



# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС

## № 2, 2018

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

---

### Редакционная коллегия:

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

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

Г.С. Баласанянц, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); М.Г. Бирон, к. м. н. (Москва); Д.В. Вахрушева, к. б. н., доц. (Екатеринбург);

А.А. Визель, д. м. н., проф. (Казань); Т.И. Виноградова, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Л.М. Гринберг, д. м. н., проф. (Екатеринбург);

Г.Л. Гуревич, д. м. н., проф. (Белоруссия); В.В. Данцев, д. м. н. (Санкт-Петербург); И.Ф. Довгалюк, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);

З.М. Загдын, к. м. н. (Санкт-Петербург); Э.К. Зильбер, д. м. н. (Калининград); А.О. Карелин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);

К. Ланге, проф. (Германия); Р. Ди Ленарда, проф. (Италия); Е.А. Лядов (Новоалтайск); Е.Е. Маслак, д. м. н., проф. (Волгоград);

О.В. Мироненко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); П.Е. Мусиенко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);

А.Ю. Мушкин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); О.Б. Нечаева, д. м. н., проф. (Москва); А.Г. Обрезан, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);

В.В. Романов, д. м. н., проф. (Москва); Д.Ю. Рузанов, к. м. н., доц. (Гомель, Беларусь); А.В. Севбитов, д. м. н., проф. (Москва);

Е.М. Скрягина, д. м. н. (Белоруссия); Е.Г. Соколович, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Н.А. Соколович, д. м. н. (Санкт-Петербург);

А.А. Старшинова, д. м. н. (Санкт-Петербург); В.А. Стаханов, д. м. н., проф. (Москва); М.С. Сердобинцев, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);

О.Н. Титова, д. м. н. (Санкт-Петербург); В.И. Трофимов, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); И.Е. Тюрин, д. м. н., проф. (Москва);

В.А. Цинзерлинг, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Ю.В. Шубик, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Н.В. Эйсмонт, д. м. н. (Москва);

А.А. Яковлев, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

### Редакционный совет:

В.А. Аксенова, д. м. н., проф. (Москва); Н.А. Беляков, д. м. н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург); И.А. Васильева, д. м. н., проф. (Москва);

О.М. Драпкина, д. м. н., проф., чл.-кор. РАН (Москва); А.М. Дыгай, д. м. н., проф., акад. РАН (Томск); Р. Залескис (Латвия);

Ж.-П. Зелльвегер, проф. (Швейцария) А.М. Караськов, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск);

А.О. Марьяндышев, д. м. н., проф., чл.-кор. РАН (Архангельск); Дж.Б. Миглиори (Италия); Т.И. Морозова, д. м. н., проф. (Саратов);

В.А. Порханов, д. м. н., проф., акад. РАН (Краснодар); С.Н. Скорняков, д. м. н., проф. (Екатеринбург);

В.А. Шкурупий, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск); Л.А. Шовкун, д. м. н., проф. (Ростов-на-Дону); Т. Ульрихс, д. м. н., проф. (Германия)

---

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011

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

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

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

Редактор Т.В. Руксина

Корректор Н.П. Першакова

Дизайн и верстка Н.Г. Комова

Подписано в печать 12.04.2018. Формат 60×90 $\frac{1}{8}$ . Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 11. Тираж 3000 экз. № заказа 1806032

Отпечатано в типографии ООО «Лесник-Принт». 192007, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 201, лит. А, пом. 3Н



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
ФТИЗИАТРОВ

# MEDICAL ALLIANCE

## N 2, 2018

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

---

### Editorial Board:

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

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

G.S. Balasanajnc, PhD, professor (St. Petersburg); V.G. Biron, PhD, MD (Moscow); D.V. Vakhrusheva, PhD (Ekaterinburg);

A.A. Vizel, PhD, MD, professor (Kazan); T.I. Vinogradova, PhD, MD, professor (St. Petersburg); L.M. Grinberg, PhD, professor (Ekaterinburg);

G.L. Gurevich, PhD, MD, professor (Belarus); V.V. Dantsev, PhD (St. Petersburg); I.F. Dovgaluk, PhD, MD, professor (St. Petersburg);

Z.M. Zagdyn, PhD MD (St. Petersburg); E.K. Zilber, PhD, MD (Kalininograd); A.O. Karelina, PhD, MD, professor (St. Petersburg);

C. Lange, PhD, MD, professor (Germany); R. Di Lenarda, professor (Italy); E.A. Lyadov (Novoaltaysk); E.E. Maslak, PhD, MD, professor (Volgograd);

O.V. Mironenko, PhD, MD, professor (St. Petersburg); P.E. Musienko, PhD, professor (St. Petersburg);

A.Yu. Mushkin, PhD, MD, professor (St. Petersburg); O.B. Nechaeva, PhD, professor (Moscow); A.G. Obrezan, PhD, MD, professor (St. Petersburg);

V.V. Romanov, PhD, MD, professor (Moscow); D.U. Ruzanov, PhD, MD (Gomel, Belarus); A.V. Sevbitov, PhD, MD, professor (Moscow);

E.M. Skryagina, PhD, MD (Belarus); E.G. Sokolovich, PhD, MD, professor (St. Petersburg); N.A. Sokolovich, PhD, MD (St. Petersburg);

A.A. Starshinova, PhD (St. Petersburg); V.A. Stahanov, PhD, MD, professor (Moscow); M.S. Serdobincev, PhD, MD, professor (St. Petersburg);

O.N. Titova, PhD (St. Petersburg); V.I. Trofimov, PhD, MD, professor (St. Petersburg); I.E. Tyurin, PhD, professor (Moscow);

V.A. Zinserling, PhD, professor (St. Petersburg); N.V. Eismont, PhD (Moscow); Yu.V. Shubik, PhD, MD, professor (St. Petersburg);

A.A. Yakovlev, PhD, MD, professor (St. Petersburg)

### Editorial Council:

V.A. Aksanova, PhD, MD, professor (Moscow); N.A. Belyakov, PhD, MD, professor, member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg);

I.A. Vasilieva, PhD, MD, professor (Moscow); A.M. Dygai, PhD, MD, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk);

O.M. Drapkina, PhD, MD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow);

R. Zaleskis (Latvia); J.-P. Zellweger, MD (Switzerland); A.M. Karaskov, PhD, MD, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk);

A.O. Maryandyshev, PhD, MD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk); D. Migliori (Italy);

T.I. Morozova, PhD, MD, professor (Saratov); V.A. Porhanov, PhD, MD, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Krasnodar);

S.N. Skornyakov, PhD, MD, professor (Ekaterinburg); V.A. Shkurupy, PhD, MD, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk);

L.A. Shovkun, PhD, MD, 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 Phthisiatrarians. 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 12.04.2018. Format 60×90<sup>1/8</sup>. Offset printing. Paper coated. Pr. list 11. 3000 copies. N 1806032

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

---

## Дорогие коллеги!

Второй номер журнала «Медицинский альянс» выходит в канун Дня медицинского работника — дня, когда мы вспоминаем о самой гуманной и нужной профессии, гордимся достижениями здравоохранения, теми, кто посвятил себя избавлению людей от недугов.

Не случайно в этом номере журнала Национальная ассоциация фтизиатров представляет статьи из разных разделов медицины — фтизиатрии, хирургии, пульмонологии, кардиологии, патофизиологии, микробиологии, онкологии и организации здравоохранения. Туберкулез — это проблема не только фтизиатрии, в большинстве случаев врач-фтизиатр лечит больного, имеющего сопутствующие заболевания, — хроническую обструктивную болезнь легких, онкологические, эндокринные и сердечно-сосудистые заболевания, патологию желудочно-кишечного тракта. Поэтому так важно, чтобы журнал Национальной ассоциации фтизиатров мог помочь врачу разобраться в разных областях медицины, повысить свой уровень знаний, принять участие в обсуждении.

В втором номере журнала вы сможете ознакомиться с результатами фундаментальных исследований (о вирулентности микобактерий туберкулеза, патофизиологических аспектах туберкулезного процесса, в том числе с определением иммуногенной активности различных антигенов микобактерий туберкулеза как потенциальных диагностических и терапевтических маркеров, биомаркерах прогноза тяжести течения и исхода внебольничной пневмонии), с практическими наблюдениями о нежелательных реакциях при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения, применении пентоксифиллина в лечении больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом. Кроме того, представлены данные о новых методах диагностики (прижизненная конфокальная лазерная эндомикроскопия), организации медицинской помощи (система доприемного информирования пациента в работе поликлиники онкологического центра, кабинет эндосонографии), проблемах здоровья народов Севера.

Одним из обязательных компонентов деятельности врача является его образование, и первые результаты реализации системы непрерывного медицинского образования по специальности «Фтизиатрия» представлены в разделе «Организация здравоохранения». Мы надеемся на дальнейшее сотрудничество с учеными и врачами различных специальностей, которое принесет плодотворные результаты в нашем нелегком, но благородном деле.

**С праздником вас, дорогие коллеги! Здоровья вам и вашим близким! Отличного настроения и успехов и личного счастья!**

Редакция журнала «Медицинский альянс»

# Содержание

## Общественное здоровье и здравоохранение

6 *В.М. Коломиец, С.И. Корнеева*

Первые результаты реализации системы непрерывного медицинского образования по специальности «Фтизиатрия»

11 *С.Х. Хакназаров*

Общественный взгляд на проблемы здоровья народов Севера: на примере Сургутского района Югры

## Фтизиатрия, микробиология, патофизиология

18 *Б.И. Вишневский*

Вирулентность *Mycobacterium bovis*-BCG (обзор литературы)

23 *М.В. Павлова, Е.С. Ершова, И.В. Чернохаева, Н.В. Сапожникова, Л.И. Арчакова*

Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения

28 *О.Г. Комиссарова, Р.Ю. Абдуллаев, О.О. Коняева*  
Применение пентоксифиллина в лечении больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом

34 *М.Е. Дьякова, Н.П. Алексеева, Д.С. Эсмединяева, Т.Л. Перова, Н.Н. Петрищев, П.К. Яблонский*  
Динамика показателей функциональной активности лейкоцитов у больных инфильтративным туберкулезом легких

42 *З.М. Загдын, О.А. Макаренко, А.А. Жирков, А.А. Луцкий, Д. Феррара, Р. Аксельсон-Робертсон, И. Мегелес, Н.А. Скрынник, В.Н. Шабалин, Х.Н. Джумаева, Л.И. Арчакова, М. Мейер, С.В. Сидоренко, Ю.В. Лобзин*  
Антigen-стимулированная реактивность на продукцию интерферона- $\gamma$  в цельной крови у больных активным туберкулезом с иммуносупрессией

## Пульмонология

55 *О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева*

Биомаркеры прогноза тяжести течения и исхода внебольничной пневмонии

## Эндоскопия

61 *И.С. Маменко, И.В. Васильев, И.А. Табанакова, Е.Г. Соколович, П.К. Яблонский*

Приживленная конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике диссеминированных заболеваний легких (обзор литературы и собственные данные)

## Онкология

69 *П.Б. Зотов, А.Ю. Кудряков, В.Ю. Зуев, В.Н. Ощепков*

Система доприемного информирования пациента в работе поликлиники онкологического центра

73 *И.Л. Киселев, Е.А. Подольская, В.В. Подольский*

Организация кабинета эндосонографии в условиях областного онкологического диспансера

## Хирургия

77 *П.К. Яблонский, А.О. Аветисян, А.В. Чаусов, И.В. Чернохаева, Л.Д. Кирюхина, А.Б. Шляховой, И.В. Васильев, О.П. Соколова, Л.И. Арчакова, Г.Г. Кудряшов, И.А. Табанакова, Н.Ю. Скибарь*

Случай успешного хирургического лечения сочетания центрального плоскоклеточного рака легкого с прорастанием в предсердие и активного деструктивного туберкулеза легких с применением аппарата искусственного кровообращения

## Сообщения

86 Информация консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака

87 Правила для авторов

# Content

---

## Public health and healthcare

---

**6** *V. Kolomiets, S. Korneeva*

First results in realization of the continuous medical education system on the «Phthisiology» specialty

**11** *S. Khaknazarov*

Public view to the health problems in the Northern people: on the example of the Surgut region in Yugra

---

## Phthisiatry, microbiology, pathophysiology

---

**18** *B. Vishnevskiy*

Virulence of *Mycobacterium bovis*-BCG (review)

**23** *M. Pavlova, E. Ershova, I. Chernokhaeva, N. Sapozhnikova, L. Archakova*

Undesirable reactions in the treatment of tuberculosis of the respiratory system with new generation drugs

**28** *O. Komissarova, R. Abdullaev, O. Konyayeva*

The use of pentoxifylline in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis, combined with diabetes mellitus

**34** *M. Dyakova, N. Alexeeva, D. Esmedlyaeva, T. Perova, E. Cokolovich, N. Petrishchev, P. Yablonskiy*

Dynamics of indicators of the functional activity of leukocytes in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis

**42** *Z. Zagdyn, O. Makarenko, A. Zhirkov, A. Lutckii, G. Ferrara, R. Axelsson-Robertson, I. Magalhaes, N. Skrynnik, V. Shabalin, H. Dzumaeva, L. Archakova, M. Maeurer, S. Sidorenko, Yu. Lobzin*

Antigen-stimulated reactivity to the interferon- $\gamma$  production in the whole blood of patients with active tuberculosis and immunosuppression

---

## Pulmonology

---

**55** *O. Titova, N. Kuzubova, E. Lebedeva*

Biomarkers for predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia

---

## Endoscopy

---

**61** *I. Mamenko, I. Vasilev, I. Tabanakova, E. Sokolovich, P. Yablonskiy*

In vivo confocal laser endomicroscopy in diagnosis of disseminated lung diseases (review and own data)

---

## Oncology

---

**69** *P. Zotov, A. Kudryakov, V. Zuev, V. Oshepkov*

System of pre-hospital informing of the patient in the work of polyclinic of cancer center

**73** *I. Kiselev, E. Podolskaia, V. Podolskiy*

Organization of the endosonographic cabinet in the conditions of a regional oncological center

---

## Surgery

---

**77** *P. Yablonskiy, A. Avetisyan, A. Chausov, I. Chernochaeva,*

*L. Kiryuchina, A. Shlyachovoy, I. Vasil'ev, O. Sokolova,*

*L. Archakova, G. Kudryashov, I. Tabanakova, N. Skibar'*

The case of successful surgical treatment of a combination of central squamous cell lung cancer with invasive into the atrium and active destructive pulmonary tuberculosis with the use of an cardiopulmonary bypass

---

## Messages

---

**86** Information of the advisory telephone center help in refusal of tobacco consumption

**87** Rules for authors

# Первые результаты реализации системы непрерывного медицинского образования по специальности «Фтизиатрия»

**В.М. Коломиец, С.И. Корнеева**

Курский государственный медицинский университет

## First results in realization of the continuous medical education system on the «Phthisiology» specialty

**V. Kolomiets, S. Korneeva**

Kursk State Medical University

© В.М. Коломиец, С.И. Корнеева, 2018 г.

### Резюме

Представлены анализ введения системы непрерывного медицинского образования (НМО) с аккредитацией врача-фтизиатра, прогнозируемая эффективность и сложности при ее реализации. Предлагаются мероприятия и методы с целью повышения эффективности НМО в условиях продолжающейся реорганизации системы образования и здравоохранения в стране.

**Ключевые слова:** непрерывное медицинское образование, фтизиатрия

### Summary

The analysis of the introduction of continuing medical education (CME) with doctor's accreditation, the predicted efficiency and difficulties in its implementation was provided. The measures and methods to improve the effectiveness of CME in the face of continued reorganization of education and health systems in the country are offered.

**Keywords:** continuing medical education, phthisiology

После принятия 39-й Всемирной медицинской ассамблеи «Декларации по медицинскому образованию» его рассматривают как третью фазу и вообще как процесс непрерывного обучения специалиста (НМО) до окончания им врачебной практики [1–3]. В отечественном здравоохранении, включая и высшую медицинскую школу (ВМШ), система НМО существовала всегда как последипломное дополнительное профессиональное образование (ДПО) в виде обучения на циклах (курсах) усовершенствования, повышения квалификации, профессиональной переподготовки, участия в работе профессиональных научных обществ и других видах. Чем эта система перестала нравиться ру-

ководителям здравоохранения, убедительных объяснений нет. Однако после официального присоединения к Болонской декларации начато реформирование высшей школы, в том числе и ВМШ, на фоне продолжающейся бесконечной реорганизации самой системы здравоохранения, что в конечном итоге привело к внедрению системы НМО. Ее введение в соответствии с приказом МЗ РФ № 334н [4] должно обеспечить профессиональную переподготовку и повышение квалификации медицинских работников, предусмотренные статьей 79 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Приказом утверждены порядок и сроки совер-

шенствования медицинскими и фармацевтическими работниками профессиональных знаний и навыков путем обучения по дополнительным профессиональным программам в образовательных и научных организациях. Очевидно, что во внедрении НМО должны быть задействованы работники ВМШ. Сразу отметим, что внедрению НМО в приказном порядке предшествовало создание ранее Координационного совета, который разработал пилотный проект «Внедрение НМО» и приступил к его реализации в девяти регионах.

В целом основными факторами, определяющими необходимость совершенствования НМО, а соответственно и всей системы ДПО в целом, стали и современные информационные и новые медицинские технологии, и недостаточное качество медицинской помощи. При этом за основу взяты формализация учета и контроля, использования электронных баз знаний, методик eLearning и дистанционного обучения [4]. Введение НМО стало и логичным следствием внедрения в работу высшей школы России принципов и методов Болонского процесса, к которым даже на этапе додипломного образования отношение было далеко неоднозначное [5, 6]. И сейчас есть предупреждения, что ошибки при экспериментах чреваты серьезными последствиями и могут оказаться фатальными для образования [7].

К тому же о послевузовском образовании в этих принципах не упоминается. Более того, в законах № 323 и № 273-ФЗ (об образовании, вступивших в силу с 01.01.2017) нет вообще требований, стандартов и нормативных положений о непрерывном образовании, рассматриваются положения о послевузовском, под которым достаточно определенно понимается ДПО. Возможно отметить, что и по мнению экспертов ВОЗ эти изменения медицинского образования мало напоминают методы вводимого НМО [1]. В конечном итоге планируется достичь конкретных показателей качества работы специалистов, так как результаты НМО будут учитываться и при трудоустройстве, и при расчете заработной платы.

### **Цель и задачи исследования**

Анализ результатов реализации и путей оптимизации системы НМО во фтизиатрии.

### **Материалы и методы исследования**

При анализе реализации системы НМО использованы методы и результаты ее внедрения в систему противотуберкулезной службы нескольких областей Центрального федерального округа, а также разработки и применения учебно-методической базы НМО образовательной организацией (кафедрой медицинского университета).

### **Обсуждение результатов**

Совершенно очевидно, что основные принципы НМО, а именно персонифицированность, непрерывность, партнерство с профессиональными обществами, использование дистанционных технологий и ведение врачами персонального отчета (портфолио), использовались в отечественном ДПО постоянно. Даже то же дистанционное обучение (ДО) — разве постоянная работа специалиста, врача любой специальности с периодической печатью, монографиями, нормативными документами не является дистанционным обучением (лишь с введением компьютерных технологий)? Во внедряемой системе НМО в качестве основных технологий ДО предлагается использовать задания и учебные пособия с возвратом для проверки в виде мультимедийной информации (печатные, аудио-, видео-, текстовые электронные материалы) — своеобразная компьютерная технология «обучением по переписке» с использованием сети Интернет или других, включая локальные сети. Электронные и видеоконференции в режиме offline рассматриваются как составная часть или самостоятельный учебный процесс, но их доступность для ознакомления и обсуждения всеми участниками форума сомнительна. Зачастую это технически сложно, хотя затраты на ДО в среднем достигают примерно 50% при традиционных формах обучения.

В рамках разработанного проекта НМО основу для практического врача должны составить специально подготовленные для ДО в системе НМО (ДОНМО) учебные материалы — электронные образовательные модули для врачей (ЭОМДО). М3 в качестве образца ЭОМДО рекомендует переведенные на русский язык и отредактированные электронные обучающие модули от компании BMJ Publishing Group Limited — издательства Британского общества врачей, представляющего доступный информационный ресурс для врачей-терапевтов и врачей общей практики. Каждый ЭОМДО рассчитан на 1 час образовательной активности врача (равен одному кредиту — единице измерения образовательной активности), включает визуальные и видео-/аудиоматериалы, снабжается средствами для контроля полученных знаний (тестовыми вопросами) и должен после рецензирования рекомендоваться для использования в системе НМО Координационным советом по развитию НМО.

При реализации системы НМО в течение двух лет в противотуберкулезных службах наблюдаемых областей уже не обсуждали целесообразность и эффективность дистанционного, то есть практически заочного, медицинского образования, которое ранее в отечественной ВМШ никогда не практиковалось. Необходимо было искать наиболее оптимальные и реально

применимые пути реализации такого метода образовательной деятельности исходя из первых результатов.

Стало понятно, что для успешного функционирования системы НМО необходимо доработать соответствующую нормативно-правовую базу и создать информационное обеспечение в виде баз данных слушателей, преподавателей, учебных материалов, которые позволят быстро и эффективно организовывать занятия. При этом совершенно очевидно, что должна быть сформирована на федеральном уровне методологическая база НМО — ее концептуальные модели и дидактические аспекты ДОНМО; интерактивные электронные учебные пособия различного вида и назначения, доступные для обучающихся с помощью глобальной сети Интернет или же локальных сетей.

Необходимы создание функционирующей системы подготовки преподавателей-консультантов, разработка способов их взаимодействия с обучаемыми; разработка апробированных методик тестирования в системе дистанционного обучения и анализа эффективности дистанционной оценки знаний по сравнению с очной формой, способов передачи образовательной информации с учетом методов защиты интеллектуальной собственности. Наконец, следует чуть ли не приоритетно решать экономические вопросы реализации дистанционного обучения.

На наш взгляд, требуется создать на федеральном уровне и технологическую базу системы ДОНМО, которая должна включать: открытый стандарт образовательных мероприятий ДО; интеграцию стандарта образовательных мероприятий с популярными программными платформами ДО; архитектурную модель и технологический проект системы; перечень аппаратных средств, требования к ним; проект интеграции оборудования и программного обеспечения. Ведь на большинстве территорий страны такое взаимодействие не скоро будет возможно. Такая общегосударственная трехуровневая система НМО должна объединять существующие сегодня разрозненные учебные центры — на первом (высшем) уровне федеральный медицинский образовательный центр, на следующем — медицинские региональные центры на уровне федеральных округов, на третьем уровне — медицинские региональные образовательные пункты на базе областных и региональных клинических больниц. На каком уровне будут участвовать образовательные организации (вузы или НИИ) сейчас окончательно не определено.

Ситуация осложняется и тем, что до сих пор профстандарты по фтизиатрии не утверждены, а ведь с учетом их необходимо разрабатывать требования к образованию, знаниям и умениям.

Остро встал вопрос о системе зачета этапов НМО. По последним рекомендациям, 36 кредитов (часов)

врач может получить за счет образовательной активности, предоставляемой медицинскими профессиональными некоммерческими организациями по специальностям, в том числе 16 ч могут быть набраны путем участия в аудиторных (конференции, семинары, мастер-классы и т.п.) или онлайн (вебинары, интернет-лекции) учебных мероприятиях, и 20 ч — при самостоятельном изучении ЭОМДО. Однако таких организаций, работающих по системе НМО, считанные единицы, и есть ли время у врача для участия в них? При этом остро встал вопрос о дополнительных финансовых и человеческих затратах на формирование НМО специалистов и дополнительных нагрузках, прежде всего, материальных, непосредственно на больницы (сохранение за врачом на время прохождения им аккредитации рабочего места и зарплаты, оплата командировочных и т.д.). Стало понятным: мнение, еще при внедрении pilotного проекта, что вводимая система НМО с аккредитацией может и не оправдать себя, не было лишено оснований.

При преимущественном использовании ЭОМДО в системе НМО практически отсутствует обратная связь между субъектом и объектом образовательного процесса. Особенностью и преимуществом ЭОМДО является их узкая тематика с четкой образовательной целью для конкретной целевой аудитории и соответствие профессиональным компетенциям врача определенной специальности. Однако при небольшом объеме, в формате лекции на 40–60 мин (1 кредит) даже при современных мультимедийных технологиях вряд ли возможно проконтролировать повышение (или закрепление) уровня компетентности врача. Контроль знаний еще возможен системой тестов, но как быть с контролем освоения умений! Да и сама система тестового контроля далеко не продуктивна, в чем все более убеждаются хотя бы на примере ЕГЭ в средней школе. В нашем случае проведения НМО образовательной организацией разработана комплексная программа 36-часовых очно-заочных этапов НМО на 5 лет, включающая основные разделы образовательного стандарта по фтизиатрии. Ее основу составляют очные лекции и семинары, для дистанционного обучения представляются различные материалы (в электронном или печатном виде). Контроль знаний осуществляется преимущественно тестовым методом, изданы комплексные тесты, с которыми врачи-специалисты работают самостоятельно с обсуждением результатов совместно с преподавателями. Контроль умений осуществляется при освоении симуляционного курса (самостоятельная работа врача по заданной теме с обсуждением результатов).

Вскрылись и другие дискуссионные вопросы внедрения НМО, представляется целесообразным обсудить некоторые из них на примере первых результа-

тов его применения. При этом необходимо учесть, что значимость распространения туберкулеза и его ликвидации очень высока не только для России, а качество борьбы с туберкулезом, следовательно, компетентности специалистов, стало одним из индикаторов качества охраны здоровья населения [8–10]. Во-вторых, существует специфика преподавания физиатрии в рамках ДПО, обусловленная, с одной стороны, концептуальным, организационным и методическим единством в специальности, а с другой — многообразием вариантов течения заболевания и типов лечебных противотуберкулезных учреждений для оказания специализированной медицинской помощи. Заметим сразу же здесь, что при реализации пилотного проекта НМО его внедрение по специальности «Физиатрия» легально обсуждались в образовательных организациях ВМШ [11–13]. Осознавая трудности и особенности его введения в отечественных условиях, рассматривали различные варианты (виды) обучения, которые могли засчитываться в балльно-рейтинговой системе НМО — от повышения квалификации на цикле усовершенствования, участия в работе различных конференций, съездов и конгрессов различного уровня, разработки научно-исследовательских тем, нормативных материалов, подготовки докладов и публикаций до защиты диссертационных исследований, учета качества и объема выполняемой врачом работы. Учитывали не только положение образовательных организаций ВМШ, но прежде всего состояние и условия

функционирования самих специалистов, которые и будут участвовать в реализации НМО по специальности [14]. Прежде всего, их кадровый состав (уровень профессиональной подготовки, возраст), занятость (преимущественно участковые врачи, сельская местность), доступность и их уровень владения информационными ресурсами и др. Однако в конечном итоге во внедряемый вариант НМО из рассматриваемых и обоснованных предложений включены лишь единичные.

## Выводы

Модернизация системы непрерывного медицинского образования и профессионального развития врачей-физиатров, как и врачей других медицинских специальностей, актуальна и необходима. Однако с учетом наличия реальных проблем как технологического, так и методического характера на начальном этапе ее внедрения целесообразно приоритетно разработать централизованно тематику и последовательность применения (использования) различных видов НМО, учитывая как показатели ее освоения объемы и качество научно-исследовательской и практической деятельности путем включения их в портфолио врача. Дальнейшее совершенствование системы НМО должно предусматривать постоянно модифицируемую, но единую формализованную базу знаний по физиатрии для создания электронных ресурсов по специальности.

## Список литературы

- Continuing Professional Development (CPD) of Medical Doctors. WFME Global Standards for Quality Improvement WFME Office: University of Copenhagen. Denmark, 2003. 38 s. Continuing Professional Development (CPD) of Medical Doctors. WFME Global Standards for Quality Improvement WFME Office: University of Copenhagen. Denmark, 2003. 38 s.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 июня 2016 г. № 334н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» ГАРАНТ.РУ: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/748684/#ixzz4Xjg2XbYz>. Prikaz Ministerstva zdravooхранenija RF ot 2 iyunja 2016 g. N 334n «Ob utverzhdenii Polozhenija ob akkreditacii specialistov» GARANT.RU: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/748684/#ixzz4Xjg2XbYz>.
- Коломиец В.М., Лебедев Ю.И., Гольев С.С. Педагогическая школа кафедры фтизиопульмонологии Курского государственного медицинского университета: формирование и перспективы // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 9. С. 54–58. Kolomiec V.M., Lebedev Ju.I., Gol'ev S.S. Pedagogicheskaja shkola kafedry ftiziopul'monologii Kurskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta: formirovaniye i perspektivy // Tuberkulez i bolezni legkih. 2015. N 9. S. 54–58.
- Врачи за здоровье: Глобальная стратегия ВОЗ по изменению медицинского образования и медицинской практики — здоровье для всех. Документ WHO/HRH/96.1. Vrachi za zdorov'e: Global'naja strategija VOZ po izmeneniju medicinskogo obrazovanija i medicinskoj praktiki — zdorov'e dlja vseh. Dokument WHO/HRH/96.1.
- Декларация по медицинскому образованию (принята 39-й Всемирной медицинской ассамблеей, Мадрид, Испания, октябрь 1987) // URL: [http://www.med-pravo.ru/International/Educ\\_Decl.htm](http://www.med-pravo.ru/International/Educ_Decl.htm) (дата обращения: 12.02.2017). Deklaracija po medicinskomu obrazovaniju (prinjata 39-j Vsemirnoj medicinskoj assambleej, Madrid, Ispanija, oktjabr' 1987). URL: [http://www.med-pravo.ru/International/Educ\\_Decl.htm](http://www.med-pravo.ru/International/Educ_Decl.htm) (data obrazhenija: 12.02.2017).
- Балкизов З.З. Обзор технологий eLearning для медицинского образования // Мед. образование и проф. развитие. 2011. № 1. С. 25–34. Balkizov Z.Z. Obzor tehnologij eLearning dlja medicinskogo obrazovanija // Med. obrazovanie i prof. razvitiye. 2011. N 1. S. 25–34.
- Морозова Т.И., Паролина Л.Е. Возможности кредитно-модульной технологии в системе дополнительного профессионального образования врачей-физиатров // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 5. С. 5–10. Morozova T.I., Parolina L.E. Vozmozhnosti kreditno-modul'noj tehnologii v sisteme dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovanija vrachej-ftiziatrov // Tuberkulez i bolezni legkih. 2012. N 5. S. 5–10.
- Спиридонова Е.А. О неоднозначных последствиях реформ в высшей школе России // Высшее образование в России. 2017. № 208 (1). С. 25–34. Spiridonova E.A. O neodnoznachnyh posledstvijah reform v vysshej shkole Rossii // Vysshee obrazovanie v Rossii. 2017. N 208 (1). S. 25–34.

9. Global Tuberculosis Report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva: World Health Organization, 2016. Global Tuberculosis Report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva: World Health Organization, 2016.
10. Сельцовский П.П., Свистунова А.С., Скрябин С.А., Борисова М.И. Перспективы непрерывного образования в после-дипломной подготовке по специальности «Фтизиатрия» // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2015. № 4. С. 44–49. Sel'covskij P.P., Svistunova A.S., Skryabin S.A., Borissova M.I. Perspektivnye nepreryvnogo obrazovaniya v poslediplomnoj podgotovke po special'nosti «ftiziatrija» // Tuberkulez i social'no znachimye zabolevanija. 2015. N 4. S. 44–49.
11. Задорожный Ю.В., Логинова А.С., Маранова Н.В. Российская система образования и Болонский процесс: две стороны медали // Высшее образование сегодня. 2016. № 4. С. 49–52. Zadorozhnyj Ju.V., Loginova A.S., Maranova N.V. Rossijskaja sistema obrazovaniya i Bolonjskij process: dve storony medali // Vysshee obrazovanie segodnja. 2016. N 4. S. 49–52.
12. Власова И., Окунева Д. Битва за магистра. Очередная реформа российской высшей школы может обернуться провалом // Новые известия. 2006. 19 июля. URL: <http://www.nevizv.ru/society/2006-07-19/50383-bitva-za-magistra.html> (дата обращения: 12.02.2017). Vlasova I., Okuneva D. Bitva za magistra. Ocherednaja reforma rossijskoj vysshej shkoly mozhet obernut'sja provalom // Novye izvestija. 2006. 19 iulija. URL: <http://www.nevizv.ru/society/2006-07-19/50383-bitva-za-magistra.html> (data obrashhenija: 12.02.2017).
13. Равильоне М., Коробицин А.А. Ликвидация туберкулеза — новая стратегия ВОЗ в эру устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2016. № 11. С. 7–15. Ravil'one M., Korobicin A.A. Likvidacija tuberkuleza — novaja strategija VOZ v jero ustojchivogo razvitiya, vklad Rossijskoj Federacii // Tuberkulez i bolezni legkih. 2016. N 11. S. 7–15.
14. Нечаева О.Б., Стерликов С.А., Хуриева Н.Б. Целевые индикаторы и показатели Государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г. // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 12. С. 25–34. Nечаева O.B., Sterlikov S.A., Huriëva N.B. Celevye indikatory i pokazateli Gosudarstvennoj programmy razvitiya zdorovoohranenija Rossii do 2020 g. // Tuberkulez i bolezni l'jogikh. 2014. N 12. S. 25–34.

Поступила в редакцию 07.12.2017 г.

#### Сведения об авторах:

Коломиец Владислав Михайлович — доктор медицинских наук, профессор Курского государственного медицинского университета; 305046, г. Курск, Спортивная ул., д. 35; e-mail: [vlacom@mail.ru](mailto:vacom@mail.ru);

Корнеева Снежана Ивановна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии Курского государственного медицинского университета; 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.



На официальном сайте журнала «Медицинский альянс»

вы можете скачать архив всех номеров,  
направить в редакцию статью в режиме онлайн.

УДК 614.2(470.1)

# Общественный взгляд на проблемы здоровья народов Севера: на примере Сургутского района Югры

С.Х. Хакназаров

Обско-угорский институт прикладных исследований и разработок, г. Ханты-Мансийск

## Public view to the health problems in the Northern people: on the example of the Surgut region in Yugra

S. Khaknazarov

Ob-Ugric Institute of applied researches and development, Khanty-Mansiysk

© С.Х. Хакназаров, 2018 г.

### Резюме

Тема здоровья и социальных проблем коренных народов Севера (КНС) была и остается актуальной в современных условиях. Данной проблеме посвящено много исследовательских работ. В нашей статье указанная тема рассмотрена в контексте социологических исследований, проведенных сотрудниками Обско-угорского института прикладных исследований и разработок в 2016 г. в Сургутском районе Ханты-Мансийского автономного округа — Югры. Рассматриваются социальные (в том числе экологические и экономические) факторы, влияющие на здоровье местного населения. По результатам исследований установлено, что по причине промышленных разработок недр происходит ухудшение экологического состояния региона (района) проживания КНС. Большинство респондентов оценивает экологическое состояние своего района как неудовлетворительное. Также выявлено, что на здоровье местного населения в большей степени влияют следующие проблемы: загрязненного воздуха, почвы, воды; низкое качество медицинского обслуживания населения, пьянство и алкоголизм среди населения, плохое качество воды и низкое качество продуктов питания.

**Ключевые слова:** народы Севера, здоровье, факторы, экологическое состояние, доходы, расходы, проблемы, респонденты, Сургутский район

### Summary

By the study results it is established that the health and social problems of the indigenous people of the North (IPN) were and remain relevant currently. Many studies are devoted to this problem. In our article we will consider mentioned problem in the context of the sociological study conducted by the staff of Ob-Ugric Institute of applied researches and development in 2016 in the Surgut region of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Yugra. The factors influencing health of local population are considered social (including ecological and economic) issues. The study results is established due to industrial mining ecological condition of the region (area) where indigenous people are living is worsening. Most of respondents estimate an ecological condition of the area as unsatisfactory. It is also revealed that health of local population is influenced more by the following problems; the polluted air, the soil, waters, low quality of medical care of the population, alcoholism and alcoholism among the population, bad quality of water and poor quality of food.

**Keywords:** peoples of the North, health, factors, ecological state, income, expenses, problems, respondents, Surgut district

## Введение

Начальным этапом бурного освоения природно-сырьевых ресурсов Российского Севера считаются 1930-е и 1940-е гг. XX в., когда стала создаваться транспортная и промышленная инфраструктура, выросли города и рабочие поселки. Так началось освоение природно-сырьевых ресурсов северных регионов страны. Как отмечает А.В. Кривощапкин, разработка нефтегазовых месторождений сопровождается катастрофическим уменьшением площадей, занятых лесами, интенсивным загрязнением рек и озер, подземных вод, атмосферного воздуха, земли. Загрязнение окружающей среды особенно отразилось на водоемах Средней Оби, куда сбрасываются большие объемы хозяйственно-бытовых стоков, что отрицательно сказывается на развитии кормовой базы рыб и их воспроизводстве, путях миграции и местах зимовок [1].

С приходом мигрантов в северные регионы страны для промышленного освоения территории состояние здоровья северных этнических народов стало зависеть от воздействия техногенных и социальных факторов, которые начали выступать на первый план. Определяющее значение в формировании демографических процессов и заболеваемости стало принадлежать комплексу экологических, экономических и социально-гигиенических факторов, изменивших стереотип адаптации коренных народов не в лучшую сторону. Произошло снижение качества здоровья этносов за счет нарушения биологических, функциональных, социальных и культурных ритмов жизнедеятельности, то есть нарушения биологических и функциональных процессов в организме человека, обусловленных истощением адаптационных резервов организма человека (избыток или дефицит макро- или микроэлементов) и т.п. [2]. В свою очередь, усиленные миграционные процессы способствуют росту числа этнически смешанных браков, в результате чего происходят значительные изменения в составе генофонда отдельных коренных народов.

С другой стороны, загрязнение окружающей среды способствовало разрушению пищевых цепочек («лишайники — олени — люди» или «речная и озёрная рыба — человек»). Из-за разрушения пищевых цепочек, уменьшения потребления натуральных северных продуктов и увеличения потребления углеводов у северных этносов начали возникать дезадаптивные изменения в обменных процессах, прием пищи не стал соответствовать ритму процесса пищеварения. Нарушение сбалансированного соотношения белков, жиров и углеводов привело к развитию клинических признаков иммунной недостаточности. Как известно, неадекватный тип иммунного реагирования требует

индивидуального подхода к профилактике инфекционных заболеваний и, прежде всего, специфической вакцинации [2].

Общеизвестно, что здоровье населения является одним из важнейших показателей уровня благосостояния и благополучия общества, и именно здоровье населения определяет сохранение и развитие человеческого потенциала страны — один из основных факторов прогресса. Здоровье сказывается на продолжительности и качестве жизни, воспроизводстве населения, его трудоспособности.

Вопросы здоровья коренных народов Севера остаются актуальными в современных условиях. Данной проблеме посвящено много исследовательских работ. Например, касаясь вопроса нарастающего ухудшение уровня здоровья коренного населения Сибири в последнее десятилетие, отмечается, что именно жители Сибири имеют эволюционно выработанные механизмы выживания в неблагоприятных климатогеографических условиях этих регионов. Снижение устойчивости к заболеваниям у коренных жителей Сибири обусловлено, прежде всего, негативным действием социально обусловленного стресса. По мнению многих специалистов, малочисленные народы на большинстве территорий Сибири оказались сегодня одной из самых незащищенных групп населения. Среди главных причин такого положения: тяжелые бытовые условия, недостаточный учет этнического своеобразия коренных народностей, их традиций и обычаяв.

Отметим, что необходимым условием здоровья и благосостояния людей является наличие таких важнейших функций окружающей среды, которые способны, с одной стороны, обеспечить человека средствами к существованию, а с другой — поглощать загрязняющие вещества и самоочищаться. В поддержании цикла потребления и восстановления ресурсов эти две функции не только тесно переплетены, но именно они становятся все более уязвимыми и нарушенными в результате нерациональной и активной деятельности человека [3].

Затрагивая вопросы здоровья коренных народов Севера, Ю.А. Гончан подчеркивает, что происходит неуклонное ухудшение состояния здоровья коренных народов. Средняя продолжительность жизни коренных народов крайне низкая. До пенсионного возраста доживает только 8,5% представителей этих народов. Показатели заболеваемости в 1,5 раза выше среднероссийских. Наблюдается значительный рост частоты таких патологий, как туберкулез, вирусный гепатит, кожные, паразитарные заболевания. При этом в районах проживания коренных народов снижается численность врачей и среднего медицинского персонала [4–7].

Н.А. Силантьева отмечает, что одной из наиболее страшных угроз этносу северных народов является проблема алкоголизма. По уровню заболеваемости населения алкоголизмом и алкогольными психозами почти все северные народы Российской Федерации занимают ведущие места. Причины северного алкоголизма — это образ жизни, социальные проблемы, недостаток солнца. Однако профессор Международного независимого эколого-политологического университета А.И. Козлов объясняет специфический характер алкоголизма у коренных народов генетической обусловленностью. В последние годы отмечаются более раннее начало употребления алкогольных напитков (12–14 лет) и быстрая потеря контроля над употреблением алкоголя. Алкоголизация обуславливает и высокую смертность от случайных причин (утонул, замерз и т.д.). Травмы и отравления стоят на первом месте среди причин смертности у коренных народов Севера, и более 50% смертей приходится на население трудоспособного возраста [7].

Затрагивая вопрос о медицинском обслуживании коренных народов Севера, отметим, что медицинское обслуживание коренных жителей округа имеет свою специфику. Большие расстояния от места жительства до стационарных больниц, отсутствие дорог, слабые возможности технического обеспечения средствами связи (телефон, рация) затрудняют оказание специализированной медицинской помощи коренному населению, особенно ведущему традиционный образ жизни. Зачастую северные аборигены обращаются к врачу только в кризисных ситуациях, отсюда — хронизация многих болезней. Большое значение в этих условиях имеет эффективность функционирования мобильной системы предоставления медицинских услуг в отдаленных районах проживания и хозяйственной деятельности коренных малочисленных народов. В Ханты-Мансийском автономном округе создана особая модель службы охраны здоровья коренных народов Севера [8–10].

#### **Краткая характеристика района исследований**

Сургутский район расположен в центральной части Ханты-Мансийского автономного округа — Югры (территория Средней Оби). Общая площадь района составляет 105,2 тыс. кв. км. Численность населения района составляет 122,6 тыс. чел. (на 01.01.2017). 42% территории района занимают общинно-родовые угодья (157 шт.), где проживают более 500 семей (более 2000 чел.) КНС, которые занимаются в основном традиционными видами хозяйственной деятельно-

сти. Общая численность КНС на территории района составила более 3000 чел. (2,7% населения района) [11].

#### **Материалы и методы исследования**

В 2016 г. сотрудниками Обско-угорского института прикладных исследований и разработок (г. Ханты-Мансийск) с целью изучения современного экологического и социально-экономического состояния КНС Югры были проведены этносоциологические исследования<sup>1</sup> в местах компактного проживания населения. В частности, нам было интересно узнать мнение местных жителей о факторах, влияющих на их здоровье.

Опросы проводились в анкетной форме. Анкеты содержали вопросы с вариантами ответов. Респондентам нужно было выбрать только те ответы, которые они считали приемлемыми. Помимо анкет, было много устных бесед по наболевшим проблемам.

Анкетные данные обработаны в программе для обработки социологической информации «Vortex». Данная работа опирается также на результаты наших исследований, проведенных в 2008 и 2011 гг. на территории рассматриваемого района.

#### **Результаты и их обсуждение**

В опросах 2016 г. приняли участие 99 респондентов, мужчины составили 36,4%, женщины — 63,6%.

В качестве одной из проблем мы будем рассматривать проблему здоровья. В контексте рассматриваемой темы немаловажной является оценка респондентами района экологического состояния региона. В свою очередь, экологическое состояние является одним из факторов, влияющих на здоровье населения, обуславливающих адекватное для здорового образа жизни состояние окружающей среды и рациональное природопользование.

Абсолютное большинство респондентов (71,7 и 98,0% соответственно по результатам опросов 2016 и 2011 гг.) Сургутского района отметили, что в результате промышленных разработок недр происходит ухудшение экологического состояния региона (района) их проживания. Как видим, взгляды респондентов района по данному вопросу практически совпадают. Лишь незначительная доля респондентов (6,8%) района отметили, что в результате промышленных разработок недр происходит улучшение экологического состояния региона (района) их проживания.

<sup>1</sup> Организатор и руководитель исследований — автор статьи. Эмпирический опрос на месте провели сотрудники Сургутского филиала Обско-угорского института прикладных исследований и разработок. Обработку результатов в программе для обработки социологической информации выполнила научный сотрудник научно-исследовательского отдела социально-экономического развития и мониторинга Н.В. Ткачук.

Оценивая экологическое состояние своего района в настоящее время, абсолютное большинство респондентов (70,7%) обозначили экологическое состояние региона как неудовлетворительное. Считают его удовлетворительным 26,3% опрошенных. Важно отметить, что по сравнению с 2011 г. взгляды респондентов района по данному вопросу практически не изменились, то есть абсолютное большинство респондентов (98,0%) также считают экологическое состояние своего района неудовлетворительным.

Для выяснения причин неудовлетворительной оценки респондентов нами был поставлен вопрос такого характера: «*А если неудовлетворительно, то почему?*». Ответы респондентов распределились следующим образом: происходит загрязнение рек и водоемов — 64,6% (99,0%); высыхают и вырубаются леса — 39,4% (90,5%); уменьшается численность животных, дичи и рыбы — 38,9% (96,5%); происходит загрязнение атмосферного воздуха — 26,9%; выводятся из оборота огромные территории угодий и оленепастбищ и т.п. — 16,7% (92,5%). Респонденты также отметили следующее: сжигают леса (5,0%), отходы от городских жителей (12,9%).

Отвечая на поставленный вопрос: «*Как Вы думаете, что в большей степени влияет на здоровье местного населения?*» (табл. 1), абсолютное большинство респондентов (80,8%) района примерно так же, как и в 2011 г., на первое место поставили проблемы загрязнения воздуха, почвы, воды (96,0%). В отличие от 2011 г., респонденты на втором месте отметили проблему низкого качества медицинского обслуживания (60,6% против 7,0%). На третьем месте респонденты обозначили проблему пьянства и алкоголизма

(55,6%). На четвертом и пятом местах респонденты отметили проблему плохого качества воды (41,4%) и низкого качества продуктов питания (33,3%).

По результатам ранее проведенных исследований в Сургутском районе (2008), при ответе на тот же вопрос выяснилось, что также большинство респондентов из числа КНС и экспертов на первое место поставили проблему загрязненного воздуха, почвы, воды (82 и 72% соответственно по району). На втором и третьем местах респонденты из числа КНС отметили проблему нехватки денег на медикаменты (59,83%) и низкого медицинского обслуживания (43,23%). По мнению экспертов, проблеме низкого медицинского обслуживания отводится второе место (44,83%). Также респонденты отметили низкое качество продуктов питания (31 и 7,86% соответственно эксперты и представители КНС). Как видим, в отличие от 2006 г., ответы респондентов из числа КНС сильно изменились (35 и 7,86% соответственно в 2006 и 2008 гг.). По нашему мнению, данное расхождение объясняется тем, что опросы в 2008 г. (Сургутский район) проводились в основном на территориях традиционного природопользования, где население в основном употребляет экологически чистую продукцию. В отличие от представителей КНС, эксперты данную проблему поставили на второе и третье места (44,83 и 31,03% соответственно по личному здоровью и населению района). На четвертом месте респонденты из числа КНС и эксперты отметили проблему плохого качества воды (19,2 и 24,1% соответственно).

В отличие от респондентов Сургутского района, отвечая на этот же вопрос, большинство респондентов

Таблица 1

**Распределение ответов на вопрос: «Как Вы думаете, что в большей степени влияет на здоровье коренного населения?» (n\*=300)\*\***

| Варианты ответов                          | 2011 (n=201) |      | 2016 (n=99) |      |
|---|--------------|------|-------------|------|
|   | абс. число   | %    | абс. число  | %    |
| Загрязненный воздух, почва, вода          | 102          | 96,0 | 80          | 80,8 |
| Пьянство и алкоголизм                     | 91           | 85,6 | 55          | 55,6 |
| Нехватка денег на медикаменты             | 48           | 44,8 | 4           | 4,0  |
| Низкое качество продуктов питания         | 31           | 17,4 | 33          | 33,3 |
| Плохое качество воды                      | 10           | 15,9 | 41          | 41,4 |
| Низкое качество медицинского обслуживания | 14           | 7,0  | 60          | 60,6 |
| Стрессы на работе и дома                  | 11           | 5,5  | 18          | 18,2 |
| Повышенный уровень радиации               | 0            | 0,0  | 15          | 15,2 |
| Затруднились ответить                     | 4            | 3,7  | 2           | 2,0  |

\* Число респондентов; \*\* сумма превышает 100%, поскольку один опрошенный мог дать несколько ответов одновременно.

Таблица 2

**Ответы респондентов на вопрос: «Как Вы считаете, какие проблемы необходимо решать в первую очередь в Вашем населенном пункте и районе?», %\***

| Варианты ответов                                   | 2011 | 2016 |
|--|------|------|
| Улучшение состояния окружающей среды               | 89,7 | 60,6 |
| Решение жилищной проблемы                          | 84,1 | 54,5 |
| Алкоголизм и пьянство                              | 79,4 | 46,5 |
| Организация рабочих мест                           | 67,3 | 44,4 |
| Обеспечение стариков и малоимущих                  | 60,7 | 54,5 |
| Снижение цен на товары                             | 20,6 | 31,3 |
| Улучшение качества продуктов питания               | 18,7 | 60,6 |
| Повышение уровня образования                       | 10,3 | 30,3 |
| Своевременная индексация зарплаты, пенсий, пособий | 7,5  | 14,1 |
| Наркомания   | 0,0  | 0,0  |
| Транспортные (прокладка и улучшение дорог)         | 0,0  | 19,2 |
| Затруднились ответить                              | 2,8  | 2,0  |

\* Сумма превышает 100%, поскольку один опрошенный мог дать несколько ответов одновременно.

Нижневартовского района на первое место поставили проблемы нехватки денег на медикаменты (34 и 40% по населению района и личному здоровью соответственно). На втором месте респонденты отметили проблему низкого уровня медицинского обслуживания (32 и 30% по населению района и по личному здоровью соответственно). Эту проблему эксперты поставили на третье место (35 и 37% соответственно). Эксперты на первых местах обозначили проблему стресса на работе и дома (40,5%) и проблему плохого качества воды (38%). На третье место респонденты из числа КНС поставили проблему загрязненного воздуха, почвы и воды (26%). Также респонденты из числа КНС отметили проблему плохого качества воды (21%) [9].

Касаясь этого же вопроса, большинство респондентов из числа КНС и экспертов Нефтеюганского района на первое место поставили проблему плохого качества воды (39,4 и 60% соответственно). Представители КНС на второе и третье места поставили проблемы нехватки денег на медикаменты (30,7%) и загрязненного воздуха, почвы, воды (22,12%) [10].

Важно отметить, что данное мнение поддерживают и жители (в том числе эксперты) других районов округа, что говорит о необходимости решения отмеченных проблем на местах при содействии окружных и местных административных органов власти на местах.

Относительно связи между здоровьем респондентов (и их детей) и состоянием окружающей природной среды, отвечая на аналогичный вопрос, 49,7% респондентов отметили, что связь, безусловно, существует. Что такая связь может существовать, полагают 19,7% респондентов. Считают, что нет, вряд ли существует такая связь, 15,6% опрошенных.

Отвечая на вопрос: «Как Вы считаете, какие проблемы необходимо решать в первую очередь в Вашем населенном пункте и районе?» (табл. 2), респонденты отметили, что в первую очередь необходимо решать следующие проблемы: 1) улучшение состояния окружающей среды — 60,6% (89,7%); 2) жилищные — 54,5% (84,1%); 3) пьянства и алкоголизма — 46,5% (79,4%); 4) организации рабочих мест — 44,4% (67,30%); 4) обеспечения стариков и малоимущих — 54,5% (60,7%); 5) снижения цен на товары — 31,3% (20,6%); 6) улучшения качества продуктов питания 60,6% (18,7%) и т.п.

В ходе предыдущих опросов, отвечая на этот же вопрос, респонденты Сургутского района (2008) отметили, что в первую очередь необходимо решать следующие проблемы: пьянства и алкоголизма (34,8 и 31,28%), улучшения качества продуктов питания (31,28 и 29,96%) и жилья (32,6 и 29,52% соответственно

в населенном пункте и районе) [9]. Следует отметить, что такой взгляд поддерживают и жители (в том числе эксперты) других районов округа, что говорит о необходимости решения указанных проблем на местах при содействии окружных и местных административных органов.

Задав вопрос, «Основные источники Ваших доходов?», мы выяснили, что, основными источниками доходов респондентов являются (табл. 3): 1) сдача дикоросов, мяса, рыбы — 49,5% (2,8%); 2) продажа продукции традиционных промыслов 33,3% (96,3%); 3) выплаты из социальных фондов — 41,4% (43,0%); 4) заработка плата 35,4 (8,7%); 5) продажа продукции традиционных промыслов — 33,3% (96,3%). Расхождения по ответам респондентов в 2011 и 2016 гг. объясняется тем, что в 2011 г. в опросах в основном участвовали респонденты из числа коренных народов Севера, ведущих традиционную хозяйственную деятельность и проживающих в основном на территориях традиционного природопользования коренных народов Севера. В отличие от 2016 г., в 2008 г. основными источниками доходов были: продажа продукции традиционных промыслов (37%), доход от предпринимательства (29%) и выплаты из социальных фондов (17%).

<sup>2</sup> В скобках приведены данные за 2011 г.

Таблица 3

**Основные источники доходов КНС, %\***

| Варианты ответов   | 2011 | 2016 |
|--|------|------|
| Сдача дикоросов, мяса, рыбы  | 2,8  | 49,5 |
| Выплаты из социальных фондов                                       | 43,0 | 41,4 |
| Заработка плата  | 18,7 | 35,4 |
| Продажа продукции традиционных промыслов собственного производства | 96,3 | 33,3 |
| Компенсация от Сургутнефтегаза                                     | 1,9  | —    |
| Доход от предпринимательства                                       | 0,0  | 5,1  |
| Другие источники   | 0,0  | 10,1 |
| По экономическим соглашениям                                       | 0,0  | —    |
| Затруднились ответить  | 1,9  | 8,1  |

\* Сумма превышает 100%, поскольку один опрошенный мог дать несколько ответов одновременно.

Таблица 4

**Распределение ответов на вопрос  
«На что тратят КНС основную часть доходов?», %\***

| Варианты ответов  | 2011 | 2016 |
|---|------|------|
| Питание и одежда  | 98,1 | 82,8 |
| Лекарства и лечение   | 95,3 | 43,4 |
| Запасные части и средства традиционных видов хозяйственной деятельности | 93,5 | 28,3 |
| Образование детей   | 29,9 | 28,3 |
| Развлечения   | 2,8  | 2,0  |
| Затруднились ответить   | 1,9  | 2,0  |

\* Сумма превышает 100%, поскольку один опрошенный мог дать несколько ответов одновременно.

Данные о том, на что тратят основную часть своих доходов, представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, респонденты основную часть своих доходов тратят на: 1) еду и одежду — 98,1% (82,8%); 2) лекарства и лечение — 95,3% (43,4%); 3) приобретение запасных частей и средства традиционных видов хозяйственной деятельности — 93,5% (28,3%); 4) образование детей — 29,9% (28,3%).

**Выводы и рекомендации**

- абсолютное большинство респондентов считают, что в результате промышленных разрабо-

ток недр происходит ухудшение экологического состояния района их проживания;

- оценивая экологическое состояние своего района в настоящее время, абсолютное большинство респондентов определили его как неудовлетворительное, удовлетворительным этот показатель считает лишь незначительная доля жителей;
- с точки зрения большинства респондентов, на здоровье местного населения в большей степени влияют следующие проблемы: загрязнение воздуха, почвы, воды, низкое качество медицинского обслуживания населения, пьянство и алкоголизм среди населения, плохое качество воды и низкое качество продуктов питания;
- большинство респондентов полагают, что в их населенных пунктах в первую очередь необходимо решать следующие проблемы: улучшение состояния окружающей среды, жилищные, пьянства и алкоголизма, организации рабочих мест, обеспечения старииков и малоимущих, снижения цен на товары, улучшения качества продуктов питания;
- главными источниками доходов респондентов являются: сдача дикоросов, мяса, рыбы, продажа продукции традиционных промыслов, выплаты из социальных фондов, заработка плата;
- абсолютное большинство респондентов (95,3%) основную часть своих доходов тратят на лекарства и лечение.

Исходя из вышесказанного, автором рекомендовано следующее:

- организовать качественное медицинское обслуживание КНС в труднодоступных районах их проживания;
- контролировать качество медицинского обслуживания в районах проживания КНС;
- проводить экологический контроль в районах проживания КНС (в том числе решить проблему качества питьевой воды);
- проводить мониторинг правового обеспечения медицинских проблем на территориях проживания народов Севера;
- проводить экологический мониторинг природной среды и здоровья населения Севера;
- обеспечить рациональное безопасное питание и водоснабжение;
- обеспечить доступность медицинской помощи;
- приблизить медицинскую помощь к местам компактного проживания коренного населения;
- продолжить практику сезонных выездных бригад специалистов летом и зимой.

## Список литературы

1. Кривошапкин А.В. Добывающие промышленные компании и народы Севера // Освоение Севера. 2014. № 5. С. 15–16. Krivoshapkin A.V. Dobiyayushchie promyshlennye kompanii i narody Severa // Osvoenie Severa. 2014. N 5. S. 15–16.
2. Манчук В.Т., Надточий Л.А. Состояние и тенденции формирования здоровья коренного населения Севера и Сибири // Бюллетень СО РАМН. 2010. N 30 (3). С. 24–32. Manchuk V.T., Nadtochii L.A. Sostoyanie i tendentsii formirovaniya zdorov'ya korennoogo naseleniya Severa i Sibiri // Byulleten' SO RAMN. 2010. N 30 (3). S. 24–32.
3. Окружающая среда и здоровье человека: Российский национальный комитет содействия программе ООН по окружающей среде. URL: <http://www.unepcom.ru/globenv/15.html> (дата обращения: 23.05.2013). Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e cheloveka: Rossiiskii natsional'nyi komitet sodeistviya programme OON po okruzhayushchei srede. URL: <http://www.unepcom.ru/globenv/15.html> (data obrashcheniya: 23.05.2013).
4. Гончан Ю.А. Правовое обеспечение социальных гарантий коренных малочисленных народов финно-угорской группы в Российской Федерации, в том числе в системе высшего профессионального образования // Вестник Югорского государственного университета. 2013. № 1. С. 52–60. Gonchan Yu.A. Pravovoe obespechenie sotsial'nykh garantii korennykh malochislennykh narodov finno-ugorskoi gruppy v Rossiskoi Federatsii, v tom chisle v sisteme vysshego professional'nogo obrazovaniya // Vestnik Yugorskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013. N 1. S. 52–60.
5. Базарова А.Г. Состояние здоровья как интегральный показатель уровня и качества жизни коренных малочисленных народов // Этносоциальные процессы в Сибири. 2014. № 5. С. 154–156. Bazarova A.G. Sostoyanie zdorov'ya kak integral'nyi pokazatel' urovnya i kachestva zhizni korennykh malochislennykh narodov // Etnosotsial'nye protsessy v Sibiri. 2014. N 5. S. 154–156.
6. Сорокина С.А., Загдын З.М. Социально-экономические, культурные и психологические факторы, влияющие на распространение туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов России (обзор) // Медицинский альянс. 2016. № 3. С. 24–29. Sorokina C.A., Zagdyn Z.M. Sotsialno-ekonomicheskie, kulturni b psichologicheskie faktory, vliyayushchie na rasprostranenie tuberkuleza i VICH-infectsii sredi korennyx malochislennyx narodov Rossii (obzor) // Meditsinskiy alians. 2016. N 3. S. 24–29.
7. Хакназаров С.Х., Корчина Т.Я., Корчина И.В. Социоэкологические факторы здоровья коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры. Ханты-Мансийск: Изд-во «Печатный мир г. Ханты-Мансийск», 2013. 126 с. Khaknazarov S.Kh., Korchina T.Ya., Korchina I.V. Sotsioekologicheskie faktory zdorov'ya korennoogo naseleniya Khanthy-Mansiiskogo avtonomnogo okruga — Yugry. Khanty-Mansiisk: Izd-vo «Pechatnyi mir g. Khanty-Mansiisk», 2013. 126 s.
8. Хакназаров С.Х. Анализ факторов, влияющих на здоровье коренных народов Севера Нефтеюганского района Югры: социологический анализ: мат-лы III Международной научно-практической конференции «Особенности формирования здорового образа жизни: факторы и условия». Улан-Удэ: ИД ВСГУТУ; 2015. С. 310–3. Khaknazarov S.Kh. Analiz faktorov, vliyayushchikh na zdorov'e korennykh narodov Severa Nefteyuganskogo raiona Yugry: sotsiologicheskii analiz. Materialy III Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Osobennosti formirovaniya zdorovogo obraza zhizni: faktory i usloviya». Ulan-Ude: ID VSGUTU; 2015. S. 310–313.
9. Силантьева Н.А. Актуальные проблемы современного развития коренных малочисленных народов Севера // Северный регион: наука, образование, культура. 2015. Т. I. № 2 (32). С. 145–148. Silant'eva N.A. Aktual'nye problemy sovremennoego razvitiya korennykh malochislennykh narodov Severa // Severnyi region: nauka, obrazovanie, kul'tura. 2015. T. I. N 2 (32). S. 145–148.
10. Пивнева Е.А. Ханты-Мансийский автономный округ — Югра // Север и северяне. Современное положение коренных малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока России. М.: Изд-во ИЭА РАН, 2012. С. 60–70. Pivneva E.A. Khanty-Mansiiskii avtonomnyi okrug — Yugra // Sever i severyane. Sovremennoe polozhenie korennykh malochislennykh narodov Severa, Sibiri i Dal'nego Vostoka Rossii. Moscow: Izdatel'stvo IEA RAN, 2012. S. 60–70.
11. Официальный сайт Администрации Сургутского района. URL: <http://www.admsr.ru/region/people/> (дата обращения: 07.12.2017). Ofitsial'nyi sait Administratsii Surgutskogo raiona. URL: <http://www.admsr.ru/region/people/> (data obrashcheniya: 07.12.2017).

Поступила в редакцию 11.12.2017 г.

## Сведения об авторе:

Хакназаров Сайдмурод Хамдамович — кандидат геолого-минералогических наук, заведующий научно-исследовательским отделом социально-экономического развития и мониторинга Обско-угорского института прикладных исследований и разработок; 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 14; e-mail: s\_haknaz@mail.ru.

УДК 616-002.5-615.371

# Вирулентность *Mycobacterium bovis*-BCG (обзор литературы)

Б.И. Вишневский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Virulence of *Mycobacterium bovis*-BCG (review)

B. Vishnevskiy

St. Petersburg Research Institute of Phthisopulmonology

© Б.И. Вишневский, 2018 г.

### Резюме

Изложена краткая история создания вакцины БЦЖ как искусственно созданного мутанта вирулентного штамма *M. bovis*. Показано, что в основе модификации БЦЖ находится утрата вследствие многократного пасирования на неблагоприятной питательной среде многочисленных генетических факторов вирулентности. В частности, один из основных факторов вирулентности патогенных микобактерий видовой регион различия RD1 отсутствует у всех субштаммов БЦЖ. Имеющиеся поствакцинальные осложнения объясняются остаточной вирулентностью вакцины, так же как и особенностями иммунитета человеческого макроорганизма. Для объяснения остаточной вирулентности вакцины большое значение имеет открытие L-трансформации БЦЖ в организме вакцинированных детей (Шмелев Н.А., Дорожкова И.Р., Земскова З.С., 1976), которая позволяет L-формам длительно персистировать в лимфоузлах, но при неблагоприятных для макроорганизма условиях реверсировать в клеточные формы и вызывать поствакцинальные осложнения различной тяжести.

**Ключевые слова:** БЦЖ искусственный мутант *M. bovis*, осложнения вакцинации, потеря факторов

вирулентности, остаточная вирулентность, L-трансформация БЦЖ

### Summary

The short history of creation of BCG vaccine as artificially created mutant of the virulent strain of *M. bovis* is stated. It is shown that the base of modification of BCG is a loss of numerous genetic factors of virulence owing to repeated passaging on an adverse medium. In particular, one of major factors of virulence of pathogenic micobacteria the specific region of difference of RD1 is absent at all sub-strains of BCG. Existing postvaccinal complications are explained by residual virulence of vaccine, also as well as special features of immunity of a human macroorganism. For the explanation of the residual virulence of vaccine the great importance has the discovery of L-transformation of BCG in an organism of the vaccinated children (N.A. Shmelyov, I.R. Dorozhkova, H. S. Zemskova, 1976) which allows the long persistence of L-forms in lymph nodes, but under adverse conditions for a macroorganism L-forms can reverse in cellular forms and cause post-vaccinal complications of various gravity.

**Keywords:** BCG artificial mutant *M. bovis*, vaccination complications, loss of virulence factors, residual

Вакцина *M. bovis*-BCG (БЦЖ) была создана французскими микробиологами А. Кальметтом и К. Гереном из вирулентного штамма микобактерий туберку-

леза (МБТ) бычьего вида путем длительного пересева (230 последовательных пассажей в течение 13-летнего периода 1909–1921 гг.) на неблагоприятной для

роста МБТ картофельной среде с добавлением глицерина и бычьей желчи. Авторы начали пассажи штамма в 1908 г. Они установили, что через 4 года штамм потерял вирулентность для рогатого скота и морской свинки, а через 13 лет (после 230-й генерации) и для других животных (кролика и обезьяны). Вместе с тем подопытные животные стали резистентными к последующему заражению МБТ [1].

Все существующие ныне вакциновые штаммы имеют происхождение от первоначального изолята *M. bovis*, который Кальметт и Герен пассировали через многочисленные циклы. Существует большое число штаммов БЦЖ, хотя на французский пастеровский штамм 1173 Р2, датский штамм 1331, штамм фирмы «Глаксо» 1077 и токийский штамм 172 приходится около 90% вакцинаций БЦЖ в мире. В России производство собственной вакцины БЦЖ из французского пастеровского штамма 1173 Р2 налажено А.И. Тогуновой в 1921 г. В плане эффективности ни один штамм БЦЖ не обладает явными преимуществами перед другими штаммами и не существует глобального консенсуса относительно того, какой штамм БЦЖ является оптимальным для общего использования [2].

Вакцина БЦЖ обладает так называемой остаточной вирулентностью, которая позволяет персистировать в организме человека, вегетировать главным образом в лимфатических узлах, вызывая ограниченные специфические морфологические изменения с последующим их рассасыванием и сохранением повышенной резистентности к вирулентной туберкулезной инфекции [1, 2]. Для лучшего понимания остаточной вирулентности БЦЖ большое значение имеет открытие L-трансформации БЦЖ в организме вакцинированных детей (Шмелев Н.А., Дорожкова И.Р., Земскова З.С. «L-трансформация *Mycobacterium bovis*-BCG», Диплом на открытие № 180, 1976). При сохранении постvakцинальной аллергии клеточные формы БЦЖ довольно быстро перестают обнаруживаться в организме. Но, как показали авторы открытия, БЦЖ в виде L-форм могут длительно персистировать в лимфоузлах, поддерживая аллергическую реакцию, а при неблагоприятных для макроорганизма условиях реверсировать в клеточные формы, вызывающие постvakцинальные осложнения различной тяжести.

Исследование вирулентности БЦЖ и ее механизмов имеет актуальное значение для изучения патогенеза постvakцинального иммунитета и уточнения ее роли в возможных осложнениях вакцинации. Кроме того, изучение факторов вирулентности БЦЖ важно для разработки новых рекомбинантных вакцин БЦЖ, но этот вопрос требует отдельного рассмотрения.

По данным ВОЗ осложнения после вакцинации БЦЖ наблюдаются редко: частота летальной диссеминации БЦЖ оценивается в 0,19–1,56 на 1 млн вакцини-

рованных лиц, и ее жертвами почти исключительно становятся непреднамеренно иммунизированные лица с тяжелыми нарушениями клеточного иммунитета. Значительные местные реакции, например, обширное местное изъязвление и регионарный лимфаденит наблюдаются у <1:1000 и в большинстве случаев (>90%) среди лиц с иммунодефицитом. Редко наблюдаются БЦЖ-оститы, причем, как правило, они были связаны с использованием определенных партий вакцины [3].

В России общее количество осложнений после вакцинации БЦЖ, по данным литературы, составляет 0,02–1,2%, после ревакцинации 0,003% [4]. В той же публикации проведен анализ постvakцинальных осложнений в Северо-Западном регионе РФ. В структуре осложнений основное место (68,2%) занимали БЦЖ-лимфадениты, осложнения со стороны костно-суставной системы наблюдались в 18,2% случаев.

Всемирная организация здравоохранения относит негенерализованные БЦЖ-ассоциированные костные осложнения к постvakцинальным осложнениям 2-й категории («проявления персистирующей БЦЖ-инфекции без летального исхода»), при этом большинство (почти 90%) из них составляют локальные очаговые формы (оститы) [5].

В этом плане очень важна дифференциальная диагностика костно-суставного туберкулеза и БЦЖ-оститов у детей, поскольку установка того или иного диагноза требует различного подхода к противоэпидемическим мероприятиям, юридическим и материально-правовым действиям.

Вирулентность инфекционного агента в конечном итоге является результатом взаимодействия микро- и макроорганизма. Помимо известного факта, что тяжелые постvakцинальные осложнения в большинстве встречаются у лиц с иммунодефицитом [4], в течении БЦЖ-инфекции существенное значение имеет NADPH оксидаза — мультикомплексный фермент, участвующий в миграции эндотелиальных клеток, — которая играет ключевую роль в процессе восстановления тканей при повреждениях, ангиогенезе и заживлении ран. В экспериментах на мышах показано, что недостаток NADPH оксидазы приводит к заметному утяжелению БЦЖ-инфекции [6].

Говоря о вирулентности микобактерий туберкулезного комплекса (МТС), в который входит и БЦЖ, следует иметь в виду, что МТС отличают высококонсервативные последовательности генома (сходство >99%), но имеют резко различные фенотипы [7]. Хотя была показана генетическая стабильность субштаммов БЦЖ в сравнении с исходной вакциной, полученной Кальметтом и Гереном [8], было обнаружено, что во время распространения в 22 регионах субштаммов БЦЖ в период 1924–1966 гг. были утрачены 52 гена.

Генетическими различиями из-за давления отбора и выявления микроэволюционных специфических признаков можно объяснить изменчивость в иммуногенности и остаточной вирулентности каждой вакцины субштаммов БЦЖ [9].

Известно, что большую роль в реализации вирулентности МБТ играют миколовые кислоты, их производные и другие липиды стенки микобактерий [10], в частности широко известный «корд-фактор», который отсутствует у БЦЖ [11].

Существенным отличием БЦЖ от *M. tuberculosis* является также отсутствие гомологов гена *Rv0394c*, кодирующего белок со свойствами гиалуронидазы и хондросульфатазы, которые обеспечивают инвазию вирулентных микобактерий в клетки макроорганизма-хозяина [12].

Помимо миколовых кислот и их производных, а также прочих липидов, существуют другие системы, позволяющие микобактериям колонизировать организм хозяина и сосуществовать с ним.

Мутанты с нарушениями в этих системах в той или иной мере теряют вирулентность [13]. Первым эмпирически полученным мутантом был штамм БЦЖ с ослабленной вирулентностью. В то время генетики микобактерий еще не существовало, и причины модификации БЦЖ были выяснены только через 70 лет. Выяснилось, что различные линии БЦЖ отличались по структуре генома от исходного штамма по определенным участкам. Одна из таких основных для вирулентности областей различия (RD1, region of difference) отсутствовала у всех линий БЦЖ, но имелась у всех вирулентных штаммов микобактерий. В регионе различия RD1 имеется также полигенная система, получившая название ESX\_системы секреции типа VII, ответственная за синтез и выход за пределы клетки низкомолекулярных белков ESAT\_6/CFP\_10, являющихся ключевыми факторами вирулентности [14].

Таким образом, самым важным маркером, связанным с амортизацией вирулентных *M. bovis* как родоначальника вакцины, является потеря области РД1, отсутствие которой наблюдается во всех субштаммах БЦЖ.

Более того, включение генетического региона RD1, ответственного за экспрессию низкомолекулярных белков ESAT6/CFP10 как основных факторов вирулентности МБТ в клетки БЦЖ, приводит к повышению вирулентности и иммуногенности микобактерий [15]. Характерным признаком БЦЖ является также частичная делеция секреторной системы ESX-1 типа VII, которая ингибитирует слияние фагосомы и лизосомы в инфицированном макрофаге, препятствуя внутриклеточному киллингу [16].

Помимо этого, сравнительные геномные анализы выявили еще ряд регионов различия (RD) между микобактериальными видами. В частности, геномный

регион различия RD4, имеющийся в вирулентном штамме МБТ H37Rv, отсутствует в тесно связанных видах *M. bovis* и *M. bovis*-BCG. С другой стороны, обнаружено, что *M. marinum* имеет расширенный RD4, который включает ряд генов, участвующих в синтезе липоолигосахаридов. В ходе эволюции произошел постепенный распад RD4 в геномах микобактерий в порядке *M. marinum* — *M. tuberculosis* — *M. bovis* (включая *M. bovis*-BCG). Чтобы оценить влияние RD4 на микобактериальную вирулентность, был клонирован в интегрирующий вектор полный и частичный регион RD4 из *M. marinum* и введен в БЦЖ. Отмечено, что вирулентность БЦЖ с введенным полным RD4 была аналогична родительскому штамму, а с частичным — несколько ослаблена [17].

Выяснено также, что микобактериальный геномный межвидовой регион различия 2 (Region of Difference — RD 2) был потерян в ходе продолжающегося распространения БЦЖ в мире в период 1927–1931 гг. Имеются данные о том, что геномный регион RD2 играет существенную роль в микобактериальной вирулентности, и его удаление из МБТ приводит к снижению роста микобактерий в макрофагах при экспериментальном туберкулезе мышей [18].

В экспериментах на мышах, зараженных мутантным по гену *ethA-ethR* штаммом БЦЖ, высказано предположение, что этот локус является новым фактором, участвующим в модуляции вирулентности микобактерий, поскольку он связан с метаболизмом миколовых кислот, способствующих микобактериальной персистенции [19]. Также в экспериментальных исследованиях на мышах было показано, что гистон-подобные белки MDP1 из БЦЖ играют важную роль в персистировании микобактериальной инфекции, снижая интенсивность репликации бактериальных клеток в человеческих макрофагах и, кроме того, влияя на уровень продукции цитокинов [20].

БЦЖ, как и некоторые другие непатогенные микобактерии, используются как модели для лучшего понимания биологии МБТ и патогенеза туберкулеза. В частности, экспериментальные модели помогают выяснить, как на молекулярном уровне функционируют секреторные системы, играющие существенную роль в вирулентности МБТ [21].

Обнаружено, что связанные с метаболизмом липидов клеточной стенки эндогенные и экзогенные бактериальные мембранные пептиды, такие как KdpF, принадлежащий к недавно открытym регуляторным бактериальным молекулам, обладают антивирулентными свойствами. Показано, что повышенная продукция KdpF, а также введение экзогенного пептида увеличивает чувствительность БЦЖ к окислительному нитрозилирующему стрессу и снижает репликацию в макрофагах вследствие нарушения формирования клеточной

стенки [22]. Таким образом, опыты на модели БЦЖ обосновывают возможность использования KdpF для снижения вирулентности патогенных микобактерий [23].

## Заключение

Современные молекулярно-генетические исследования выявили причины снижения вирулентности БЦЖ, полученной Кальметтом и Гереном в результате многократного пассирования на неблагоприятной питательной среде вирулентного штамма *M. bovis*. В основе этого лежит потеря многих генетических факторов вирулентности, главным из которых является отсутствие у всех субштаммов БЦЖ видового региона различия RD1, включающего полигенную систему секреции ESX типа VII, ответственную за выход из клетки низкомолекулярных белков ESAT\_6/CFP\_10, являющихся ключевыми факторами вирулентности микобактерий туберкулезного комплекса. Кроме того, во время распространения в мире субштаммов БЦЖ

в период 1924–1966 гг. были утрачены еще 52 гена. Этими генетическими различиями можно объяснить изменчивость в иммуногенности и остаточной вирулентности каждой вакцины субштаммов БЦЖ. Для объяснения остаточной вирулентности вакцины большое значение имеет открытие L-трансформации БЦЖ в организме вакцинированных детей (Шмелев Н.А., Дорожкова И.Р., Земскова З.С., 1976), которая позволяет L-формам длительно персистировать в лимфоузлах, но при неблагоприятных для макроорганизма условиях реверсировать в клеточные формы и вызывать постvakцинальные осложнения различной тяжести. Адаптация к условиям макроорганизма-хозяина — это одна из обязательных сторон вирулентности микробы, и L-трансформация является идеальной формой персистенции, поскольку метаболизм L-форм резко снижен, а отсутствие клеточной стенки, а значит пептидогликана — основной мишени механизмов иммунитета, делает микроорганизм «невидимым» для факторов иммунитета.

## Список литературы

- Митинская Л.А. 80 лет применения вакцины БЦЖ // Пробл. туб. 2001. № 1. С. 53–55. *Mitinskaya L.A. 80 let primeneniya vakciny BCG // Probl. tub.* 2001. N 1. S. 53–55.
- Вишневский Б.И., Маничева О.А., Яблонский П.К. Вирулентность *Mycobacterium tuberculosis* // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 4. С. 319–330. *Vishnevskij B.I., Manicheva O.A., Jablonskiy P.K. Virulentnost' Mycobacterium tuberculosis // Infekcija i immmunitet.* 2014. T. 4, N 4. S. 319–330.
- Позиция ВОЗ в отношении вакцин БЦЖ (январь 2004). WHO position concerning the BCG vaccine (January 2004). [www.who.int/immunization/documents/positionpapers/ru](http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/ru).
- Исаева Н.Ю., Гудырева В.А., Стариков В.А. и др. Осложнения вакцинации BCG — современный взгляд на проблему // Медицинский альянс. 2014. № 2. С. 19–26. *Isaeva N.U., Gudyreva V.A., Starikov V.A. et al. Oslozhneniya vakcinacii BCG — sovremennyj vzglyad na problemu // Meditsinskiy alyans.* 2014. N 2. S. 19–26.
- Мушкин А.Ю., Першин А.А., Советова Н.А. Туберкулез костей и суставов у детей: алгоритмирование диагностики и принципы лечения // Медицинский альянс. 2015. № 4. С. 36–45. *Mushkin A.U., Pershin A.A., Sovetova N.A. Tuberkulez kostej i sustavov u detej: algoritmirovaniye diagnostiki i principy lecheniya // Meditsinskiy alyans.* 2015. N 4. S. 36–45.
- Deffert C., Schäppi M.G., Pache J.C. et al. Bacillus calmette-guerin infection in NADPH oxidase deficiency: defective mycobacterial sequestration and granuloma formation // PLoS Pathog. 2014. Sep. 4. T. 10 (9). e1004325. doi: 10.1371/journal.ppat.1004325. eCollection 2014.
- The Bioinformatics Analysis of Comparative Genomics of *Mycobacterium tuberculosis* Complex (MTBC) Provides Insight into Dissimilarities between Intraspecific Groups Differing in Host Association, Virulence, and Epitope Diversity // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2017. Mar. 21, T. 7, N 88. doi: 10.3389/fcimb.2017.00088. eCