiology with the basics of immunopathology. Saint Petersburg: ELBI Publishers; 2015 (In Russ.).]
 39. Jiang Y., Shi L., Guang A., Mu Z., Zhan H., Wu Y. Contamination levels and human health risk assessment of toxic heavy metals in street dust in an industrial city in Northwest China. *Environmental Geochemistry and Health* 2017; 40 (5): 2007–2020. doi: 10.1007/s10653-017-0028.
 40. Perez A.L., Liong M., Plotkin K., Rickabaugh K.P., Paustenbach D.J. Health risk assessment of exposures to a high molecular weight plasticizer present in automobile interiors. *Chemosphere* 2017; 167: 541–550. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.10.007.

Поступила в редакцию 04.11.2019 г.

Сведения об авторах:

Сопрун Лидия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры организации здравоохранения и медицинского права, исследователь лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: lidas7@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8396-0418;

Акулин Игорь Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой организации здравоохранения и медицинского права Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: akulinim@yandex.ru; Researcher ID 7742-2015; ORCID 0000-0002-7618-4024;

Лукашенко Мария Владиславовна — студентка V курса медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: pushisti.legolas@mail.ru;

Чурилов Леонид Павлович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета, заместитель руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: elrach@mail.ru, ORCID 0000-0001-6359-0026;

Старшинова Анна Андреевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: starshinova_777@mail.ru; ORCID 0000-0002-9023-6986;

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; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

ADVANCED TRADING
ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ

ФТИЗАМАКС

МАКРОЗИД
ЕКОКС
МАКОКС
ФОРКОКС
ЭТОМИД
ПРОТОМИД
КАПОЦИН
КОКСЕРИН
ТЕРИЗИДОН-МАК
МАК-ПАС
ОФЛОМАК
МАКЛЕВО

ТУБОСАН

www.atcl.ru

на правах некоммерческой рекламы

Динамика основных показателей работы коечного фонда по профилю «пульмонология» в Северо-Западном федеральном округе за 2015–2018 годы

О.Н. Титова, В.Д. Куликов

Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Main indicators dynamics of the hospital beds at the pulmonology profile in the North-Western federal district for 2015–2018

O. Titova, V. Kulikov

Research Institution of Pulmonology at Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© О.Н. Титова, В.Д. Куликов, 2019 г.

Резюме

Экологические, демографические, геополитические особенности Северо-Западного федерального округа (СЗФО) способствуют высокой распространенности среди населения болезней органов дыхания. В настоящее время в субъектах округа продолжались реструктуризация и сокращение пульмонологического коечного фонда, что повлияло на эффективность его работы и потребовало анализа ее динамики. **Материалы и методы.** Проанализированы статистические данные о работе коечного фонда стационаров по профилю «пульмонология» субъектов СЗФО. **Результаты.** За 2015–2018 гг. число пульмонологических коек стационаров в СЗФО уменьшилось на 6,1% (в целом по РФ уменьшение составило 0,7%), сокращение числа пульмонологических коек произошло в основном за счет Вологодской, Калининградской и Новгородской области (19 коек). В СЗФО отмечена следующая динамика основных показателей работы пульмонологического коечного фонда: снизились обеспеченность койками (с 1,06 до 0,99 на 1000 населения — на 6,6%), средняя длительность пребывания на койке (с 12,3 до 11,4 — на 7,3%), возросли число дней работы койки в году (с 338 до 352 дней — на 4,1%) и показатель оборота койки

(с 27,4 до 31 — на 13,1%). Схожая тенденция прослеживается в большинстве субъектов СЗФО. **Заключение.** Показатели работы пульмонологического коечного фонда значительно различаются по субъектам СЗФО, что свидетельствует о несбалансированности проводимых его преобразований на базе исходно разного уровня заболеваемости и смертности населения субъектов региона, об отсутствии научно обоснованной нормативной базы для реструктуризации пульмонологического коечного фонда, зависимости проводимых преобразований от финансовых возможностей конкретного региона, тарифов на медицинские услуги.

Ключевые слова: пульмонология, больничная койка, оборот койки, летальность, смертность, заболеваемость, болезни органов дыхания

Summary

Environmental, demographic, geopolitical features of the North-West Federal District (NWFD) contribute to the high prevalence of respiratory diseases among the population. Currently, the restructuring and reduction of the pulmonological bed capacity in the NWFD subjects continued, which affected the efficiency of its work

and required an analysis of its dynamics. **Materials and methods.** Statistical data of the hospital beds work on the profile of "pulmonology" in the Northwestern Federal District subjects were analyzed. **Results.** For the period 2015–2018 years, the number of pulmonary hospital beds in the NWFD decreased by 6.1% (in the whole of the Russian Federation it was 0.7%), the reduction in the number of pulmonary beds was mainly due to the Vologda, Kaliningrad and Novgorod regions (19 beds). In the NWFD the following dynamics of the main indicators of the work of the pulmonological hospital beds was noted: the beds provision decreased (from 1.06 to 0.99 per 1000 population — 6.6%), the average length of stay in hospital (from 12.3 to 11.4 days — 7.3%), the number of days of bed work per year increased (from 338 to 352 days — 4.1%),

the rate of hospital bed turnover increased (from 27.4 to 31 — 13.1%). A similar trend is observed in most subjects of the NWFD. **Conclusion.** The main indicators of the hospital pulmonological beds significantly differ in the subjects of the Northwestern Federal District, which indicates the imbalance of its transformations on the basis of initially different levels of morbidity and mortality of the population of the regions, the absence of a scientifically sound regulatory framework for the restructuring of the hospital beds, the dependence of the transformations on the financial capabilities of a particular region, tariffs for medical services.

Keywords: pulmonology, hospital beds, beds turnover, mortality, mortality, morbidity, respiratory diseases

Введение

Экологические, демографические, геополитические особенности Северо-Западного федерального округа (СЗФО) способствуют высокой распространенности среди населения болезней органов дыхания (БОД). Пациенты с наиболее тяжелыми формами БОД получают стационарную медицинскую помощь по профилю «пульмонология» [1–3]. В период 2015–2017 гг. в СЗФО отмечалось значительное (на 12,7%) снижение смертности по причине БОД [4], в первую очередь по причине пневмонии [5], что указывает на эффективную реализацию намеченных мероприятий по первичной и вторичной профилактике патологии БОД. В этот же период в Российской Федерации, в том числе и в субъектах СЗФО, продолжались реструктуризация и сокращение пульмонологического коечного фонда, что повлияло на эффективность его работы и требует анализа ее динамики в разрезе субъектов региона [6, 7].

Обоснованное рациональное использование коечного фонда имеет большое значение как в экономическом (так как «простой» койки увеличивает объем финансовых затрат), так и в клиническом (ввиду снижения доступности эффективных технологий лечения) аспектах [6, 7].

Цель исследования

Проанализировать основные показатели стационарной помощи по профилю «пульмонология» государственной системы здравоохранения в СЗФО в динамике за 2015–2018 гг.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования проанализированы данные о работе коечного фонда стационаров круглосуточного пребывания по профилю «пульмонология» государ-

ственной системы здравоохранения субъектов СЗФО, содержащиеся в сборниках «Ресурсы и деятельность учреждений здравоохранения» ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России за 2014–2018 гг. [8–11]. Статистическая обработка результатов и анализ данных проведены с использованием компьютерной программы SPSS.

Результаты и их обсуждение

За период 2015–2018 гг. число пульмонологических коек в стационарах СЗФО уменьшилось на 6,1% (в целом по РФ уменьшение составило 0,7%). В 2018 г. в СЗФО коечный фонд по профилю «пульмонология» в абсолютных единицах составил 1376 коек (табл. 1). За период 2015–2018 гг. число пульмонологических коек уменьшилось на 89 коек. Схожая тенденция сокращения коечного фонда по профилю «пульмонология» характерна для всех субъектов СЗФО, за исключением Санкт-Петербурга, в котором прирост составил 0,5%. Максимальное сокращение числа пульмонологических коек произошло в Новгородской области (на 24,4%) и Республике Карелии (на 17,1%), относящимся к субъектам СЗФО с повышенным уровнем смертности от БОД, — 51,4 и 49,9 на 100 тыс. населения соответственно.

За период 2015–2018 гг. в СЗФО отмечена следующая динамика основных показателей пульмонологического коечного фонда: снизились обеспеченность койками в среднем на 6,6% (с 1,06 до 0,99 на 1000 населения), средняя длительность пребывания на койке — на 7,3% (с 12,3 до 11,4), увеличились число дней работы койки в году — на 4,1% (с 338 до 352 дней), показатель оборота койки — на 13,1% (с 27,4 до 31). Схожая тенденция прослеживается в большинстве субъектов СЗФО (табл. 2).

Таблица 1

Число пульмонологических коек в Российской Федерации и в субъектах СЗФО

Субъекты Российской Федерации	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	Прирост за 2015–2018 гг., %
Российская Федерация	14 461	14 259	14 381	14 358	–0,7
Город Москва	812	874	953	689	–15,1
Северо-Западный федеральный округ	1465	1437	1397	1376	–6,1
Республика Карелия	76	66	64	63	–17,1
Республика Коми	82	84	84	89	+8,5
Архангельская область без автономного округа	88	87	73	78	–11,4
Вологодская область	157	141	138	135	–14,0
Калининградская область	134	144	134	115	–14,2
Ленинградская область	83	78	78	78	–6,0
Мурманская область	80	80	68	72	–10,0
Новгородская область	78	69	65	59	–24,4
Псковская область	88	88	84	85	–3,4
Город Санкт-Петербург	599	600	609	602	+0,5

Таблица 2

Обеспеченность пульмонологическими койками на 10 тыс. населения

Субъекты Российской Федерации	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	Прирост за 2015–2018 гг., %
Российская Федерация	0,99	0,97	0,98	0,98	–1,0
Город Москва	0,66	0,71	0,76	0,55	–16,7
Северо-Западный федеральный округ	1,06	1,03	1	0,99	–6,6
Республика Карелия	1,21	1,05	1,03	1,01	–16,5
Республика Коми	0,96	0,99	1	1,06	10,4
Архангельская область без автономного округа	0,78	0,78	0,66	0,7	–10,3
Вологодская область	1,32	1,19	1,17	1,15	–12,9
Калининградская область	1,37	1,46	1,35	1,16	–15,3
Ленинградская область	0,47	0,44	0,43	0,43	–8,5
Мурманская область	1,05	1,06	0,9	0,96	–8,6
Новгородская область	1,27	1,13	1,07	0,97	–23,6
Псковская область	1,36	1,37	1,32	1,34	–1,5
Город Санкт-Петербург	1,15	1,14	1,14	1,12	–2,6

Обеспеченность пульмонологическими койками возросла только в Республике Коми — на 10,4% (с 0,96 до 1,06 на 10 тыс. населения), что способствовало снижению смертности в республике по причине БОД за период с 2014 по 2017 г. на 7,6% (с 50 до 47,1 на 100 тыс. населения) (табл. 2).

На рис. 1 продемонстрирована неравномерная обеспеченность пульмонологическими койками в

субъектах СЗФО. В Ленинградской области она более чем в 2 раза ниже, чем по РФ в целом, и имеет тенденцию к снижению, при этом смертность в Ленинградской области по причине БОД за период с 2014 по 2017 г. возросла на 0,5% (с 56,1% до 56,4% на 100 тыс. населения), в то время как в других субъектах СЗФО (кроме Псковской области) смертность за этот период уменьшилась.

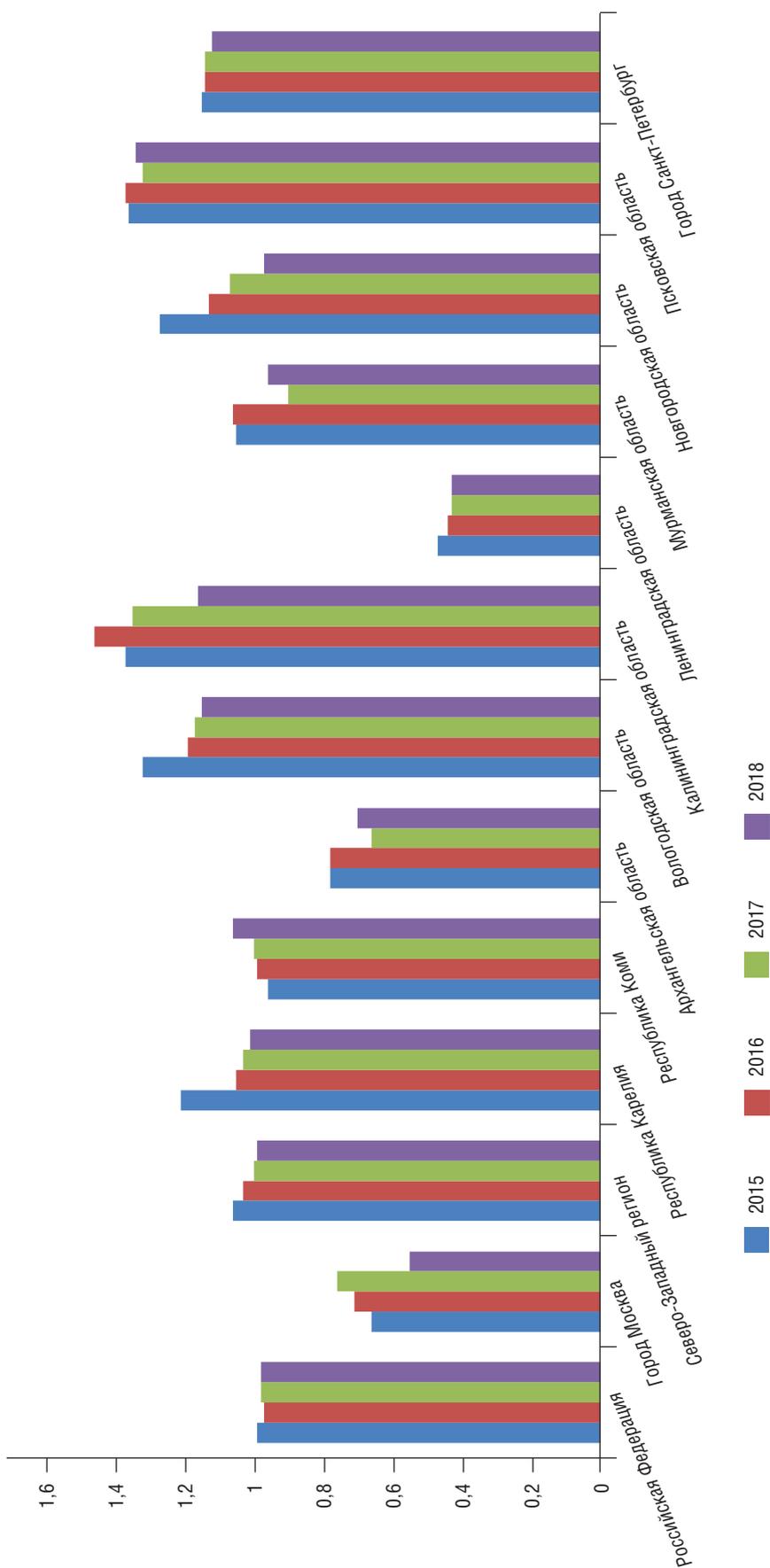


Рис. 1. Обеспеченность пульмонологическими койками на 10 тыс. населения

Таблица 3

Средняя длительность пребывания пациента на пульмонологической койке (сут)

Субъекты Российской Федерации	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	Прирост за 2015–2018 гг., %
Российская Федерация	12,1	11,6	11,4	11,1	–8,3
Город Москва	12	11,7	11	10,4	–13,3
Северо-Западный федеральный округ	12,3	11,6	11,4	11,4	–7,3
Республика Карелия	14,6	11,7	12,4	11,9	–18,5
Республика Коми	14,3	13,7	13,2	13,6	–4,9
Архангельская область без автономного округа	14,8	14,8	12,3	13,2	–10,8
Вологодская область	11,4	10,6	10,5	10,3	–9,6
Калининградская область	13,5	12,3	12,8	11,7	–13,3
Ленинградская область	12	11,8	11,9	11,9	–0,8
Мурманская область	12,8	11,6	11,9	11,8	–7,8
Новгородская область	11,4	10,5	10,9	11,7	2,6
Псковская область	10,7	9,8	9,8	9,5	–11,2
Город Санкт-Петербург	11,9	11,6	11,3	11,2	–5,9

Таблица 4

Средняя занятость пульмонологической койки в году (сут)

Субъекты Российской Федерации	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	Прирост за 2015–2018 гг., %
Российская Федерация	325	331	325	331	1,8
Город Москва	306	314	301	334	9,2
Северо-Западный федеральный округ	338	348	355	352	4,1
Республика Карелия	339	336	334	330	–2,7
Республика Коми	339	335	318	296	–12,7
Архангельская область без автономного округа	331	334	339	332	0,3
Вологодская область	334	310	323	340	1,8
Калининградская область	332	343	341	348	4,8
Ленинградская область	261	286	283	287	10,0
Мурманская область	333	317	361	349	4,8
Новгородская область	326	336	336	331	1,5
Псковская область	341	347	380	343	0,6
Город Санкт-Петербург	353	378	381	381	7,9

Средняя длительность пребывания пациента на пульмонологической койке в среднем по РФ в 2018 г. составила 11,1 дня и за период 2015–2018 гг. уменьшилась на 8,3% (в СЗФО снизилась на 7,3%) (табл. 3). Увеличился этот показатель только в Новгородской области — на 2,6% (с 11,4 до 11,7 дня), при этом продемонстрировано снижение смертности по причине

БОД в области за 2014–2017 гг. на 25% (с 68,5 до 51,4 на 100 тыс. населения).

Средняя занятость пульмонологической койки в году (среднее число дней работы койки в году) за период 2015–2018 гг. уменьшилась только в Республике Коми на 12,7% (с 339 до 296 дней) и в Республике Карелия — на 2,7% (с 339 до 330 дней), что может свиде-

тельствовать о снижении интенсивности использования коечного фонда (табл. 4).

В Ленинградской области средняя занятость пульмонологической койки в году за этот период возросла на 10% (с 261 до 287 дней), при этом смертность в Ленинградской области по причине БОД за период

с 2014 по 2017 г. возросла на 3,9% (с 68,5 до 51,4 на 100 тыс. населения), в то время как в других субъектах СЗФО (кроме Псковской области) за этот период она уменьшалась.

Оборот пульмонологической койки за период с 2015 по 2018 г. в среднем по Российской Федерации

Таблица 5

Оборот пульмонологической койки

Субъекты Российской Федерации	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	Прирост за 2015–2018 гг., %
Российская Федерация	26,9	28,6	28,5	29,8	10,8
Город Москва	25,4	26,8	27,3	32,2	26,8
Северо-Западный федеральный округ	27,4	30	31	31	13,1
Республика Карелия	23,2	28,7	27	27,7	19,4
Республика Коми	23,6	24,5	24,1	21,8	-7,6
Архангельская область без автономного округа	22,3	22,6	27,5	25,2	13,0
Вологодская область	29,2	29,3	30,8	32,9	12,7
Калининградская область	24,6	27,9	26,6	29,6	20,3
Ленинградская область	21,7	24,3	23,7	24,1	11,1
Мурманская область	26	27,4	30,5	29,5	13,5
Новгородская область	28,6	32	30,7	28,3	-1,0
Псковская область	32	35,6	38,9	35,9	12,2
Город Санкт-Петербург	29,6	32,8	33,8	33,8	14,2

Таблица 6

Летальность на пульмонологических койках (%)

Субъекты Российской Федерации	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	Прирост за 2015–2018 гг., %
Российская Федерация	1,47	1,5	1,43	1,52	3,4
Город Москва	0,53	0,56	0,46	0,5	-5,7
Северо-Западный федеральный округ	2,08	2,43	2,3	2,5	20,2
Республика Карелия	4,17	7,02	4,4	3,63	-12,9
Республика Коми	0,94	1,48	1,04	1,44	53,2
Архангельская область без автономного округа	2,72	2,38	2,8	2,59	-4,8
Вологодская область	1,88	2,17	2,32	2,21	17,6
Калининградская область	1,78	2,06	1,8	2,1	18,0
Ленинградская область	0,06	0,1	0	0,05	-16,7
Мурманская область	1,73	1,98	2,84	2,66	53,8
Новгородская область	0,97	2,1	1,35	0,32	-67,0
Псковская область	3,07	2,9	3,3	4,18	36,2
Город Санкт-Петербург	2,24	2,47	2,37	2,76	23,2

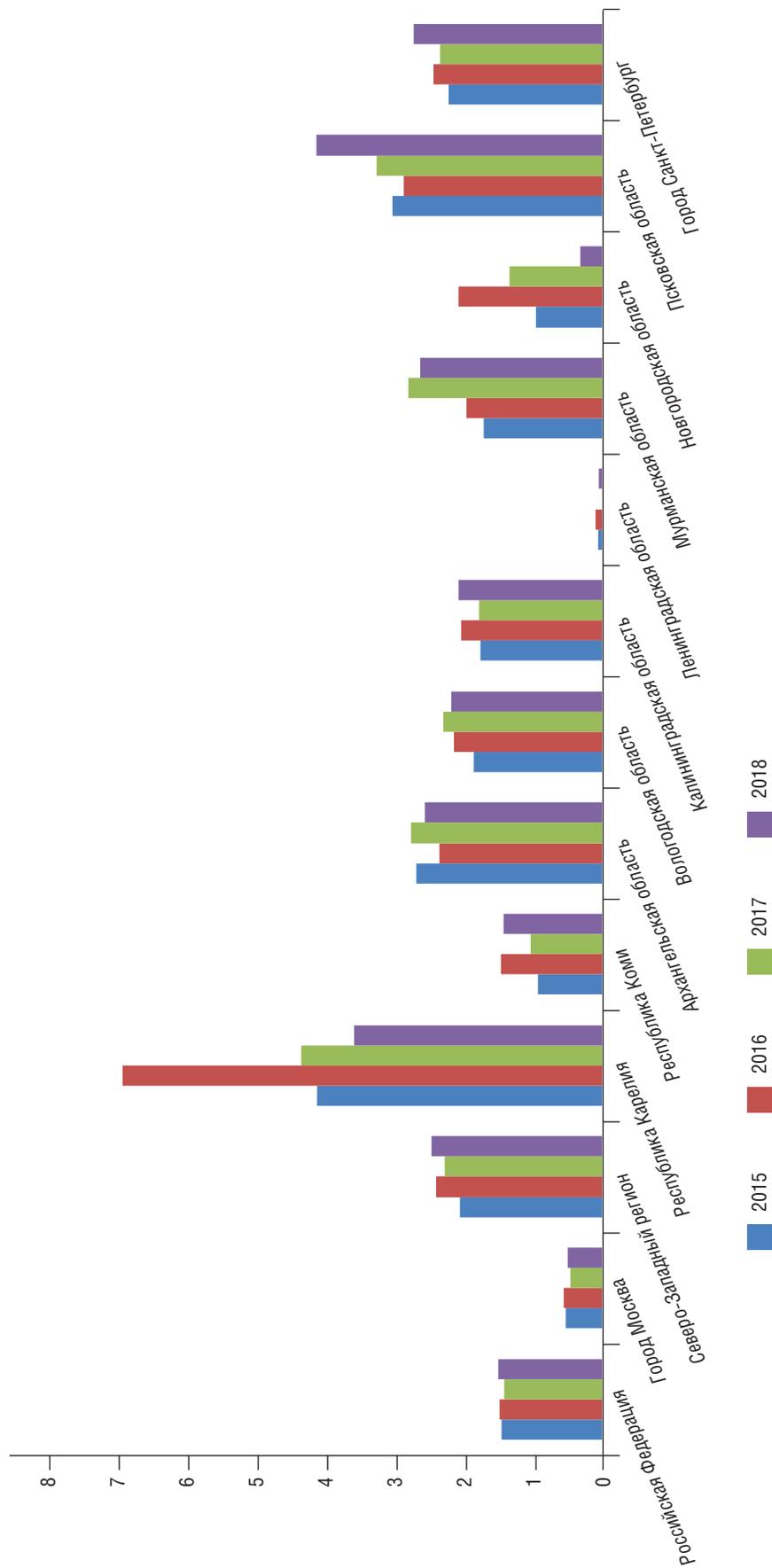


Рис. 2. Летальность на пульмонологических койках

составил 28,5 и увеличился на 10,8%. В СЗФО оборот койки был 29,9, т.е. он увеличился на 13,1%. Уменьшение было зарегистрировано только в Республике Коми (на 7,6%) и в Новгородской области (на 1%) (табл. 5).

Летальность на пульмонологических койках в РФ в целом в 2018 г. составила 1,52%, в СЗФО в целом — 2,5% (табл. 6), что показывает, что на пульмонологических койках в ряде субъектов СЗФО получают лечение наиболее тяжелые больные и это лечение бывает менее эффективно (рис. 2).

На показатель летальности оказывает влияние множество факторов, он труден в трактовке и требует детального научного анализа, как, например, это было сделано в отношении летальности при пневмонии в Санкт-Петербурге или при анализе факторов, влияющих на эффективность лечения больных бронхиальной астмой [5, 12, 13]. Имеются данные и о влиянии на этот показатель гендерных особенностей. В частности, показано, что эстрогены могут вызывать гиперреактивность бронхов, повышать абсорбцию кадмия, продукцию свободных радикалов [14]. Не менее важную роль в снижении эффективности лечения БОД играют табакокурение, неполноценное питание, низкая физическая активность [15–19].

Заключение

За период 2015–2018 гг. число пульмонологических коек в стационарах СЗФО уменьшилось на 6,1% (в целом по РФ уменьшение составило 0,7%). В 2018 г.

в СЗФО коечный фонд по профилю «пульмонология» в абсолютных единицах составил 1376 коек. За период 2015–2018 гг. число пульмонологических коек уменьшилось на 89 единиц. Сокращение числа пульмонологических коек произошло в основном за счет Вологодской (22 койки), Калининградской (19 коек) и Новгородской областей (19 коек).

За 2015–2018 гг. в СЗФО отмечена следующая динамика основных показателей пульмонологического коечного фонда: снизились обеспеченность койками (на 6,6%) и средняя длительность пребывания на койке (на 7,3%), увеличилось число дней работы койки в году (на 4,1%) и показатель оборота койки (на 13,1%).

Показатели пульмонологического коечного фонда значительно различаются по субъектам СЗФО, что свидетельствует о несбалансированности проводимых структурных преобразований на базе исходно разного уровня заболеваемости населения и ресурсного обеспечения субъектов региона, а также об отсутствии научно обоснованной нормативной базы для реструктуризации пульмонологического коечного фонда, зависимости проводимых преобразований от финансовых возможностей конкретного региона, тарифов на медицинские услуги.

В современных условиях реструктуризация пульмонологического коечного фонда должна осуществляться с учетом показателей заболеваемости и смертности, в соответствии с потребностью населения в пульмонологических койках.

Список литературы

1. Илькович М.М., Суховская О.А., Илькович Ю.М., Шкляревич Н.А. Болезни органов дыхания в Санкт-Петербурге в 2007 году (анализ состояния и тенденции). *Болезни органов дыхания* 2008; (1): 3–6. [Ilkovich M.M., Sukhovskaya O.A., Ilkovich Yu.M., Shklyarevich N.A. Respiratory diseases in St. Petersburg in 2007 (analysis of status and trends). *Bolezni organov dyhaniya* 2008; (1): 3–6 (In Russ.)].
2. Титова О.Н., Куликов В.Д. Заболеваемость и смертность взрослого населения Санкт-Петербурга при хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский альянс* 2017; (2): 53–64. [Titova O.N., Kulikov V.D. Morbidity and mortality in the adult population of St. Petersburg in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicinskij al'yans* 2017; (2): 53–64 (In Russ.)].
3. Титова О.Н., Куликов В.Д. Динамика показателей заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения Санкт-Петербурга. *Медицинский альянс* 2017 (1): 59–67. [Titova O.N., Kulikov V.D. Dynamics of indicators of the incidence of bronchial asthma in the adult population of St. Petersburg. *Medicinskij al'yans* 2017 (1): 59–67 (In Russ.)].
4. Титова О.Н., Куликов В.Д. Заболеваемость и смертность от болезней органов дыхания взрослого населения Санкт-Петербурга. *Медицинский альянс* 2017 (3): 42–48. [Titova O.N., Kulikov V.D. Morbidity and mortality from respiratory diseases of the adult population of St. Petersburg. *Medicinskij al'yans* 2017 (3): 42–48 (In Russ.)].
5. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Гембицкая Т.Е., Петрова М.А., Козырев А.Г., Куликов В.Д., Черменский А.Г., Шкляревич Н.А. Внебольничная пневмония в Санкт-Петербурге: основные итоги и тенденции в 2009–2016 гг. *Здравоохранение Российской Федерации* 2018; 62 (5): 228–233. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Gembitskaya T.E., Petrova M.A., Kozyrev A.G., Kulikov V.D., Chernemsky A.G., Shklyarevich N.A. Community-acquired pneumonia in St. Petersburg: the main results and trends in 2009–2016. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii* 2018; 62 (5): 228–233 (In Russ.)].
6. Щепин В.О. Структурно-функциональный анализ коечного фонда лечебно-профилактических организаций государственной системы здравоохранения Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2014; (1): 15–19. [Shchepin V.O. Structural and functional analysis of bed fund of treatment-and-prophylactic organizations of the state health care system of the Russian Federation. *Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny* 2014; (1): 15–19 (In Russ.)].
7. Бантьева М.Н., Ципириг О.В., Кузнецова В.П. Динамика основных показателей стационарной помощи по профилям коек в Российской Федерации за 2010–2016 годы.

- Вестник новых медицинских технологий. 2018; (6). URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/3-2.pdf> [Bantjeva M.N., Tsipirig O.V., Kuznetsova V.P. Dynamics of the main indicators of inpatient care by bed profiles in the Russian Federation for 2010–2016. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij 2018; (6). URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/3-2.pdf> (In Russ.)]. doi: 10.24411 / 2075-4094-2018-16271 (Accessed as of November 08, 2018).
8. Ресурсы и деятельность учреждений здравоохранения в 2015 году: статистический сборник. URL: <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika#h3-deyatelnost-i-resursy-uchrezhdenij-zdravookhraneniya> (дата обращения: 02.12.2019). [Resources and activities of health facilities in 2015: a statistical compendium. <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika#h3-deyatelnost-i-resursy-uchrezhdenij-zdravookhraneniya> (Accessed as of December 12, 2019) (In Russ.)].
 9. Ресурсы и деятельность учреждений здравоохранения в 2016 году: статистический сборник. URL: <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika#h3-deyatelnost-i-resursy-uchrezhdenij-zdravookhraneniya> (дата обращения: 02.12.2019) [Resources and activities of health facilities in 2016: a statistical compendium. <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika#h3-deyatelnost-i-resursy-uchrezhdenij-zdravookhraneniya> (Accessed as of December 02, 2019) (In Russ.)].
 10. Ресурсы и деятельность учреждений здравоохранения в 2017 году: статистический сборник. URL: <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika#h3-deyatelnost-i-resursy-uchrezhdenij-zdravookhraneniya> (дата обращения: 02.12.2019) [Resources and activities of health facilities in 2017: a statistical compendium. <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika#h3-deyatelnost-i-resursy-uchrezhdenij-zdravookhraneniya> (Accessed as of December 02, 2019) (In Russ.)].
 11. Ресурсы и деятельность учреждений здравоохранения в 2018 году: статистический сборник. URL: <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika#h3-deyatelnost-i-resursy-uchrezhdenij-zdravookhraneniya> (дата обращения: 02.12.2019) [Resources and activities of health facilities in 2018: a statistical compendium. <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika#h3-deyatelnost-i-resursy-uchrezhdenij-zdravookhraneniya> (Accessed as of December 02, 2019) (In Russ.)].
 12. Акопов А.Л., Амосов В.И., Баранова О.П. и др. Справочник по пульмонологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 928 [Akorov A.L., Amosov V.I., Baranova O.P. et al. Handbook of pulmonology. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 928 (In Russ.)].
 13. Титова О., Козырев А., Суховская О. Влияние различных факторов риска на течение и прогноз бронхиальной астмы. Врач 2013; (6): 85–87. [Titova O., Kozyrev A., Sukhovskaya O. Influence of various risk factors on the course and prognosis of bronchial asthma. Vrach 2013; (6): 85–87 (In Russ.)].
 14. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Суховская О.А., Козырев А.Г., Куликов В.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин. Медицинский альянс 2018; (1): 46–50. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Sukhovskaya O.A., Kozyrev A.G., Kulikov V.D. Chronic obstructive pulmonary disease in women. Medicinskij al'yans 2018 (1): 46–50 (In Russ.)].
 15. Bellou V., Belbasis L., Konstantinidis A.K. et al. Prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and critical appraisal. BMJ. 2019 Oct 4; 367: 15358. doi: 10.1136/bmj.15358.
 16. Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г., Куликов В.Д., Колпинская Н.Д., Смирнова М. Опыт оказания медицинской помощи при отказе от курения больным заболеваниями органов дыхания. Академический журнал Западной Сибири 2015; 11 (3): 35–38. [Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kozyrev A.G., Kulikov V.D., Kolpinskaya N.D., Smirnova M. Experience in providing medical care for smoking cessation for patients with respiratory diseases. Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri 2015; 11 (3): 35–38 (In Russ.)].
 17. Zarghami M., Taghizadeh F., Sharifpour A., Alipour A. Efficacy of Smoking Cessation on Stress, Anxiety, and Depression in Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. Addict Health 2018; 10 (3): 137–147. doi: 10.22122/ahj.v10i3.600.
 18. Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д. Табакокурение и внебольничная пневмония. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение 2019; 9 (1): 34–37 [Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D. Tobacco and community-acquired pneumonia. Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie 2019; 9 (1): 34–37 (In Russ.)].
 19. Joschtel B., Gomersall S.R., Tweedy S. et al. Effects of exercise training on physical and psychosocial health in children with chronic respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Sport Exerc. Med. 2018 Oct 1; 4 (1): e000409. doi: 10.1136/bmjsem-2018-000409.

Поступила в редакцию 03.10.2019 г.

Сведения об авторах:

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; ORCID 0000-0002-1551-9038;

Куликов Валерий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела экологической и социальной пульмонологии 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; ORCID 0000-0002-1551-9038.

Эффективность применения цементных носителей антибактериальных препаратов в этапном хирургическом лечении больных туберкулезным КОКСИТОМ

М.С. Сердобинцев¹, А.И. Бердес¹, А.Ю. Черкасов¹,
Д.Г. Наумов¹, Е.Г. Соколович¹, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский университет

Efficacy of antibiotic-impregnated cement spacers in the staged surgical treatment of patients with tuberculous coxitis

M. Serdobintsev¹, A. Berdes¹, A. Cherkasov¹,
D. Naumov¹, E. Sokolovich¹, P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² St-Petersburg University

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Введение. По данным литературы не снижается интерес исследователей к проблеме использования цементных спейсеров с антибиотиками в процессе хирургического лечения туберкулеза крупных суставов.

Цель исследования: повысить эффективность хирургического лечения туберкулезного коксита путем применения артикулирующих цементных спейсеров, насыщенных антибактериальными препаратами. **Материалы и методы.** Изучены результаты хирургического лечения 66 больных туберкулезом тазобедренного сустава 3 стадии, из них 45 пациентам (1-я группа) во время этапной санирующей операции на суставе устанавливали спейсер с использованием полиметилметакрилата с ванкомицином и/или гентамицином. 21 пациенту (2-я группа) выполняли только санирующую операцию. Изучали интенсивность боли в суставе, длительность оперативного вмешательства, среднюю интра- и периоперационную кровопотерю, частоту обострений воспалительного процесса, изменение

пространственных взаимоотношений бедренной и тазовой костей, функцию тазобедренного сустава по шкале Harris Hip Score через 1 и в среднем через 7,9 мес после операции. **Результаты исследования.** До операции интенсивность боли у больных обеих групп не различалась. Установка спейсера у пациентов 1-й группы увеличивала длительность операции в среднем на 19 мин и способствовала достоверному снижению болей. Обострения воспалительного процесса в области операции в 1-й группе наблюдались у одного больного, во 2-й группе — у 4 пациентов ($p < 0,05$). Через 7,9 мес после операции доля больных с нарушениями по G. Hartofilakidis как типы II и III в 1-й группе составила 8,9%, во 2-й группе она оставалась высокой — 42,9% ($p < 0,05$). Прирост показателя функциональной оценки по шкале W. Harris у пациентов 1-й группы был в 3,0 раза большим по отношению к аналогичному во 2-й группе больных. **Заключение.** Применение спейсеров с антибиотиками в хирургическом лечении туберкулезного коксита позволяет уменьшить интенсивность

болевого синдрома и частоту обострений воспалительного процесса, устранить имеющиеся пространственные нарушения костей сустава и увеличить его функциональную состоятельность, тем самым облегчить выполнение последующей операции его тотального эндопротезирования.

Ключевые слова: туберкулезный коксит; хирургическое лечение; цементный спейсер

Summary

Introduction. According to the literature the interest of researchers to the problem of surgical treatment of large joints tuberculosis is not reduced. The issues of the effective use of cement spacers with antibiotics in the treatment of advanced arthritis remain relevant. **Objective:** to study the effectiveness of articulating antibiotic cement spacers used in reconstructive surgery in staged surgical treatment of tuberculous coxitis. **Materials and methods.** The results of surgical treatment of 66 patients with stage 3 of tuberculous coxitis were studied and compared. 45 patients (group 1) underwent staged surgical treatment. During surgical debridement the implantation of articulating polymethylmethacrylate spacer impregnated with vancomycin and / or gentamicin was performed. 21 patients (group 2) underwent only surgical debridement without implantation of spacers. Criteria for the inclusion of patients in the study were: verified diagnosis of tuberculous coxitis by bacteriological and / or morphological studies; unity of the surgery place; continuing tuberculosis treatment started no later than 1.5 months before surgery. After 1 month and on average af-

ter 7.9 months the intensity of pain in the joint was studied; the duration of surgery; average intraoperative and perioperative blood loss; the frequency of exacerbations of the inflammatory process in the area of the affected joint; changes in the spatial relationship of the femoral and pelvic bones during the treatment stages; hip function by the Harris Hip Score. **The results.** Before the operation, the intensity of pain in patients of both groups did not differ. The implantation of the spacer in patients of group 1 increased the duration of the operation by an average of 19 minutes and contributed to a significant reduction in the level of pain during all periods of the study. Exacerbations of the inflammatory process in the surgical site were observed in 1 patient in group 1 and 4 patients in group 2, $p < 0.05$. After 7.9 months after surgery, the proportion of patients with disorders recorded by Hartofilakidis G. as types II and III in group 1 was 8.9% ($n=4$), in group 2 it remained high: 42.9%; ($n=9$); $p < 0.05$. The increase in the functional rating by the W. Harris scale in patients in group 1 was 3.0 times greater than that in the patients in group 2. **Conclusion.** The implantation of spacers with antibiotics during the staged surgical treatment of advanced tuberculous coxitis allows to reduce the intensity of pain in the area of the affected joint, reduce the frequency of exacerbations of the inflammatory process, eliminate the existing spatial impairments of the bones of the joint and increase its functional viability, thereby facilitating the implementation of the subsequent operation of total arthroplasty.

Keywords: tuberculous coxitis; surgical treatment; cement spacer

Введение

Туберкулезный артрит тазобедренного сустава по частоте занимает второе место среди всех локализаций костно-суставного туберкулеза, характеризуется прогрессирующей деструкцией внутрисуставных анатомических образований (синовиальная оболочка, хрящевой покров, субхондральная кость), что является показанием к радикальному хирургическому лечению [1, 2]. В настоящее время сохраняется высокий удельный вес больных туберкулезным кокситом, впервые выявляемых на 3–4 стадиях процесса [3] с далеко зашедшей суб- и тотальной деструкцией суставных поверхностей, осложненной развитием параартикулярных абсцессов и свищей [4]. В связи с выраженностью и протяженностью патологического процесса в пораженном суставе возможности восстановления анатомии и функции сустава с применением ауто-, аллокостной пластики суставных дефектов или

использования для этих целей остеозамещающих материалов [5, 6] заметно снижены, требуется использование хирургической тактики с этапным проведением санирующих и восстановительных операций, в том числе и с использованием цементных спейсеров с антибиотиками для создания повышенной локальной концентрации препарата в зоне оперативного вмешательства [7].

Цель исследования

Повысить эффективность хирургического лечения туберкулезного коксита путем применения артикулирующих цементных спейсеров, насыщенных антибактериальными препаратами.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили результаты хирургического лечения 66 больных туберкулезом

тазобедренного сустава 3 стадии [3] в условиях клиники ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. Возраст больных колебался от 21 года до 74 лет, средний составил $49,5 \pm 7,1$ года. Диагноз «Туберкулезный коксит» установлен у всех больных на основании результатов бактериологического и/или гистологического исследований. У подавляющего числа пациентов (53 больных — 80,3%) распространенный деструктивный процесс в области костей тазобедренного сустава характеризовался формированием дефекта костной ткани вертлужной впадины, классифицируемого по W.G. Paprosky [8] как типы 2b, 2c и 3a. У 34 больных (51,5%) наблюдались значительные пространственные нарушения взаимоотношений костей сустава, выражавшиеся в проксимальном смещении бедренной кости, регистрируемые по классификации G. Hartofilakidis [9] как типы II и III. Для достижения цели исследования сформированы две группы пациентов: 1-ю группу составили 45 больных, которым на фоне продолжающегося противотуберкулезного лечения, назначенного согласно действующим регламентирующим документам, выполнялась этапная радикальная санирующая операция на суставе [10], включавшая доступ, ревизию элементов сустава, тщательную некрэктомию пораженных специфическим процессом тканей и установку временного спейсера. Цементные спейсеры выполнялись артикулирующими с использованием полиметилметакрилатного костного цемента, в состав которого входил 1 г ванкомицина и/или 1 г гентамицина, изготавливались *ex tempore*, по размерам замещаемого костного дефекта, армировались титановым стержнем. 37 больным этой группы (82,2%) спейсером восполнялся дефект головки бедренной кости, остальным 8 пациентам (17,8%) — дефекты костей вертлужной впадины.

Во 2-ю группу вошли больные ($n=21$), подвергшиеся альтернативным способам хирургического лечения туберкулезного коксита, в том числе из-за анамнестических особенностей и интраоперационных ситуаций. 14 из них (66,7%) выполнена некрэктомия тканей сустава с аутокостной пластикой постоперационного дефекта, в 7 наблюдениях (33,3%) — некрэктомия с резекцией головки и/или шейки бедренной кости (операция по Гирдлестону) ввиду непереносимости гентамицина у 2 пациентов, обильного капиллярного интраоперационного кровотечения у одного пациента и выраженного гнойного воспалительного процесса в пораженном суставе с формированием множественных параартикулярных абсцессов у 4 больных.

Критериями включения больных в исследования являлись: верифицированный диагноз «Туберкулезный коксит» бактериологическими и/или морфологическими исследованиями; единство места выполне-

ния операции — клиника ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; продолжающееся противотуберкулезное лечение согласно действующим нормативным документам, начатое не позднее 1,5 мес до операции. Эффективность выполненных операций оценивалась на 25–30-е сутки при выписке больного из стационара и через 6–13 мес (в среднем 7,9), когда пациенты поступали в клинику для проведения заключительного этапа хирургического лечения — тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Для допуска к заключительному этапу хирургического лечения все пациенты проходили в стационарных условиях комплексное клиничко-лучевое, инструментальное (полилокальная прицельная биопсия тканей сустава под контролем ЭОП) и лабораторное (клиничко-биохимические маркеры воспаления, бактериологическое исследование, ПЦР анализ содержимого сустава) обследования [11]. При отсутствии признаков активности инфекционного процесса выполняли тотальное эндопротезирование. В случаях выявления признаков активности специфического процесса в суставе продолжали противотуберкулезное лечение в течение 4 мес с последующим повторным обследованием пациента и решением вопроса об эндопротезировании.

При оценке эффективности санирующих операций с использованием спейсера учитывали интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в баллах [12], при этом меньшей интенсивности болевого синдрома соответствовали меньшие значения ВАШ; длительность оперативного вмешательства в минутах; среднюю интра- и периоперационную кровопотерю в мл; частоту обострений септического воспалительного процесса в области пораженного сустава (как специфической, так и неспецифической этиологии); изменение пространственных взаимоотношений бедренной и тазовой костей на этапах лечения; функцию тазобедренного сустава по шкале Harris Hip Score в баллах [13].

Исследование проводилось на основании подписания информированного согласия пациентами и разрешения этического комитета в соответствии с этическими стандартами, разработанными в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Статистический анализ выполнялся в программе «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS), версия 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Проверку исследуемых количественных параметров в каждой выборке на нормальность распределения проводили по критерию

Колмогорова–Смирнова (уровень значимости колебался от $p < 0,001$ до $p = 0,200$). С учетом малочисленности наблюдений для оценки статистически значимых различий исследуемых количественных параметров использовали непараметрические критерии: Уилкоксона, U-критерий Манна–Уитни. Значимость различий между группами по частоте обострений воспалительного процесса оценивали по точному критерию Фишера. Результаты представлены в виде Me и $M \pm SD$, где Me — медиана, M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Различия признавались статистически значимыми при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты исследования

До операции интенсивность болевых ощущений в области пораженного сустава у поступивших в клинику больных групповых различий не имела и составила $6,7 \pm 1,1$ балла у пациентов 1-й группы и $7,1 \pm 1,6$ балла — 2-й группы ($U_{\text{эмп}} = 378$; $p = 0,182$). К моменту выписки из отделения (через 25–30 сут после операции) у больных 1-й группы интенсивность боли составила $3,2 \pm 1,4$ балла, уменьшившись по отношению к дооперационному показателю в 2,1 раза ($p < 0,001$). У пациентов 2-й группы к этому сроку интенсивность болей в области сустава определялась на уровне $4,9 \pm 1,1$ балла, в 1,4 раза уменьшившись по отношению к дооперационному уровню ($p < 0,001$), и оставалась достоверно более высокой по отношению к таковой у больных 1-й группы ($U_{\text{эмп}} = 181$; $p < 0,05$). При повторном поступлении пациентов в клинику (в среднем через 7,9 мес после санирующего вмешательства) для выполнения операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава интенсивность болевого синдрома повысилась у больных обеих групп по сравнению с предыдущим исследованием, но степень этого изменения была различной. Так, у больных 1-й группы интенсивность болевого синдрома составила $3,6 \pm 1,0$ балл, что в 1,9 раза ниже, чем дооперационный показатель ($p < 0,001$). Уровень болевых ощущений у пациентов 2-й группы составил $5,8 \pm 1,1$ балла, оказавшись в 1,2 раза меньше по отношению к дооперационному ($p < 0,001$), однако он был достоверно выше по отношению к таковому у больных 1-й группы к этому сроку исследования ($U_{\text{эмп}} = 76$; $p < 0,001$). Такая динамика этого показателя объясняется тем, что гладкая поверхность спейсера и увеличенная площадь контакта с нагружаемым отделом надвертлужной области существенно уменьшают болевой синдром.

При анализе длительности оперативного вмешательства у больных обеих групп установлено, что использование цементного носителя антибиотиков увеличило продолжительность операции в среднем на 19 мин — время, необходимое для интраоперационно-

го изготовления спейсера (в 1-й группе продолжительность оперативного пособия составила $130,1 \pm 15,2$ мин, во 2-й группе — $111,7 \pm 12,9$ мин; $U_{\text{эмп}} = 136,5$; $p < 0,05$), и среднюю интраоперационную кровопотерю на 94 мл (в 1-й группе — $682,1 \pm 73,8$ мл, во 2-й группе — $588,6 \pm 34,4$ мл; $U_{\text{эмп}} = 125,5$; $p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что периоперационная кровопотеря у пациентов 1-й группы оказалась меньшей, но достоверно не различалась: в 1-й группе она составила $832,1 \pm 73,8$ мл, во 2-й группе — $896,4 \pm 38,8$ мл ($U_{\text{эмп}} = 356,5$; $p > 0,05$).

Частота обострений септического воспалительного процесса в области пораженного сустава у больных 1-й группы составила 2,2% (1 случай неспецифической этиологии), 2-й группы — 19,0% (2 случая специфической и 2 случая неспецифической этиологии) ($p < 0,05$). Очевидно, что в результате длительного воспалительного процесса в суставе его капсула утолщается и становится ригидной, в связи с чем после некрэктомии возникает остаточная неспадающаяся полость, уменьшение ее объема за счет установки спейсера снижает вероятность вторичного инфицирования.

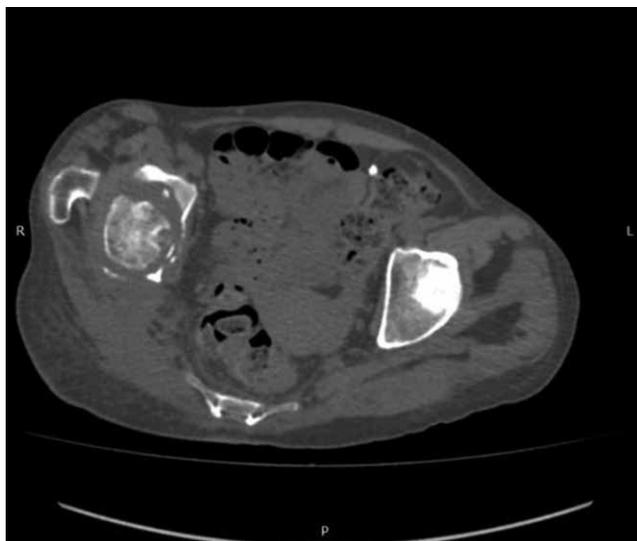
В соответствии с приведенными выше данными у 34 больных (51,5%) наблюдалось выраженное проксимальное смещение бедренной кости по отношению к тазу (вывих), регистрируемое по классификации G. Hartofilakidis как типы II и III, причем таких больных в 1-й группе было 24 (53,3%), во 2-й группе — 10 (47,6%; $p < 0,05$). К моменту выполнения операции эндопротезирования сустава, в среднем через 7,9 мес, доля больных с подобными тяжелыми нарушениями в 1-й группе составила 8,9% ($n = 4$), во 2-й группе она оставалась значительной — 42,9% ($n = 9$) ($p < 0,05$).

Оценена динамика функциональной состоятельности пораженного тазобедренного сустава по шкале W. Harris. В дооперационном периоде эти показатели не различались между группами ($24,3 \pm 4,3$ и $23,3 \pm 4,2$ балла соответственно; $U_{\text{эмп}} = 381,5$; $p < 0,05$), что говорит о схожести групп по этому признаку. Однако используемая технология хирургического лечения у больных 1-й группы позволяет в более ранние сроки начинать двигательную реабилитацию, предотвращая формирование комбинированной контрактуры, возникающей на фоне рубцовой трансформации параартикулярных тканей, обеспечивает возможность восстановить почти полную опорность конечности (использовать минимум дополнительной опоры), что дает заметное улучшение функциональности сустава через 7,9 мес после операции. Так, показатель W. Harris у больных 1-й группы достиг $55,6 \pm 3,6$ балла, у пациентов 2-й группы — $33,3 \pm 3,8$ балла, т.е. увеличение показателя у больных 1-й группы было в 3,0 раза большим ($U_{\text{эмп}} = 0$; $p < 0,001$).

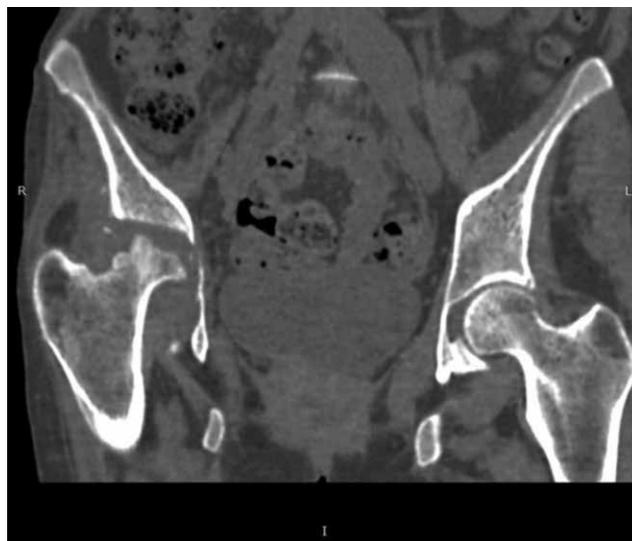
В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение. Больная С., 43 лет, поступила

в клинику ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России 22.05.2018 с жалобами на боль при движениях в правом тазобедренном суставе, нарушение опорности правой нижней конечности и ее укорочение на 3 см. Из анамнеза известно, что в апреле 2017 г. у больной по месту жительства выявлен инфильтративный туберкулез легких, начата противотуберкулезная химиотерапия по I режиму интенсивной фазы. В январе 2018 г. пациентку начали беспокоить боли и ограничение движений в правом тазобедренном

суставе. Лечилась самостоятельно, за медицинской помощью не обращалась. В марте на фоне прогрессирования интенсивности болей, ограничения движений в правом тазобедренном суставе, укорочения правой нижней конечности больная обратилась в поликлинику по месту жительства, где была выполнена обзорная рентгенография костей таза. Обнаружены: обширный деструктивный процесс обоих суставных поверхностей правого тазобедренного сустава, краниальное смещение правой бедренной кости. Заподозрена специфическая этиология процесса,



а



б



в



г

Рисунок. Данные лучевого обследования пациентки С., 43 лет, подвергшейся лечению с применением этапной радикальной санирующей операции, включавшей установку цементного спейсера: а, б — компьютерная томограмма тазобедренных суставов при поступлении в клинику, картина активного, прогрессирующего правостороннего туберкулезного коксита; в — рентгенограмма сустава на 2-е сутки после санирующей операции; выполнена некрэктомия суставных поверхностей, удалены костные секвестры, установлен цементный армированный спейсер; г — рентгенограмма сустава на следующие сутки после операции эндопротезирования тазобедренного сустава.

Спейсер удален, установлен тотальный эндопротез сустава

пациентка направлена в противотуберкулезный диспансер по месту жительства. После заочной консультации в СПб НИИФ рекомендована госпитализация для углубленного обследования и проведения хирургического лечения. При поступлении в клинику выполнена мультиспиральная компьютерная томография тазобедренных суставов и костей таза, при которой выявлены: дефект костной ткани вертлужной впадины, классифицируемый по W.G. Paprosky как тип 3a, обширный деструктивный процесс головки правой бедренной кости, проксимальное смещение правой бедренной кости, регистрируемое по классификации G. Hartofilakidis как тип II, костные секвестры в полости правого тазобедренного сустава.

25.05.2018 выполнено оперативное вмешательство в объеме: некрсеквестрэктомия, моделирующая резекция костей правого тазобедренного сустава, установка артикулирующего спейсера, замещающего головку бедренной кости, выполненного *ex tempore* из костного цемента, импрегнированного 1 г гентамицина, армированного титановым стержнем, с фиксацией в проксимальном отделе бедренной кости. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Культуральным методом при исследовании операционного материала выявлен рост микобактерии туберкулеза, определена ее чувствительность (чувствительна ко всем противотуберкулезным препаратам основного и резервного рядов). Гистологическое исследование операционного материала выявило: гранулематозно-некротическое воспаление с гигантскими многоядерными клетками Пирогова–Лангханса. Больная выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить курс противотуберкулезного лечения.

Поступила повторно в клинику через 6,5 мес после санирующей операции. Отмечает значительное уменьшение болевого синдрома (2 балла по шкале ВАШ, до операции данный показатель составлял 8 бал-

лов). Выполнены клинико-лучевое, инструментальное и лабораторное обследования. Количество лейкоцитов, СОЭ, СРБ, фибриноген — в пределах нормы. На обзорной рентгенограмме костей таза признаков продолжающихся деструктивных изменений в костях, образующих правый тазобедренный сустав, не выявлено. Бактериологическое исследование биоптата не обнаружило роста микроорганизмов. При ПЦР-исследовании биоптата ДНК микобактерии туберкулеза не найдено. При гистологическом исследовании морфологических признаков воспаления не выявлено. 17.12.2018 проведена операция: удаление спейсера, тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Послеоперационный период протекал без осложнений. На контрольной рентгенограмме на следующие сутки после операции положение и взаиморасположение компонентов эндопротеза правильное. Проксимальное смещение бедренной кости устранено. Длина конечности восстановлена. Движения в правом тазобедренном суставе в полном объеме. Данные лучевого обследования пациентки представлены на рисунке.

Заключение

Таким образом, применение индивидуально изготавливаемых цементных спейсеров с антибиотиками в процессе этапного хирургического лечения прогрессирующего туберкулезного коксита 3 стадии с выраженными костными дефектами и пространственными нарушениями костей, образующих тазобедренный сустав, позволяет: уменьшить интенсивность болей в области пораженного сустава и частоту обострений воспалительного процесса, в подавляющем числе наблюдений устранить имеющиеся пространственные нарушения костей, образующих сустав, и увеличить его функциональную состоятельность и тем самым облегчить выполнение последующей операции его тотального эндопротезирования.

Список литературы

1. Гарбуз А.Е., Сердобинцев М.С., Гусева В.Н. Современная восстановительная хирургия туберкулеза позвоночника и суставов. Проблемы туберкулеза 2002; (4): 27. [Garbuz A.E., Serdobintsev M.S., Guseva V.N. Sovremennaya vosstanovitel'naya khirurgiya tuberkuleza pozvonochnika i sustavov. Problemy tuberkuleza 2002; (4): 27 (In Russ.).]
2. Сердобинцев М.С., Бердес А.И., Бурлаков С.В., Вишневецкий А.А., Ирисова Н.Р., Кафтырев А.С., Корнилова З.Х., Мушкин А.Ю., Павлова М.В., Перецманас Е.О., Трушина О.А., Хащин Д.Л. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза костей и суставов у взрослых. Медицинский альянс 2014; (4): 52–62 [Serdobintsev M.S., Berdes A.I., Burlakov S.V., Vishnevskii A.A., Irisova N.R., Kaftyrev A.S., Kornilova Z.Kh., Mushkin A.Yu., Pavlova M.V., Peretsmanas E.O., Trushina O.A., Khashchin D.L. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza kostei i sustavov u vzroslykh. Meditsinskii al'yans 2014; (4): 52–62 (In Russ.).]
3. Гарбуз А.Е., Мушкин А.Ю., Баринов В.С., Ягафарова Р.К., Гусева В.Н., Коваленко К.Н., Наконечный Г.Д., Олейник А.Н., Олейник В.В., Сердобинцев М.С., Советова Н.А., Семеновский А.В., Хокканен В.М., Беллендир Э.Н., Песчанская И.Н., Ариэль Б.М. Клиническая классификация внелегочного туберкулеза. Проблемы туберкулеза 2005; (5): 52. [Garbuz A.E., Mushkin A.Yu., Barinov V.S., Yagafarova R.K., Guseva V.N., Kovalenko K.N., Nakonechnyi G.D., Oleinik A.N., Oleinik V.V., Serdobintsev M.S., Sovetova N.A., Semenovskii A.V., Khokkanen V.M., Bellendir E.N., Peschanskaya I.N., Ariel' B.M. Klinicheskaya klassifikatsiya vnelegochnogo tuberkuleza. Problemy tuberkuleza 2005; (5): 52. (In Russ.).]

4. Сердобинцев М.С., Бердес А.И., Советова Н.А., Бабков Б.Д., Черкасов А.Ю. Эффективность тотального эндопротезирования тазобедренного сустава в хирургическом лечении туберкулезного коксита. Медицинский альянс 2018; (3): 170–172. [Serdobintsev M.S., Berdes A.I., Sovetova N.A., Babkov B.D., Cherkasov A.Yu. Effektivnost' total'nogo endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava v khirurgicheskom lechenii tuberkuleznogo koksita. Meditsinskii al'yans 2018; (3): 170–172 (In Russ.)].
5. 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): 31–36. [Serdobintsev M.S., Kaftyrev A.S., Berdes A.I., Lutskaia O.L. Plastika defektov kosti osteozameshchayushchimi materialami v khirurgii tuberkuleznogo koksita (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). Meditsinskii al'yans 2014; (1): 31–36 (In Russ.)].
6. Кафтырев А.С., Сердобинцев М.С., Линник С.А., Марковиченко Р.В. Биоситалл в хирургии туберкулеза костей и суставов. Травматология и ортопедия России 2010; (1): 28–32. [Kaftyrev A.S., Serdobintsev M.S., Linnik S.A., Markovichenko R.V. Biositall v khirurgii tuberkuleza kostei i sustavov. Travmatologiya i ortopediya Rossii 2010; (1): 28–32 (In Russ.)].
7. Дзюба Г.Г., Резник Л.Б., Ерофеев С.А., Павлинов Г.Б. Экспериментальное обоснование формообразовательной и санитизирующей функции цементных спейсеров в лечении периэндопротезного остеомиелита области тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 2012; (4): 10–14. [Dzyuba G.G., Reznik L.B., Erofeev S.A., Pavlinov G.B. Eksperimental'noe obosnovanie formoobrazovatel'noi i saniruyushchei funktsii tsementnykh speiserov v lechenii periendoproteznogo osteomielita oblasti tazobedrennogo sustava. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova 2012; (4): 10–14 (In Russ.)].
8. Paprosky W.G., Perona P.G., Lawrence J.M. Acetabular defect classification and surgical reconstruction in revision arthroplasty. A 6-year follow-up evaluation. Arthroplasty 1994; (9): 33–44.
9. Hartofilakidis G., Stamos K., Ioannidis T.T. Low friction arthroplasty for old untreated congenital dislocation of the hip. Bone and joint surgery 1988; (70-B): 182–186.
10. Сердобинцев М.С., Бердес А.И., Кафтырев А.С., Титаренко О.Т. Способ этапного хирургического лечения прогрессирующего туберкулеза тазобедренного сустава. Патент на изобретение RUS 2463979 27.11.2009. [Serdobintsev M.S., Berdes A.I., Kaftyrev A.S., Titarenko O.T. Sposob etapnogo khirurgicheskogo lecheniya progressiruyushchego tuberkuleza tazobedrennogo sustava. Patent na izobretenie RUS 2463979 27.11.2009 (In Russ.)].
11. Титаренко О.Т., Сердобинцев М.С., Дьякова М.Е., Эсмедляева Д.С., Перова Т.Л., Бердес А.И. Способ диагностики активности туберкулезного артрита. Патент на изобретение RUS 2424520 06.05.2009. [Titarenko O.T., Serdobintsev M.S., D'yakova M.E., Esmedlyaeva D.S., Perova T.L., Berdes A.I. Sposob diagnostiki aktivnosti tuberkuleznogo artrita. Patent na izobretenie RUS 2424520 06.05.2009 (In Russ.)].
12. Fries J.F., Spitz P.W., Young D.Y. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability pain scale. The journal of rheumatology 1982; (9): 789–793.
13. Harris W.H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end result study using a new method of result evaluation. Bone and joint surgery 1969; (51): 737–755.

Поступила в редакцию 10.08.2019 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; ORCID ID 0000-0002-4066-1087;

Бердес Алексей Игоревич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением туберкулезным для лечения больных костно-суставным туберкулезом № 5 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: berdesa@yandex.ru; ORCID ID 0000-0003-2257-274X;

Черкасов Артур Юрьевич — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: Arthur_cherkasov@mail.ru; ORCID ID 0000-0002-6478-7645.

Наумов Денис Георгиевич — младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: dnis94@yandex.ru; ORCID 0000-0002-9892-6260;

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; e-mail: eg.sokolovich@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-4794-0588;

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; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

Алгоритмы диагностики непереносимости стоматологических конструкционных материалов

Е.С. Михайлова

Санкт-Петербургский государственный университет

Algorithms for diagnosis of intolerance to dental construction materials

E. Mikhailova

St. Petersburg State University

© Е.С. Михайлова, 2019 г.

Резюме

Распространенность аллергических реакций среди пациентов, обратившихся в клинику ортопедической стоматологии, достигает 7% на акрилаты, 18,8% — на сплавы металлов, гальваноз составляет 14,6%, токсико-химический стоматит — 8,9%. Актуальность проблемы определяется сложностями диагностики и дифференциальной диагностики непереносимости стоматологических конструкционных материалов. **Цель исследования:** обоснование дифференциально-диагностических подходов при оценке явлений непереносимости стоматологических конструкционных материалов и сходных клинических состояний, создание алгоритмов диагностики пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов. **Материалы и методы.** Проведено обследование 1524 пациентов с предварительным диагнозом «непереносимость стоматологических конструкционных материалов» (основная группа). В контрольную группу вошли 206 человек с ортопедическими конструкциями в полости рта без жалоб и явлений непереносимости. Использованы основные и дополнительные методы исследования, включая экспозиционные и провокационные пробы, эпикутанные и внутриротовые эпимукозные аллергологические тесты, измерение импеданса и величины гальванического тока, иммуноаллергологическое обследование пациентов. **Результаты исследования.** Анализ клинико-anamnestических данных, а также

разработка новых приборов и методов диагностики непереносимости стоматологических конструкционных материалов позволили расширить и уточнить ряд показателей и данных для осуществления и упрощения дифференциальной диагностики непереносимости стоматологических материалов и всех прочих сходных клинических состояний. Предложенные алгоритмы диагностики непереносимости стоматологических конструкционных материалов аллергической природы, токсико-химического стоматита, гальваноза, сочетания нескольких видов непереносимости стоматологических конструкционных материалов упорядочивают и упрощают трактовку результатов основных и дополнительных методов исследования. Анализ субъективных и объективных характерных проявлений в каждом конкретном клиническом случае позволяет провести точную диагностику, установить этиопатогенетические звенья возникновения заболевания и назначить адекватное лечение. Внутриротовой эпимукозный аллергологический тест позволяет с большой точностью прогнозировать реакцию организма на стоматологический материал по сравнению с эпикутанным аллергологическим тестом. Применение лабораторных методов исследования непереносимости стоматологических конструкционных материалов носит вспомогательный характер, а полученные результаты должны интерпретироваться только в совокупности с данными клинического обследования пациентов.

Ключевые слова: стоматологические конструкционные материалы, сплавы металлов, акриловые пластмассы, гиперчувствительность, непереносимость стоматологических конструкционных материалов, гальваноз, синдром жжения полости рта, токсико-химический стоматит

Summary

The prevalence of allergic reactions among patients visiting an orthopedic dentistry clinic reaches 7% for acrylates, 18, 8% for metal alloys, galvanosis — 14,6% and toxico-chemical stomatitis — 8,9%. The urgency of the problem is determined by the difficulties of diagnosis and differential diagnosis of intolerance to dental construction materials. The purpose of the study: substantiation of differential diagnostic approaches in assessing the phenomena of intolerance to dental construction materials and similar clinical conditions, the creation of algorithms for the diagnosis of patients with intolerance to dental construction materials. **Materials and methods.** A total of 1524 patients with a preliminary diagnosis of intolerance to dental construction materials (main group) were examined. The control group consisted of 206 people with dental prosthesis in the oral cavity without complaints and intolerance phenomena. The main and additional research methods were used, including exposure and provocation tests, epicutaneous and intraoral epimucous allergological tests, measurement of impedance and galvanic current, immuno-allergological ex-

amination of patients. **Results.** The analysis of clinical and medical history data, as well as the development of new devices and methods for diagnosing intolerance to dental construction materials, allowed us to expand and clarify a number of indicators and data for the implementation and simplification of differential diagnosis of intolerance to dental construction materials and all other similar clinical conditions. The proposed algorithms for diagnosing intolerance to dental construction materials of an allergic nature, toxic-chemical stomatitis, galvanosis, a combination of several types of intolerance to dental construction materials streamline and simplify the interpretation of the results of basic and additional research methods. An analysis of subjective and objective characteristic manifestations in each specific clinical case allows for accurate diagnosis, to establish the etiopathogenetic links of the onset of the disease and to prescribe adequate treatment. An intraoral epimucous allergological test allows one to predict with great accuracy the body's response to dental material compared to an epicutaneous allergological test. Laboratory methods for the study of intolerance to dental construction materials are auxiliary, and the results should be interpreted only in conjunction with the data of the clinical examination of patients.

Keywords: dental construction materials, dental metal alloys, acrylic plastics, hypersensitivity, intolerance to dental construction materials, galvanosis, burning mouth syndrome, toxic-chemical stomatitis

Введение

В различных регионах России распространенность аллергических заболеваний составляет 15–35%, причем в крупных промышленных городах, экологически неблагоприятных районах уровень аллергических заболеваний достигает 30–60% [1]. Этому способствуют экзогенные факторы, запускающие механизмы гиперчувствительности у генетически предрасположенных к аллергии людей, в том числе экологические (загрязнение окружающей среды), медикаментозные (частое и зачастую необоснованное применение значительного количества фармакологических препаратов), психологические (увеличение стрессовых нагрузок), эпидемиологические (рост количества инфекционных и других заболеваний различных органов и систем организма). Частота аллергических реакций на акрилаты составляет 2–3%, на металлы и соли металлов — 13,6–69,8% [2].

Диагностика непереносимости акриловых пластмасс и сплавов металлов в клинике ортопедической стоматологии основывается на сборе анамнеза сто-

матологических заболеваний, учете предрасполагающих факторов и оценке симптомов непереносимости стоматологических конструкционных материалов (НСКМ), вследствие чего отсутствует единая логическая схема обследования пациента. Существует мнение, что методы исследования, используемые для решения рассматриваемой проблемы, имеют разную значимость, информативность и значительную индивидуальную вариативность [3–6].

Для диагностики непереносимости несъемных и съемных протезов широкое применение нашли экспозиционная и провокационная пробы, аллергологические пробы (эпикутантные аппликационные и скарификационные пробы, прик-тест), измерение гальванических микротоков в полости рта, иммунологические методы исследования [7–14].

В клинических рекомендациях представлен алгоритм обследования пациента с частичной и полной адентией, потерей зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита, включающий уточнение аллергологического анамнеза, наличия сопутствующей соматической патологии.

В случае, если у пациента отягощен аллергологический анамнез, в том числе присутствует аллергия на стоматологические конструкционные материалы (СКМ), рекомендовано проводить эпикутанные аллергологические тесты (ЭАТ) и при выявлении аллергии использовать наиболее «инертные/гипоаллергенные» СКМ. Однако в клинических рекомендациях не указан алгоритм диагностики у пациентов с НСКМ аллергической природы, токсико-химическим стоматитом, гальванозом. Данный факт создает сложности для врачей стоматологов-ортопедов, врачей-стоматологов общей практики и других специальностей при обследовании пациентов с НСКМ. В связи с указанными обстоятельствами разработка алгоритмов диагностики НСКМ является актуальной задачей, которая позволит на законодательном уровне, юридически верно и обоснованно проводить все необходимые лечебно-диагностические мероприятия у пациентов с НСКМ.

Цель исследования

Обоснование дифференциально-диагностических подходов при оценке явлений непереносимости стоматологических конструкционных материалов и сходных клинических состояний, создание алгоритмов диагностики пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 1524 пациентов (1375 женщин и 149 мужчин), направленных из различных стоматологических учреждений г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области с предварительным диагнозом «непереносимость стоматологических конструкционных материалов» (основная группа). Всем пациентам планировалось или уже было ранее осуществлено ортопедическое лечение с целью замещения дефектов зубных рядов протезными конструкциями. В контрольную группу вошли 206 человек с ортопедическими конструкциями в полости рта без жалоб и явлений НСКМ. Возраст всех обследованных лиц составил от 26

до 82 лет. Возрастные группы пациентов сформированы согласно классификации ВОЗ (таблица).

Использованы основные и дополнительные методы исследования. Обследование пациентов контрольной и основной групп включало тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания, клиническое обследование с оценкой стоматологического и соматического статусов. На основе информации, полученной при специальном опросе пациента, изучении состояния слизистой оболочки рта (СОР), твердых тканей зубов и пародонта, височно-нижнечелюстных суставов, состояния ортопедических конструкций, индексов гигиены и пародонтальных индексов создавалось представление о состоянии органов и тканей полости рта у каждого обследованного.

Использованы экспозиционная и провокационная пробы, эпикутанные аллергологические тесты (ЭАТ), внутриротовые эпимукозные аллергологические тесты (ВЭАТ) с оценкой микроциркуляции в области слизистой оболочки щек методами компьютерной биомикроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии. Всем пациентам при наличии в полости рта зубных протезов из сплавов металлов было проведено измерение импеданса с помощью прибора ПИИ и величины гальванического тока с помощью стандартного и общепринятого в стоматологической практике амперметра. Особенность прибора для измерения гальванотоков в полости рта (ПИИ) — изменяемая полярность протекания электрического тока, источником которого является прибор. Конструктивные особенности прибора позволяют устранить влияние собственной ЭДС измеряемого объекта на результат измерения. В предлагаемом устройстве наиболее значимым является существенное снижение искажений, вносимых измерительной схемой в исследуемую гальваническую систему.

Проведено иммуноаллергологическое обследование 142 пациентов основной группы в возрасте $48,8 \pm 2,44$ лет: 93 пациентов с клиническими признаками НСКМ аллергической природы, развившейся после замещения дефектов зубных рядов съемными и

Таблица

Распределение пациентов по полу и возрасту

Группа	Пол	Количество пациентов в возрастных группах				Всего пациентов
		от 18 до 44 лет	от 45 до 59 лет	от 60 до 74 лет	75 лет и старше	
Контрольная	Ж	26 (12,62%)	30 (14,56%)	31 (15,05%)	31 (15,05%)	118 (57,28%)
	М	20 (9,71%)	21 (10,19%)	22 (10,68%)	25 (12,14%)	88 (42,72%)
	Всего	46 (22,33%)	51 (24,75%)	53 (25,73%)	56 (27,19%)	206 (100,0%)
Основная	Ж	71 (4,66%)	354 (23,23%)	474 (31,1%)	476 (31,23%)	1375 (90,22%)
	М	15 (0,98%)	40 (2,62%)	44 (2,89%)	50 (3,29%)	149 (9,78%)
	Всего	86 (5,64%)	394 (25,85%)	518 (33,99%)	526 (34,52%)	1524 (100,0%)

несъемными ортопедическими конструкциями и/или установленным фактом аллергии на СКМ в анамнезе, что в обеих ситуациях подтверждено результатами ЭАТ и/или ВЭАТ; 16 пациентов с токсико-химическим стоматитом; 18 пациентов с гальванозом; 15 пациентов с сочетанием нескольких видов НСКМ. Следует отметить, что у обследуемых пациентов признаки воспаления в тканях пародонта отсутствовали.

Уровень IgE в сыворотке крови определяли ИФА с использованием коммерческих наборов МКАТ производства ООО «Полигност». Уровни специфических IgG- и IgE-антител к металлам (золоту, кобальту, хрому, никелю, меди, палладию, платине) и акрилу в сыворотке крови определяли твердофазным ИФА с использованием коммерческих тест-систем DoctorFoocke (Германия).

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием программ Microsoft Excel XP, Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Проведенное нами исследование позволило значительно уменьшить количество пациентов с первичным диагнозом НСКМ. Причиной возникновения НСКМ, которая выявлена только у 36,2% пациентов, было негативное воздействие СКМ на СОР аллергической, токсико-химической, электрогальванической природы (рис. 1). Возможно также сочетание нескольких видов воздействий СКМ на ткани и органы полости рта, а также организм в целом.

Поскольку все пациенты указывали на появление или усиление субъективных и объективных проявлений в полости рта и организме в целом после

протезирования на фоне использования съемных и несъемных ортопедических конструкций, для характеристики значительной по объему группы больных без признаков НСКМ нами был введен термин «непереносимость протезных конструкций» (НПК). Причиной возникновения НПК являлись:

- ошибки при изготовлении протезных конструкций, повлекшие за собой снижение высоты прикуса, механическую травму с появлением видимых патологических изменений СОР и без них (синдром Костена, травмирование волокон II и III ветви тройничного нерва и пр.);
- низкий уровень гигиены полости рта, в том числе плохой уход за протезными конструкциями с развитием кандидозного стоматита;
- наличие фоновой соматической патологии, коморбидные состояния;
- заболевания СОР;
- психологические факторы;
- сочетание нескольких перечисленных факторов.

Группа стоматологических больных с клиническими проявлениями непереносимости очень неоднородна по жалобам, стоматологическому и соматическому статусу, результатам дополнительных методов диагностики. Объединяющее звено у данных пациентов — причинно-следственная связь между протезированием и появлением симптомов непереносимости.

Фоновыми для развития НСКМ и НПК являются патологические состояния стоматологической и нестоматологической сферы. В связи с данным фактом можно выделить группы риска по возникновению НСКМ и НПК.

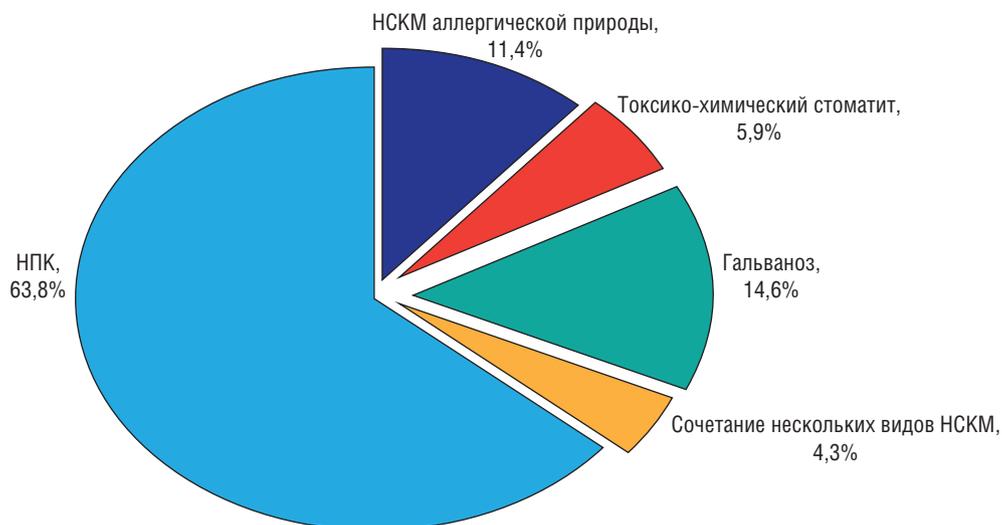


Рис. 1. Процентное соотношение основных видов непереносимости: НСКМ — непереносимость стоматологических конструкционных материалов; НПК — непереносимость протезных конструкций

В соответствии с полученными нами данными к группе риска по возникновению НСКМ следует относить:

- пациентов с общесоматической патологией (желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата), коморбидными состояниями; для пациентов с НСКМ аллергической природы характерна высокая частота встречаемости аллергических и гинекологических заболеваний;
- пациентов с наличием в анамнезе проявлений НСКМ;
- пациентов с заболеваниями СОР;
- пациентов с аллергическими реакциями и иными заболеваниями, связанными с нарушениями иммунитета (в частности, бронхиальная астма);
- пациентов с ощущениями дискомфорта при контакте с различными материалами (пластмассами и сплавами металлов) на производстве и в быту.

К группе риска по возникновению НПК следует относить:

- пациентов с общесоматической патологией (желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосуди-

стой системы, опорно-двигательного аппарата, нервной системы), коморбидными состояниями;

- пациентов с заболеваниями СОР, в том числе с синдромом жжения полости рта, кандидозом и пр.;
- пациентов со съёмными и/или несъёмными ортопедическими конструкциями, которые не соответствуют критериям, указанным в клинических рекомендациях, утвержденным Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30.09.2016.

Предложенные нами алгоритмы проведения диагностических мероприятий у пациентов с жалобами местного и общего характера, возникшими и/или усилившимися после протезирования, представлены на рис. 2.

Основная масса пациентов с НСКМ аллергической природы считают себя больными уже через неделю после введения протезной конструкции в полость рта (36,8%). Большая часть больных с токсико-химическим стоматитом и с сочетанием нескольких видов

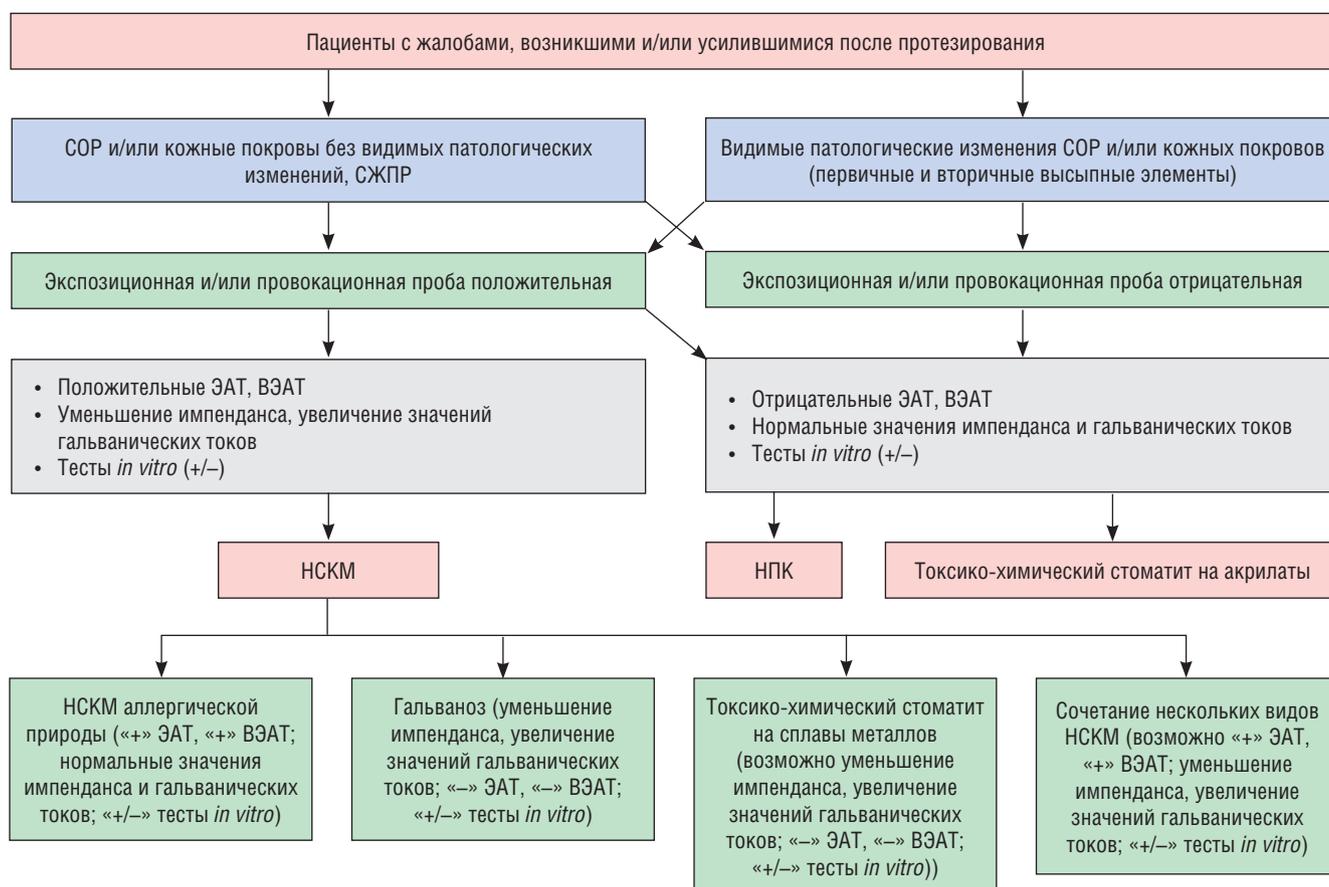


Рис. 2. Алгоритмы проведения диагностики у пациентов с жалобами, возникшими и/или усилившимися после протезирования: НСКМ — непереносимость стоматологических конструкционных материалов; НПК — непереносимость протезных конструкций; ЭАТ — эпикутанный аллергологический тест; ВЭАТ — внутриротовой эпимукозный аллергологический тест; СОР — слизистая оболочка рта; СЖПР — синдром жжения полости рта

НСКМ отмечала появление симптомов непереносимости в сроки от 2 до 24 ч после введения протеза. Все больные с НСКМ аллергической природы, токсико-химическим стоматитом и сочетанием нескольких видов непереносимости указывали на появление симптомов сразу же после протезирования, что заставляло их в кратчайшие сроки отказаться от использования протезной конструкции и обратиться к врачу-стоматологу.

У пациентов с гальванозом появление клинической картины, как правило, отсрочено от момента наложения протезов, причем этот период может быть достаточно длительным. Жалобы больных являются не прямым результатом гальванического процесса, а реакцией на него, которая возникает вследствие изменения чувствительности организма к гальваническому току. Гальванический ток возникает сразу же после введения в полость рта сплавов, обладающих различной электрохимической активностью. В то же время клиническая картина гальваноза возникает позднее, что говорит о реактивном характере этого патологического состояния.

Больные с НПК в 52,3% случаев отмечали появление неприятных ощущений в полости рта до протезирования. Следует также отметить, что пациенты с НПК часто указывали на усиление симптомов (жжения полости рта) после протезирования. Это обстоятельство послужило поводом для этих больных усомниться в качестве протеза и обратиться к врачу-стоматологу. У 47,7% обследованных с НПК жалобы на боли или жжение тканей протезного ложа возникли в сроки от 7 сут до 6 мес после протезирования.

Основной, часто единственной жалобой пациентов с НСКМ в 98% случаев и больных с НПК в 84,2% случаев является жжение СОР: кончика, боковой поверхности, спинки или всей поверхности языка, твердого нёба, щек, губ (рис. 3).

У больных с НПК жжение было локальным и, как правило, ограничивалось слизистой оболочкой языка и нёба в месте контакта с базами съемных протезов. Чаще всего (51% больных) ощущение жжения СОР было непостоянным и исчезало или уменьшалось во время приема пищи (82,2% больных). В 57,9% случаев парестетические ощущения у больных с НПК возникли

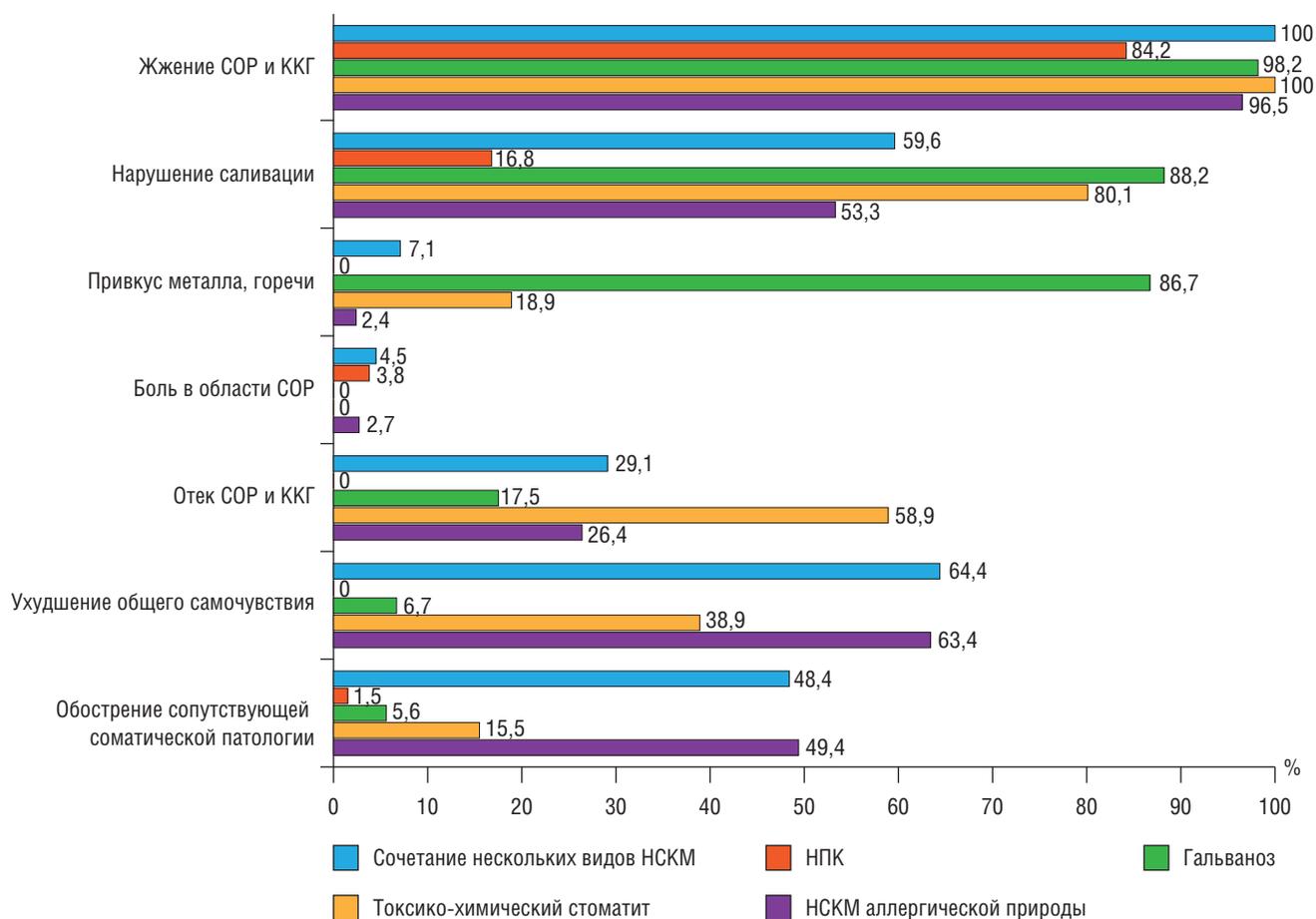


Рис. 3. Жалобы пациентов с НСКМ и НПК: НСКМ — непереносимость стоматологических конструкционных материалов; НПК — непереносимость протезных конструкций; СОР — слизистая оболочка рта; ККГ — красная кайма губ

до протезирования, в 38,1% случаев — усилились после протезирования. У 71,6% пациентов жжение СОР сохранилось или уменьшилось после удаления протезных конструкций из полости рта.

У пациентов с НСКМ в большем проценте случаев ощущение жжения СОР было постоянным (60,5%), уменьшалось или исчезало во время приема пищи (68,5%). Довольно часто жжение возникало только в месте контакта СОР с протезной конструкцией (66,5%). Характерным признаком для НСКМ являлось возникновение жжения СОР только после протезирования. В 55,1% случаев после удаления съемных и несъемных ортопедических конструкций, являющихся причиной возникновения симптомов НСКМ, из полости рта на фоне отсутствия видимых клинических изменений СОР сохранялись парестетические ощущения жжения. Таким образом, протезирование для этих больных являлось провоцирующим фактором, способствовавшим развитию синдрома жжения полости рта (СЖПР).

Выявлена средняя прямая корреляция между продолжительностью ношения ортопедической конструкции при НСКМ и сроками исчезновения парестетических ощущений в полости рта после удаления протезов из полости рта ($r=0,688$; $p<0,01$), т.е. увеличение сроков пребывания в полости рта протеза, являющегося причиной появления симптомов НСКМ, приводит к более длительному сохранению жжения СОР.

Пациенты основной группы (31,4%) предъявляли жалобы на нарушение слювации, причем чаще всего — на сухость СОР. Однако при объективном осмотре только у 9,3% обследованных основной группы выявлена сухость СОР. В остальных случаях, по всей видимости, имели место парестетические жалобы на ощущение сухости без внешних ее клинических проявлений. Нарушение вкусовых ощущений, появление привкуса металла, горечи или кислоты было характерно для больных с гальванозом, что указывает на интенсивно протекающие электрохимические процессы между сплавами металлов в полости рта. Можно предположить, что продукты коррозии в полости рта являются причиной изменения вкусовых ощущений, на что жалуется половина обследованных лиц. Боль в области СОР отмечали только 0,9% больных с НСКМ и 3,8% обследованных с НПК. Жалобы на отек СОР предъявляли только 32,6% больных с НСКМ. Жалобы общего характера на ухудшение самочувствия и обострение сопутствующей соматической патологии характерны для больных с НСКМ.

В 50,5% наблюдений у пациентов с НСКМ и в 92,3% случаев у больных с НПК СОР была без видимых патологических изменений. У пациентов с НПК болевые ощущения под базисами или по границам съемных протезов сочетались с небольшими участками воспаления тканей протезного ложа (5,7% пациентов) и

эрозивированием СОР (1,2% пациентов) в области переходных складок. Следует отметить, что коррекция границ частичных или полных съемных протезов, перебазировка приводили к исчезновению катарального воспаления и эрозий в области СОР.

При НСКМ у пациентов в 33,9% случаев отмечен отек СОР, в 36,6% — катаральное воспаление СОР, в 25,5% выявлены петехиальные кровоизлияния, в 11,4% — лихеноидные изменения СОР. Клинические проявления НСКМ и НПК представлены на рис. 4.

Именно скудностью объективных клинических проявлений объясняются сложности, возникающие при проведении дифференциальной диагностики сходных клинических ситуаций, проявляющихся жжением СОР, что приводит к гипердиагностике НСКМ. Кроме того, отсутствие специфических проявлений НСКМ создает сложности в дифференциальной диагностике этого симптомокомплекса от всех прочих сходных клинических состояний и приводит к большому проценту ошибок при постановке диагноза.

Состояние ортопедических конструкций на момент осмотра сильно варьировало. У пациентов с НСКМ аллергической природы в 72,4% случаев внешний осмотр протезных конструкций не выявил никаких замечаний по планированию ортопедического лечения и изготовлению протезов. Отказ от ношения этих протезных конструкций был продиктован возникновением симптомов непереносимости после протезирования. В 82,2% случаев внешний осмотр протезов у больных с токсико-химическим стоматитом заставил усомниться в соблюдении технологических этапов их изготовления, хотя пациенты могли отмечать удобство при использовании этих ортопедических конструкций (46,7% случаев). У пациентов с гальванозом в 32,3% случаев визуализировались признаки активного электрохимического процесса в полости рта. При сочетании нескольких видов НСКМ в 67,7% случаев были отмечены признаки нарушения технологии изготовления протезов, коррозии сплавов.

У пациентов с НПК в 36,6% случаев были выявлены ошибки при составлении плана протезирования и 61,3% — при изготовлении протеза. Установлено, что большинство пациентов с НПК (73,3%) были не удовлетворены состоянием полости рта, протезных конструкций и, как результат, отказывались пользоваться данными протезными конструкциями. Анализ корреляционных зависимостей показал наличие средней силы достоверной положительной связи между качеством протеза и вероятностью возникновения НПК у лиц старших возрастных групп ($r=0,594$, $p<0,05$).

Таким образом, оценка результатов протезирования, учитывающая виды используемых ортопедических конструкций, адекватность результатов протезирования на момент осмотра, длительность

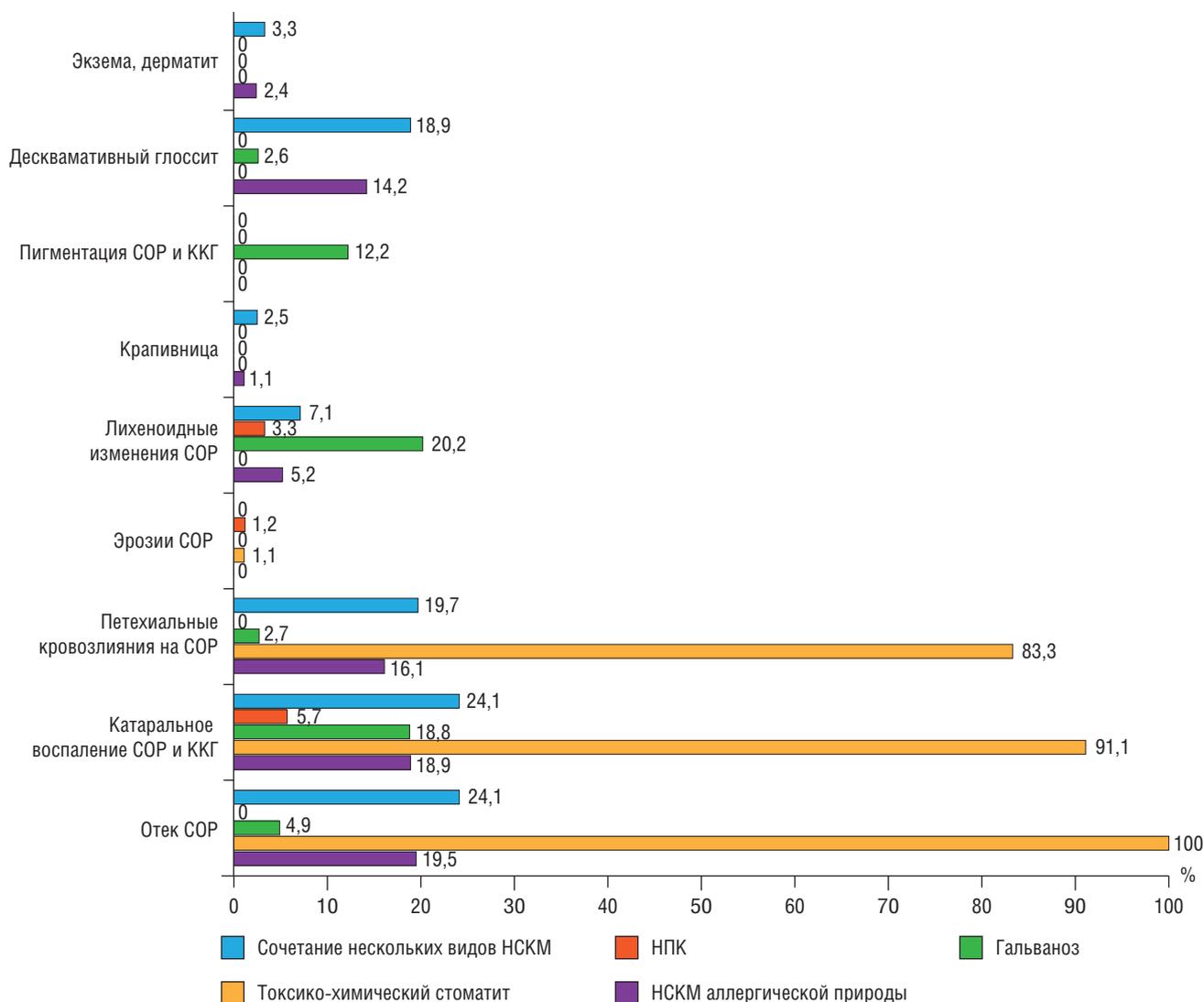


Рис. 4. Клинические проявления НСКМ и НПК: НСКМ — непереносимость стоматологических конструкционных материалов; НПК — непереносимость протезных конструкций; СОР — слизистая оболочка рта; ККГ — красная кайма губ

использования имеющихся протезов, их состояние в большинстве случаев свидетельствуют о несоблюдении клинических рекомендаций по изготовлению протезной конструкции у больных с НПК.

В клинике ортопедической стоматологии часто применяются экспозиционная и провокационная пробы. Экспозиционная проба проводится следующим образом: съемную или несъемную ортопедическую конструкцию удаляют из полости рта на срок от 3 до 5 дней. Экспозиционная проба положительна, если все симптомы непереносимости исчезают после удаления протеза из полости рта. Провокационная проба заключается в оценке ответной реакции тканей и органов полости рта и организма в целом на введение протеза в полость рта. Провокационная проба положительна, если симптомы непереносимости появляются после введения ортопедической конструкции в полость рта.

Проба с экспозицией при непереносимости акриловых протезов положительна в 81,8% случаев по данным Л.Д. Гожая (1988) и в 94% случаев — по данным С.Е. Жолудева (1990). С позиции диагностики НСКМ как экспозиционная, так и провокационная проба эффективны только в случае функциональной полноценности съемной и/или несъемной ортопедической конструкции.

Следует уточнить, что в предложенных нами алгоритмах под положительными экспозиционными и провокационными пробами мы имели в виду не только исчезновение/появление симптомов непереносимости, но и уменьшение интенсивности/увеличение интенсивности симптомов непереносимости. Это связано с наличием у ряда пациентов сопутствующей патологии, влияющей на симптоматику заболевания.

В 39,6% случаев ЭАТ были отрицательны. Из акриловых пластмасс самая высокая частота отри-

цательных ЭАТ выявлена при использовании базисной пластмассы «Триплекс» (57,1%) и пластмассовых зубов «Ивокрил» (62,5%), из сплавов металлов — золотого сплава 900 пробы (90,9%). Заслуживает внимания довольно высокий процент сомнительных результатов ЭАТ (от 9,1% до 50% в зависимости от тестируемых СКМ), что осложняет трактовку реакций организма больных при проведении эпикутанного тестирования.

Самый высокий процент положительных реакций при проведении ВЭАТ со СКМ выявлен при исследовании образцов нитрида титана (27,3%), никель-хромового сплава (24,4%), «Фторакса» (24,5%) (рис. 5).

Благодаря данным ВЭАТ количество человек с предварительным диагнозом НСКМ аллергической природы уменьшилось до 174 человек.

Только 32,4% обследованных больных с сомнительными или положительными результатами ЭАТ имели субъективные и/или объективные проявления НСКМ. Тогда как у 67,6% пациентов отсутствовали какие-либо клинические проявления НСКМ. Ретроспективный анализ результатов эпикутанного тестирования позволяет сделать вывод о том, что большая часть больных с положительными эпикутанными пробами с пластмассами и сплавами металлов пользуются зубными протезами, изготовленными из этих материалов, без каких-либо местных и общих патологических реакций.

С другой стороны, С.Е. Жолудев (1998) наблюдал отрицательные результаты кожных проб у 89,4% больных с симптомами непереносимости акрилатов. В нашем

исследовании 44,2% пациентов с отрицательными ЭАТ имели местные и/или общие проявления НСКМ.

Возможно, этот факт объясняется высокой вероятностью как ложноположительных, так и ложноотрицательных реакций при постановке ЭАТ. Кроме того, в нашей практике мы часто встречали разную трактовку результатов одной и той же эпикутанной пробы со СКМ разными врачами-аллергологами.

Сомнительные реакции на СКМ создают дополнительные сложности в трактовке результатов ЭАТ и требуют оценки соматического статуса больных с НСКМ. Сомнительные результаты кожного аллерготестирования могут быть обусловлены либо слабовыраженной аллергической реакцией, либо раздражением кожных покровов самой тестовой субстанцией.

Следовательно, ЭАТ несомненно имеют целый ряд недостатков в силу ограниченности их специфичности для диагностики НСКМ. С современных позиций иммунологии, наиболее вероятной причиной слабой диагностической значимости ЭАТ при НСКМ являются различия в реактивности кожно-ассоциированной и внутриэпителиальной иммунных систем.

Различия в оценке ЭАТ и ВЭАТ связаны с отсутствием в оценке эпимуккозных тестов уровня сомнительных реакций, существующими различиями в механизмах иммуногенеза кожных покровов и слизистых оболочек, использованием метода контактной биомикроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии, что позволяет точнее определить реакции организма на СКМ. Результаты ВЭАТ коррелировали

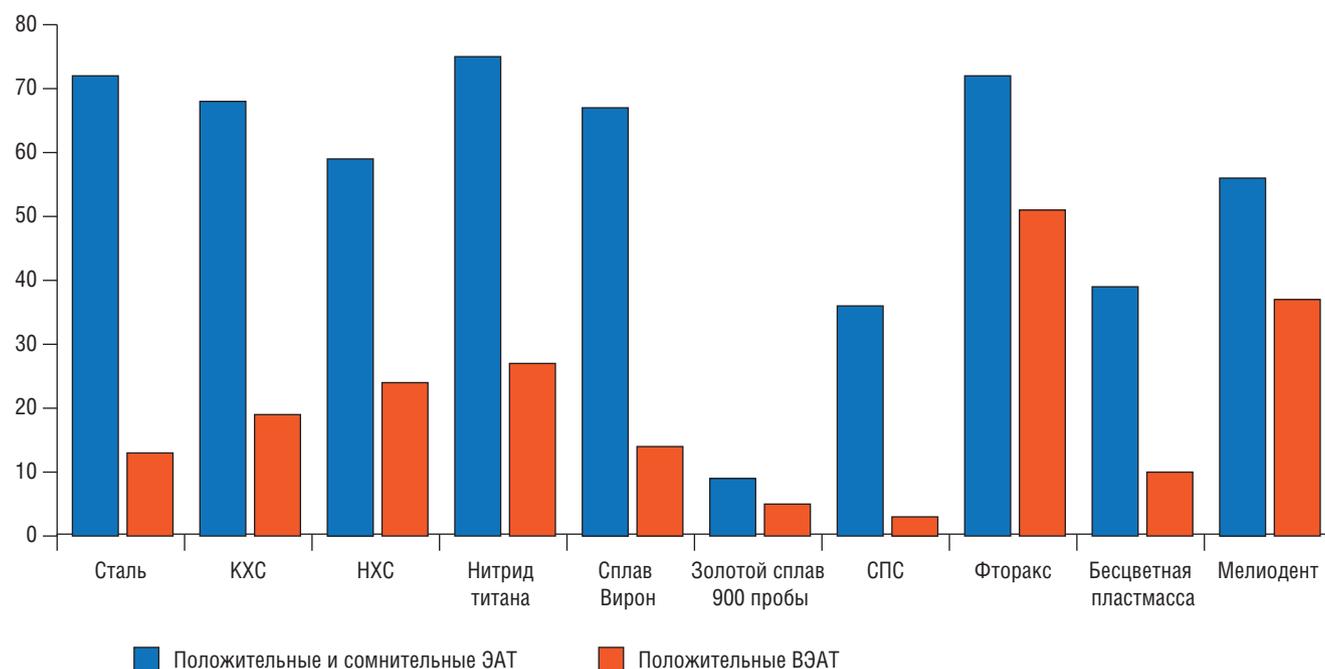


Рис. 5. Частота положительных/сомнительных и положительных ВЭАТ со сплавами металлов и акриловыми пластмассами: НХМ — никель-хромовый сплав; КХС — кобальтохромовый сплав; СПС — серебряно-палладиевый сплав

с клиническими проявлениями НСКМ местного ($r=0,782$; $p<0,05$) и общего характера ($r=0,621$; $p<0,05$).

Измерение гальванических токов в полости рта больных осуществляли при первичном обследовании, на этапах лечения и в отдаленные сроки. У пациентов с гальванозом отмечены самые низкие значения импеданса. Выявлена положительная средняя корреляция между выраженностью клинической картины гальваноза и уровнем импеданса в полости рта ($r=0,673$; $p<0,05$).

Уровень общего IgE у пациентов основной группы был в пределах нормы (25–100 МЕ/мл). Однако в 39,8% случаев у обследованных с аллергией на СКМ уровень общего IgE в сыворотке крови имел тенденцию к повышению, что может зависеть от изменения регуляторных механизмов синтеза этого класса антител.

Наибольшее число положительных тестов выявлено при исследовании сыворотки крови на наличие специфических IgE- и IgG-антител к ионам кобальта (2,57%), а наименьшее количество положительных тестов — к ионам палладия (0,27%) (рис. 6).

Из 93 обследованных пациентов с НСКМ аллергической природы IgE-антитела к ионам металлов и акрилу в сыворотке крови выявлены только у 16 человек (17,2%), IgG-антитела к ионам металлов и акрилу — у 23 человек (24,7%).

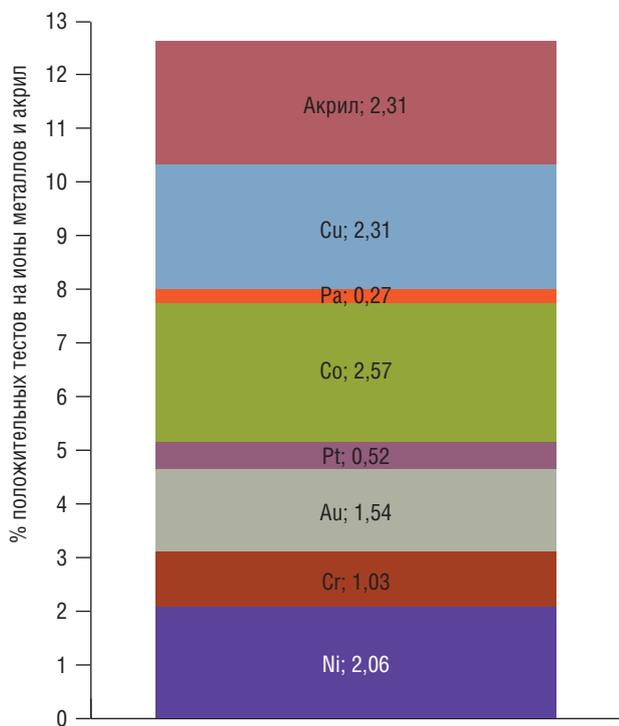


Рис. 6. Количество положительных тестов (наличие IgE- и IgG-антител к ионам металлов и акрилу в сыворотке крови) у пациентов с аллергией на СКМ (%): Cu — медь; Pa — палладий; Co — кобальт; Pt — платина; Au — золото; Cr — хром; Ni — никель

Число положительных тестов с острофазным ответом (IgE-антитела) на ионы никеля (11,8%), кобальта (15,1%), акрила (12,9%) превышает показатели на цитотоксичность (IgG-антитела) (рис. 7). Количество положительных тестов с выявленными специфическими IgG-антителами к ионам золота (8,6%) и меди (13,9%) превышает показатели острофазного ответа (IgE-антитела). Чаще всего в сыворотке крови выявляли IgE-антитела к акрилу и ионам никеля (острофазный ответ), IgG-антитела к ионам золота и меди (цитотоксический эффект).

IgG-антитела к ионам металлов и к акрилу в сыворотке крови чаще диагностировали у пациентов, уже имеющих в полости рта протезные конструкции, причем частота выявления IgG-антител к ионам металлов и к акрилу возрастает с увеличением сроков ношения протезных конструкций ($r=0,622$; $p<0,01$). IgE-антитела к ионам металлов и к акрилу чаще определялись у пациентов, ранее не контактировавших со сплавами металлов и акриловыми пластмассами, используемыми в клинике ортопедической стоматологии, но имеющихотягощенный аллергологический анамнез ($r=0,554$; $p<0,01$).

Анализ частоты выявления специфических IgE- и IgG-антител к ионам металлов и акрилу в сыворотке крови пациентов разных возрастных групп с аллергией на сплавы металлов представлен на рис. 8 и 9. У пациентов молодого возраста применяемые для протезирования сплавы металлов и акриловые пластмассы чаще всего вызывают аллергическую реакцию, опосредованную повышением уровня специфических IgE-антител в сыворотке крови. У пациентов среднего возраста с аллергией на сплавы металлов и акриловые пластмассы частота выявления IgE-антител к ионам металлов и акрилу снижается относительно показателей лиц молодого возраста. Частота выявления IgE-антител к ионам металлов и акрилу в сыворотке крови пациентов среднего возраста выше частоты обнаружения IgG-антител.

Частота выявления в сыворотке крови специфических IgG-антител к ионам металлов и акрилу достигает максимальных значений у пациентов пожилого возраста и превышает частоту обнаружения специфических IgE-антител к ионам металлов и акрилу в данной возрастной группе. В сыворотке крови пациентов старческого возраста специфические IgE-антитела к ионам металлов и акрилу не выявлены.

Несмотря на ряд преимуществ проведения лабораторной диагностики, данные методы позволяют лишь констатировать факт сенсибилизации организма, исключить определенный механизм развития аллергических реакций, а интерпретация результатов возможна только с учетом аллергологического анамнеза, клинического обследования пациента, данных диагностики аллергии *in vivo*.

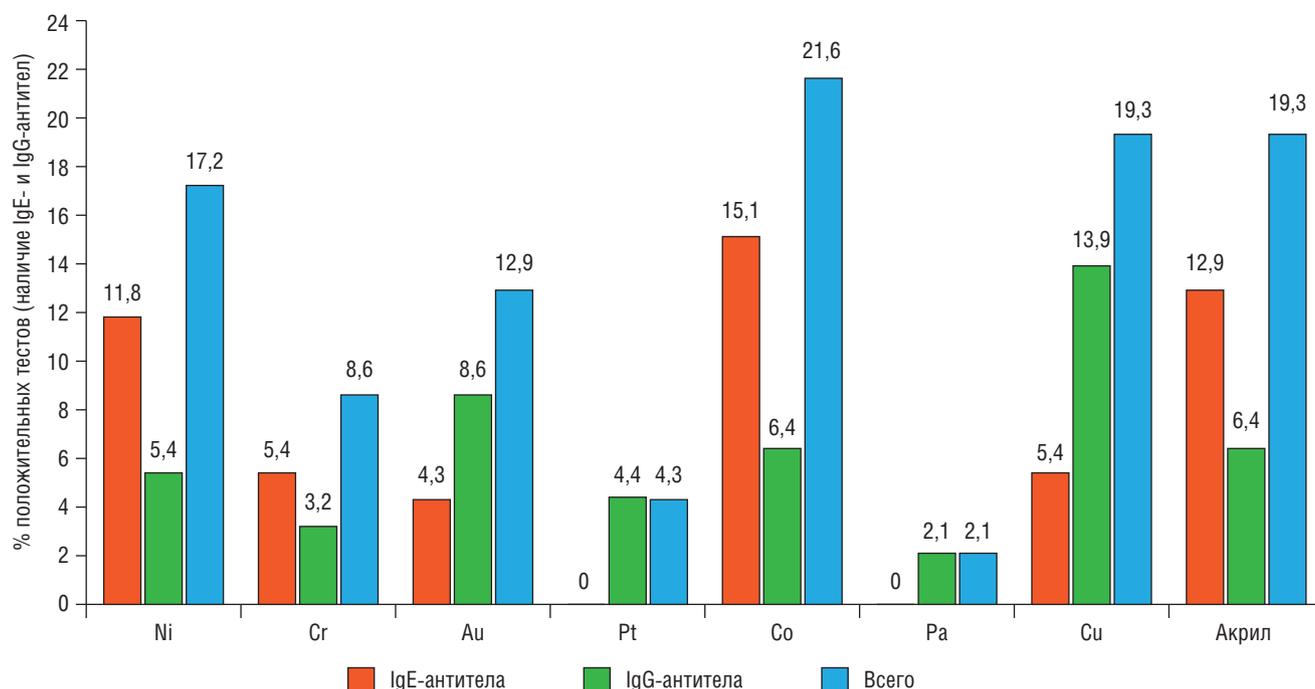


Рис. 7. Содержание специфических IgE- и IgG-антител к ионам металлов и акрилу в сыворотке крови пациентов с аллергией на СКМ (%): Cu — медь; Pa — палладий; Co — кобальт; Pt — платина; Au — золото; Cr — хром; Ni — никель

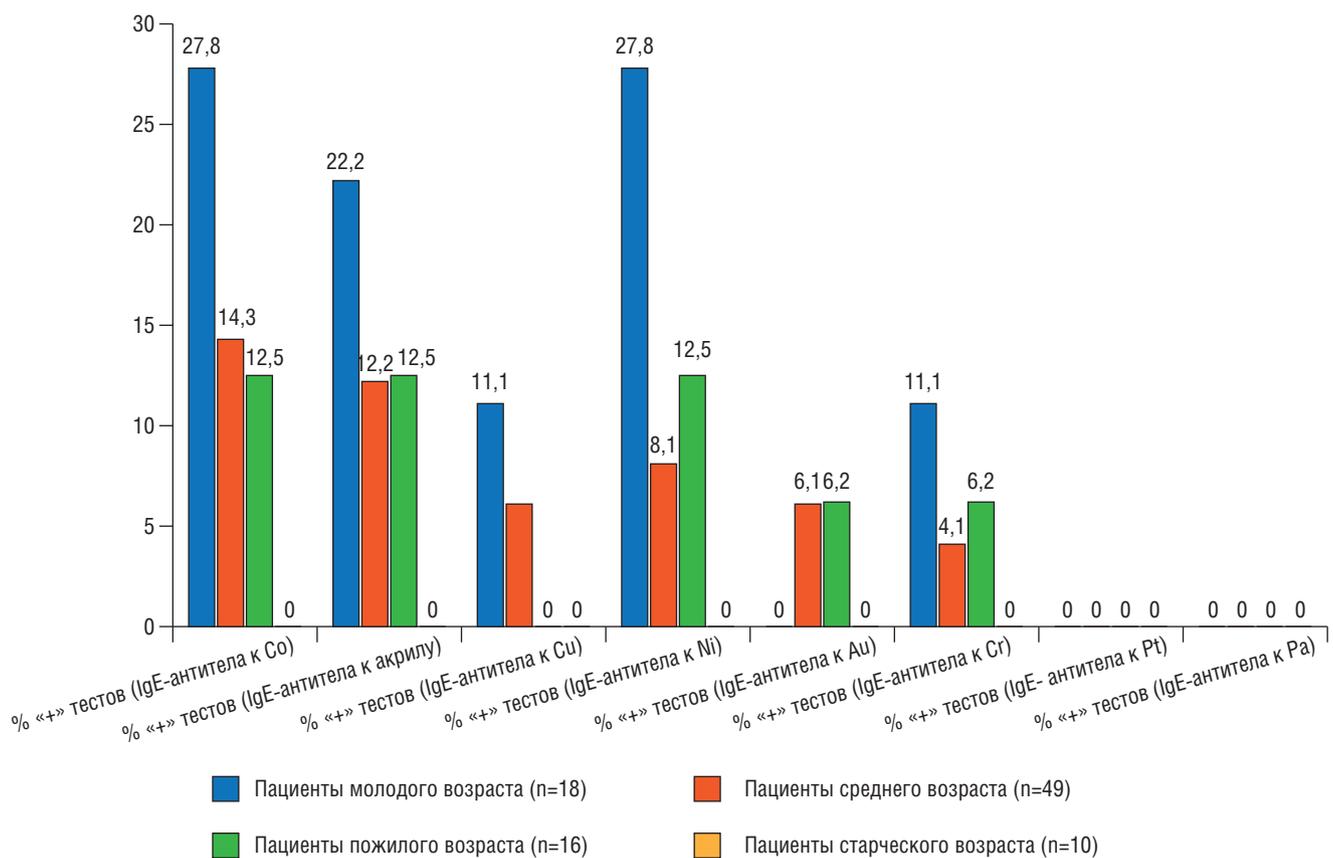


Рис. 8. Частота выявления IgE-антител к ионам металлов и акрилу в сыворотке крови пациентов разных возрастных групп с аллергией на СКМ (%): Cu — медь; Pa — палладий; Co — кобальт; Pt — платина; Au — золото; Cr — хром; Ni — никель

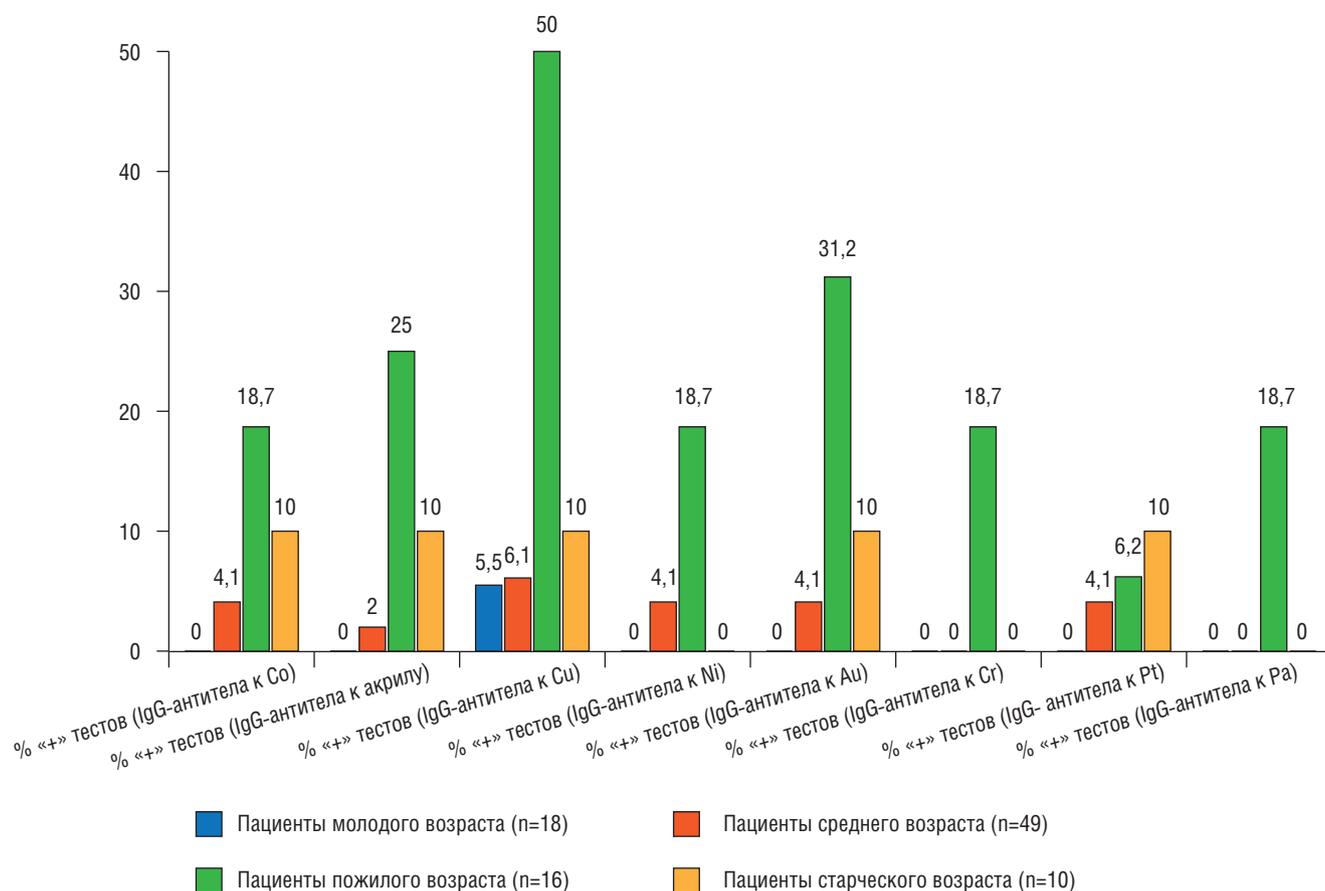


Рис. 9. Частота выявления IgG-антител к ионам металлов и акрилу в сыворотке крови пациентов разных возрастных групп с аллергией на СКМ (%): Cu — медь; Pa — палладий; Co — кобальт; Pt — платина; Au — золото; Cr — хром; Ni — никель

Следует указать, что у одного пациента с токсико-химическим стоматитом выявлены IgE-антитела к кобальту, у одного пациента с гальванозом — IgE-антитела к меди. Однако ЭАТ и ВЭАТ на сплавы металлов, содержащие данные компоненты, у этих пациентов были отрицательными. При повторном обследовании данных пациентов спустя 1 мес после удаления протезной конструкции антитела к акрилу и ионам металлов не выявлены. У 3 из 15 пациентов с сочетанием нескольких видов НСКМ в сыворотке крови были выявлены IgG-антитела к акрилу, хрому и никелю. У 15 пациентов с НПК без субъективных и объективных проявлений НСКМ, а также отрицательными ЭАТ и ВЭАТ были выявлены IgG-антитела к акрилу, кобальту и никелю. Результаты иммуноаллергологического обследования пациентов демонстрируют вероятность положительных результатов у пациентов с протезными конструкциями в полости рта без проявлений аллергологического плана. В связи с данным фактом методы лабораторной диагностики не могут трактоваться однозначно и интерпретируются только в совокупности с результатами клинического обследования пациентов.

Заключение

Таким образом, разработка новых, показавших свою эффективность методов диагностики индивидуальной совместимости организма и СКМ, а также дифференциально-диагностических подходов при оценке явлений НСКМ и сходных клинических состояний позволила создать алгоритмы диагностики пациентов с НСКМ и НПК. Данные алгоритмы включают оценку субъективных и объективных проявлений непереносимости, а также комплекс диагностических мероприятий с проведением экспозиционной и провокационной проб, аллергологических проб (ЭАТ и ВЭАТ) с СКМ, методы лабораторной диагностики. Как правило, у больных с НСКМ и НПК количество и качество субъективных ощущений преобладают над объективными проявлениями в полости рта. По этой причине анализ субъективных и объективных характерных проявлений в каждом конкретном клиническом случае позволяет провести точную диагностику, установить этиопатогенетические звенья возникновения заболевания и назначить адекватное лечение. ВЭАТ с оценкой микроциркуляции слизистой оболочки щек

методами компьютерной биомикроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии позволяет с большой точностью прогнозировать реакцию организма на СКМ по сравнению с ЭАТ. Различия в оценке результатов ЭАТ и ВЭАТ связаны: с отсутствием в оценке эпимукозных тестов уровня сомнительных реакций; с использованием метода контактной биомикроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии при постановке эпимукозных проб, что позволяет точнее определить реакции организма на СКМ; с существующими разли-

чиями в механизмах иммуногенеза кожных покровов и слизистых оболочек. Верификация диагностической значимости методов лабораторной диагностики непереносимости, в частности выявления антител к акрилу и металлам у пациентов с аллергией на СКМ, показала, что применение лабораторных методов исследования носит вспомогательный характер, а полученные результаты должны интерпретироваться только в совокупности с данными клинического обследования пациентов.

Список литературы

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 656. [Allergology and immunology: a national guide / ed. by R.M. Haitova, N.I. Il'inoj. Moscow: GEOTAR-Media; 2014: 656 (In Russ.)].
2. Блинова Т.В., Лапин С.В. Лабораторная диагностика аллергических и ряда других иммунопатологических состояний в стоматологии. Клинико-лабораторный консилиум 2012; 1 (41): 11–20. [Blinova T.V., Lapin S.V. Laboratory diagnosis of allergic conditions and some other immunopathological diseases in stomatology. Kliniko-laboratornyj konsilium 2012; 1 (41): 11–20. (In Russ.)].
3. Bakula A., Lugović-Mihić L., Situm M. et al. Contact allergy in the mouth: diversity of clinical presentations and diagnosis of common allergens relevant to dental practice. Acta. Clin. Croat. 2011; 50 (4): 553–561.
4. Spencer A., Gazzani P., Thompson D.A. Acrylate and methacrylate contact allergy and allergic contact disease: a 13-year review. Contact Dermatitis 2016; 75 (3): 157–164. doi: 10.1111/cod.12647.
5. Гожая Л.Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов: Методическое пособие для врачей-стоматологов. М., 2000: 31. [Gozhaja L.D. Allergic and toxic-chemical stomatitis caused by the materials of dentures: a Methodological guide for dentists. Moscow, 2000; 31 (In Russ.)].
6. Лебедев К.А., Митронин А.В., Понякина И.Д. Полиаллергия к стоматологическим материалам: механизмы возникновения и профилактика. Кафедра 2015; 44: 46–54. [Lebedev K.A., Mitronin A.V., Ponjakina I.D. Polyallergy to stomatologic materials: mechanisms of occurrence and preventive maintenance. Kafedra 2015; 44: 46–54. (In Russ.)].
7. Понякина И.Д., Саган Л.Г., Лебедев К.А. Рост аллергонепереносимости протезных материалов и местных анестетиков: иммунофизиология возникновения непереносимости и лабораторная диагностика. Физиология человека 2005; 31 (5): 177–124. [Ponjakina I.D., Sagan L.G., Lebedev K.A. Increase in the incidence of allergy to prosthetic materials and local anesthetics: immunophysiology and laboratory diagnostics of intolerance. Fiziologija cheloveka 2005; 31 (5): 177–124. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10747-005-0101-5.
8. Дубова Л. Выявление реакции гиперчувствительности к акриловым пластмассам in vivo и in vitro. Кафедра 2011; 38: 26–29. [Dubova L. Revealing of reaction of hypersensitivity to acrylic to plastic in vivo and in vitro. Kafedra 2011; 38: 26–29. (In Russ.)].
9. Митронин А.В., Понякина И.Д., Журули Г.Н. Пути диагностики аллергонепереносимости протезных материалов. Образование, наука и практика в стоматологии: Сб. тр. III Всерос. науч.-практ. конф. М. 2006: 105–107. [Mitronin A.V., Ponjakina I.D., Zhuruli G.N. Ways to diagnose allergic intolerance of prosthetic materials. Obrazovanie, nauka i praktika v stomatologii: Sb. tr. III Vseros. nauch.-prakt. konf. Moscow 2006: 105–107 (In Russ.)].
10. Ivković N., Božović D., Ristić S. et al. The residual monomer in dental acrylic resin and its adverse effects. Contemporary Materials 2013; 1: 84–91. doi: 10.7251/COMEN1301084I.
11. Liu Y., Wang, Wu B., Hu Y. et al. Comparative study of sensitivity of different dental metal materials. Shanghai Kou Qiang Yi Xue 2014; 23 (2): 143–148.
12. Gawkrödger D.J. Investigation of reactions to dental materials. Br. J. Dermatol. 2005; 153: 479–485. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06821.x.
13. Лазаренко Л.Л. Определение IgE и IgG-антител при аллергии к местным анестетикам и протезным материалам. Каково диагностическое значение? Медицинский алфавит. Современная лаборатория 2011; (47): 12–22. [Lazarenko L.L. Detection of IgE and IgG-antibodies to local anaesthetics and dental materials. What is the diagnostic value? Medicinskij alfavit. Sovremennaja laboratorija 2011; (47): 12–22 (In Russ.)].
14. Манина Е.И., Баринов Е.Х., Манин А.И., Манин О.И. Непереносимость стоматологических конструкционных материалов, используемых при изготовлении зубных протезов. Медицинское право: теория и практика 2017; 1 (5): 298–304. [Manina E.I., Barinov E.H., Manin A.I., Manin O.I. Intolerance of the stomatologic constructional materials which are used at production of dentures. Medicinskoe pravo: teorija i praktika 2017; 1 (5): 298–304. (In Russ.)].

Поступила в редакцию 08.11.2019 г.

Сведения об авторе:

Михайлова Екатерина Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент, выполняющий лечебную работу, кафедры терапевтической стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: e.michailova@spbu.ru; ORCID 0000-0002-0835-7253.

Когда верстался номер

УДК 613-614.446

doi: 10.36422/23076348-2019-7-4-106-108

Коронавирус 2019-nCoV (краткое сообщение)

О.А. Суховская

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Coronavirus 2019-nCoV (short message)

O.A. Sukhovskaya

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology

© О.А. Суховская, 2019 г.

Резюме

В статье представлены данные исследований коронавируса 2019-nCoV. Впервые заболевание было зарегистрировано в декабре 2019 года в Китае. Новый коронавирус, вначале названный Ухань, а затем обозначенный как 2019-nCoV, 7 января 2020 г. был официально объявлен китайскими властями возбудителем болезни. В настоящее время информация о зарегистрированных случаях пневмоний 2019-nCoV убедительно свидетельствует об устойчивой передаче вируса от человека к человеку. Всемирная организация здравоохранения и китайские врачи полагают, что в дальнейшем будет увеличиваться число более легких случаев заболевания, но при этом риски смертельного исхода среди госпитализированных больных будут около 14%. К 4 февраля 2020 г. было зафиксировано 20 624 случая заражения, смертельные исходы отмечены в 2,2–2,8% случаев. В настоящее время пока не существует вакцины или специфического противовирусного лечения заболевания, вызванного коронавирусом 2019-nCoV.

Ключевые слова: коронавирус 2019-nCoV, распространенность, смертельные исходы, стратегия лечения

Summary

The article presents the research data of the coronavirus 2019-nCoV. The disease was first reported in December 2019 in China. The new coronavirus, first named Wuhan, and then designated 2019-nCoV, was officially declared the causative agent of the disease by the Chinese authorities on January 7, 2020. Currently, information on registered cases of 2019-nCoV pneumonia convincingly indicates the steady transmission of the virus from person to person. The World Health Organization and Chinese doctors believe that in the future the number of milder cases of the disease will increase, but the risks of death among hospitalized patients will be about 14%. By February 4, 2020, 20 624 cases of infection were recorded, deaths were recorded in 2.2–2.8% of cases. There is currently no vaccine or specific antiviral treatment for the disease caused by 2019 nCoV coronavirus.

Keywords: coronavirus 2019-nCoV, prevalence, deaths, treatment strategy

В настоящее время в мире появился новый источник угрозы общественному здоровью и здравоохранению — коронавирус 2019-nCoV [1]. В конце декабря 2019 года была зафиксирована пневмония неизвестного происхождения у нескольких пациен-

тов из города Ухань, провинция Хубэй Китая. Они были продавцами или покупателями Южно-Китайского рынка морепродуктов Хуанань в Ухане (на котором продают не только морепродукты, но и животных), и впоследствии было установлено, что болезнь

вызвана новым коронавирусом (названным 2019-nCoV) [2].

Новый коронавирус, вначале названный Ухань, а затем обозначенный как 2019-nCoV, 7 января 2020 г. был официально объявлен китайскими властями возбудителем болезни [3]. Со времени вспышки коронавируса SARS-CoV в 2002 г. были проведены многочисленные исследования по определению ключевых взаимодействий между доменом, связывающим рецептор белка SARS-CoV (RBD), и его ангиотензин-превращающим ферментом рецептора-хозяина (ACE2), который регулирует передачу вируса SARS-CoV от человека к человеку. Сопоставление данных по вирусам SARS-CoV и 2019-nCoV показало, что последовательность RBD 2019-nCoV, включая его рецептор, который непосредственно связывается с ACE2, аналогична последовательности SARS-CoV. Филогенетический анализ, с одной стороны, указывает на происхождение 2019-nCoV от летучих мышей, но 2019-nCoV также распознает ACE2 рецепторы и других разнообразных видов животных (кроме мышей и крыс), что указывает на то, что эти виды животных, возможно, являются промежуточными хозяевами или возможными путями дальнейшего распространения вируса [1, 4].

В настоящее время информация о зарегистрированных случаях 2019-nCoV пневмоний убедительно свидетельствует об устойчивой передаче вируса от человека к человеку. Всемирная организация здравоохранения и китайские врачи полагают, что в дальнейшем будет увеличиваться число более легких случаев заболевания, но при этом риски смертельного исхода среди госпитализированных больных будут около 14% (95% ДИ 3,9–32%) [5].

На 30 января 2020 г. были зарегистрированы 7734 случая заболевания в Китае, 90 случаев — в Тайване, Таиланде, Вьетнаме, Малайзии, Непале, Шри-Ланке, Камбоджи, Японии, Сингапуре, Республике Корея, США. Единичные случаи были зафиксированы в Арабских Эмиратах, Филиппинах, Индии, Австралии, Канаде, Финляндии, Франции и Германии (Финляндия, Франция и Германия — единственные европейские страны, в которых были такие случаи: n=1, n=5 и n=4 соответственно). Согласно опубликованным данным смертность составила 2,2–2,8% [6, 7].

К 3 февраля 2020 г. было описано уже 17 485 случаев заражения (17 302 больных из Китая), в том числе 17 случаев заболеваний медицинских работников, к 4 февраля — 20 624 случая (20 434 в Китае). Число летальных исходов составило 362 к 3 февраля и 427 к 4 февраля [8]. За пределами Китая к этому времени подтвержденные случаи заражения наблюдались у тех людей, которые либо были в Ухане недавно, либо находились в непосредственном контакте с кем-то, кто путешествовал в Китай [6]. В Российской

Федерации зарегистрировано 2 случая (на 3 февраля 2020 г.) [8].

По оценкам ученых, исследующих геном вируса, 2019-nCoV, вероятно, возник в Ухане 9 ноября 2019 года (95% ДИ: 25 сентября 2019 года — 19 декабря 2019 года), и Ухань является основным центром распространения вспышки 2019-nCoV в Китае и в других местах [9]. Среди первых 425 пациентов с подтвержденным диагнозом средний возраст составил 59 лет, и в 56% случаев это были мужчины. Большинство случаев (55%), имевших место до 1 января 2020 г., были связаны с оптовым рынком морепродуктов Хуанань. Средний инкубационный период заболевания составил 5,2 дня (95% ДИ 4,1–7,0). На ранних стадиях эпидемия удваивалась каждые 7,4 дня [7].

В случае смертельных исходов медиана длительности заболевания (от первого симптома до смерти) составила 14,0 дней (в диапазоне 6–41) и была короче среди людей в возрасте 70 лет и старше (11,5), чем у людей моложе 70 лет (20,0 дней; p=0,033) [7].

В настоящее время пока не существует вакцины или специфического противовирусного лечения заболевания, вызванного 2019-nCoV коронавирусом. Описаны три стратегии, которые сейчас используются при лечении и изучении коронавируса 2019-nCoV: применение противовирусных препаратов широкого спектра действия, сбор различных образцов для создания баз данных и разработка новых специфических препаратов на основе генома коронавируса 2019-nCoV [10]. Противовирусное лечение включает назначение лопинавира/ритонавира (Lopinavir/Ritonavir) аналогов нуклеозидов (Nucleoside analogues), ингибиторов нейраминидазы, ремдесивира (Remdesivir), пептида (ЕК1), абидола (abidol) ингибиторов синтеза РНК (такие как TDF, ЗТС), противовоспалительные препараты (например, гормоны), а также традиционную китайскую медицину (капсулы ShuFengJieDu и Lianhuaqingwen Capsule) [10]. Однако эффективность и безопасность этих препаратов для больных 2019-nCoV еще нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Международные организации здравоохранения, такие как Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) и ВОЗ, следят за ситуацией и предоставляют регулярные обновления эпидемиологического анализа. ECDC создал специальную веб-страницу, на которой доступны обновления и оценки рисков: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>. Также краткую информацию о коронавирусе 2019-nCoV и о профилактике заболевания можно получить на сайтах Роспотребнадзора и Министерства здравоохранения Российской Федерации, опубликованы временные Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV [11, 12].

Список литературы

1. *Benvenuto D., Giovannetti M., Ciccozzi A. et al.* The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J. Med. Virol.* 2020 Jan 29. doi: 10.1002/jmv.25688.
2. *Yoo J.H.* The Fight against the 2019-nCoV Outbreak: an Arduous March Has Just Begun. *Korean Med Sci.* 2020 Feb 3; 35 (4): e56. doi: 0.3346/jkms.2020.35.e56.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update. Stockholm: ECDC; 22 Jan 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-coronavirus>.
4. *Wan Y., Shang J., Graham R. et al.* Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J. Virol.* 2020 Jan 29. pii: JVI.00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
5. *Wu P., Hao X., Lau E.H.Y. et al.* Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020 Jan; 25 (3). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044.
6. *Bassetti M1., Vena A., Giacobbe R.D.* The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020 Jan 31: e13209. doi: 10.1111/eci.13209.
7. *Wang W., Tang J., Wei F.* Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020 Jan 29. doi: 10.1002/jmv.25689.
8. 2019-nCoV Global Cases (by Johns Hopkins CSSE <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
9. *Li X., Zai J., Wang X.* Potential of large 'first generation' human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J. Med. Virol.* 2020 Jan 30. doi: 10.1002/jmv.25693.
10. *Lu H.* Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020 Jan 28. doi: 10.5582/bst.2020.01020.
11. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/01/31/13255-v-ministerstve-zdravoohraneniya-rossii-razrabotali-pamyatku-dlya-informirovaniya-grazhdan-o-koronaviruse-i-neobhodimyh-merah-zaschity-ot-infektsii-pamyatku-rekomenduetsya-razmeschat-v-meduchrezhdeniyah-i-v-sotsialnyh-setyah>
12. https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news_time/news_details.php ELEMENT_ID=13566

Сведения об авторе:

Суховская Ольга Анатольевна — доктор биологических наук, руководитель центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ktc01@mail.ru; ORCID 0000-0003-2907/9376.

К 60-летию со дня рождения Александра Юрьевича Мушкина

А.А. Вишнеvский, М.С. Сердобинцев

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

To the 60th anniversary of Alexander Yuryevich Mushkin

A. Vishnevskij, M. Serdobintsev

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© А.А. Вишнеvский, М.С. Сердобинцев, 2019 г.



Мушкин Александр Юрьевич — Хирург с большой буквы. Сегодня он один из ведущих отечественных специалистов по хирургии позвоночника и детской ортопедии, автор более 400 научных работ, в том числе 6 монографий, пяти глав в монографиях, включая AOSpine Masters series «Cranial-cervical infections», 19 патентов, лауреат многих научных конкурсов и премий (European Spine Society, 1997; премии по фтизиатрии им. академика М.И. Перельмана, 2016; премии за лучшие инновационные проекты Санкт-Петербургской выставки инновационных технологий 2011, 2012 г.). Список званий и наград можно было продолжить. Но разве этим измеряется путь хирурга? За многие годы работы им возвращено здоровье тысячам детей. За его профессионализмом приезжают маленькие пациенты не только из глубинки России, но и из стран бывшего СССР. Когда спрашиваешь родственников маленьких пациентов, почему они приезжают в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, то слышишь приблизительно одно и то же: «Он у вас один такой».

Как же складывался путь хирурга? Александр Юрьевич вырос в семье врачей-педиатров, и тем самым уже был предопределен выбор его профессии. После окончания Ленинградского педиатрического медицинского института он прошел школу экстрен-

ной хирургии в детской Городской больнице № 2 имени Н.К. Крупской (ныне Детская городская больница № 2 святой Марии Магдалины). В 1980-х годах в этой больнице работали уникальные специалисты, которые создавали атмосферу профессионализма и новаторства. Здесь была «хирургическая школа учеников академика Гирей Алиевича Баирова». Поскольку в Ленинграде в те годы еще не было специализированной службы для оказания хирургической помощи при травмах позвоночника у детей, им была предложена и осуществлена идея выезда бригады к пострадавшему ребенку. Позднее этот подход нашел воплощение в НИИ травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера. В то время в коллективе 2-й больницы «царила атмосфера творчества и доброжелательности». Вот некоторые комментарии бывшего сотрудника больницы, детского хирурга кандидата медицинских наук М.Н. Бакина. «В 70-х годах врачами больницы под руководством Льва Черкасского был создан кабачок «У Магдалины». Кабачок располагался в подвале здания больницы и стал своеобразным клубом, где проводились занятия «Школы молодого хирурга», праздники посвящения в профессию, выступали известные ленинградские артисты и барды — М. Боярский, А. Розенбаум и др. Непосредственным организатором и участником этих неформальных творческих встреч был Александр Юрьевич».

В сложные годы «перестройки» Александр Юрьевич учился в аспирантуре Ленинградского государственного педиатрического медицинского института под руководством одного из основоположников хирургической вертебрологии профессора Ульриха Эдуарда Владимировича. Под его руководством в 1990 г. он написал свою первую статью по коррекции

деформаций при аномалии развития позвоночника, подготовил и защитил кандидатскую диссертацию «Хирургическое лечение врожденных сколиозов и кифосколиозов, вызванных боковыми и заднебоковыми полупозвонками у детей». В последующие годы вместе с Э.В. Ульрихом была написана монография «Вертебрология в схемах, цифрах, рисунках», которая стала настольной книгой у многих травматологов, неврологов и нейрохирургов страны. В 2016 г. в соавторстве с доктором медицинских наук А.В. Губиным выпущена еще одна монография — «Вертебральная патология в синдромах». Авторы по сути стали популяризаторами научно-практической специальности «Вертебрология», которая пока так и не вошла в перечень официальных специальностей в РФ.

Не изменяя своим профессиональным интересам, в 1991 г. А.Ю. Мушкин продолжил свою работу в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии (СПб НИИФ). В те годы детским ортопедическим отделением руководила доктор медицинских наук Кларисса Николаевна Коваленко. За десятки лет работы отделение стало лидером в стране по хирургическому лечению инфекционных и опухолевых поражений позвоночника и крупных суставов у детей. В клинике проводились как одномоментные, так и этапные реконструктивно-пластические вмешательства на всех отделах позвоночника и структурах опорно-двигательного аппарата с учетом возрастных особенностей растущего ребенка. Александр Юрьевич органично вписался в работу отделения и написал ряд работ по хирургическому лечению костно-суставного туберкулеза и BCG-оститов у детей.

Совершенствуя свои хирургические навыки, он одним из первых в РФ в 1997–1998 гг. прошел стажировку по хирургической вертебрологии под руководством проф. J.E. Lonstein в США (Twin Cities Spine Center, Миннеаполис). В 2000 г. в СПб НИИФ состоялась защита его докторской диссертации «Хирургическая коррекция несистемных угловых кифозов у детей (туберкулезный спондилит, врожденные аномалии)».

Александр Юрьевич Мушкин одним из первых в РФ стал проводить операции у детей по направленной коррекции врожденных и приобретенных угловых кифозов при аномалиях позвоночника, сегментарной спинальной дисгенезии и шейно-грудной инклинации, а также реконструкции краниовертебральной зоны при опухолевой и туберкулезной деструкции, в том числе из трансорального доступа. Отдельной темой стали его исследования в области детской онкологии, результатом которых стала монография «Онкологическая вертебрология» (совместно с доктором медицинских наук профессором О. В. Мальченко).

С 2000 г. А.Ю. Мушкин возглавляет отделение хирургии костно-суставного туберкулеза у детей, а с

2018 г. — Научно-клинический центр хирургии позвоночника СПб НИИФ. Одним из его соратников является заведующий детским хирургическим отделением № 12 СПб НИИФ кандидат медицинских наук В.А. Евсеев. В своем комментарии он подчеркивает, что «Александр Юрьевич создал вертебрологическую научную школу. Отличительной особенностью его характера является доброжелательность и умение вдохновить молодых хирургов заниматься научной и изыскательской деятельностью». Под руководством профессора А.Ю. Мушкина защищены 10 кандидатских и 2 докторских диссертации. В рамках этих исследований были изучены методы хирургического лечения костного туберкулеза и его последствий у детей и взрослых (Ку克林 Д.В., Першин А.А., Алаторцев А.В., Решетнева Е.В.), дифференциальной диагностики и лечения БЦЖ-оститов (Казьмина Е.А.), лечения деструктивных поражений позвонков у детей (Маламашин Д.Б., Наумов Д.А), лучевой диагностики туберкулезных поражений костей (Кириллова Е.С.) и процессов послеоперационного формирования переднего костного блока после применения титановых блок-решеток (Баулин И.А.), нестабильности позвоночника у детей (Виссарионов С.В.), МРТ-диагностики миелопатических синдромов при инфекционных спондилитах (Макагонова М.Е.). Ныне эти специалисты работают ведущими хирургами и заведующими отделениями, но не теряют дружеских связей и общих научных интересов со своим руководителем.

В настоящее время в клинике разрабатываются новые подходы при реконструктивных вмешательствах, предпринимаемых по поводу инфекционных и небактериальных спондилитов. Помимо этого, совершенствуются операции у пациентов с аномалиями развития позвоночника и спинного мозга, опухолевыми и с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. Благодаря внедрению в клиническую практику новых технологий появилась возможность уменьшить риски оперативных вмешательств и использовать при операциях на позвоночнике и спинном мозге современные виды интраоперационного мониторинга и навигационного оборудования. Большинство хирургических вмешательств выполняются с использованием технологий MIS (минимально-инвазивной хирургии), ультразвукового скальпеля. Для стабилизации позвоночника используются различные имплантационные спинальные системы, современные биологические и небиологические костнопластические материалы. Большое внимание уделяется не только оперативному лечению, но и реабилитации маленьких пациентов с неврологическими нарушениями. Совместно с кандидатом биологических наук Е.Ю. Шапковой им разработаны основные принципы функциональной реабилитации при миелопатических синдромах.

С 1992 г. свой клинический опыт и навыки Александр Юрьевич умело использует в постдипломном обучении врачей на кафедрах Санкт-Петербургской педиатрической государственной медицинской академии, а затем в качестве профессора кафедры детской травматологии и ортопедии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Он много времени уделяет популяризации хирургической вертебрологии в РФ, являясь членом правления и экспертного совета Российской ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS), главным редактором журнала «Хирургия позвоночника», членом редакционной коллегии журнала «Медицинский альянс». С 2008 г. он является лектором АО-spine, а с 2012 по 2016 г. был председателем Российского отделения этой ассоциации (AOSRF).

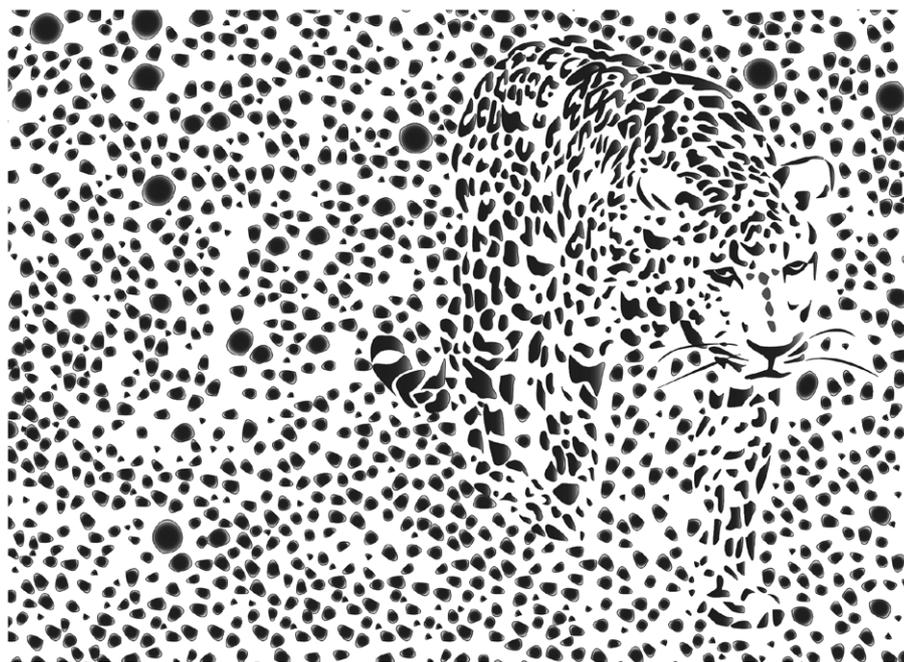
Можно было бы и далее продолжать эту тему. Но не хочется измерять человека количеством статей и индексами публикационной активности. Отличительными качествами его характера являются доброжелательность, дружелюбие, человеческая и профессиональная порядочность, стремление прийти на помощь каждому нуждающемуся в ней, целеустремленность и «золотые» хирургические руки. Как нам кажется, Александр Юрьевич — по-настоящему счастливый человек и живет по принципу одного из героев популярного фильма, который говорил: «Я предпочитаю делать в своей жизни то, что я люблю, а не то, что модно, престижно или положено». Остается пожелать Александру Юрьевичу достойных учеников и, конечно же, здоровья, терпения и сил для воплощения своих замыслов.

Сведения об авторах:

Вишневецкий Аркадий Анатольевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, нейрохирург Научно-практического Центра хирургии позвоночника Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: vichnevsky@mail.ru; ORCID 0000-0002-9186-6461;

Сердобинцев Михаил Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, травматолог-ортопед, руководитель отдела «Внелегочный туберкулез» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32.

Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

T-SPOT® TB

Консультативный телефонный центр помощи в отказе от потребления табака

Всероссийская телефонная линия помощи в отказе от потребления табака была организована Министерством здравоохранения и социального развития РФ в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии в соответствии с «Концепцией осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы», принятой Правительством РФ 23 сентября 2010 года.

Курильщик может позвонить по телефону **8-800-200-0-200** (звонок для жителей России бесплатный со стационарных и мобильных телефонов) и переключиться (в соответствии с голосовым

меню) на специалистов Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака (КТЦ).

Консультанты (врачи и психологи) помогут подготовиться ко дню отказа от курения, найти замену ритуалам курения, проконсультируют о лекарственных препаратах для отказа от курения, дадут совет пациентам с различными заболеваниями о том, как лучше подготовиться к отказу от курения с учетом имеющихся проблем со здоровьем.

Вы можете записаться на телефонную консультацию по электронной почте **ktc01@mail.ru** (обязательно укажите свой номер телефона).



ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое мышление.

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

Никотиновая зависимость – это добровольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

**ЗДОРОВАЯ
РОССИЯ**

БЕСПЛАТНАЯ
ПОМОЩЬ
в отказе от курения
8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru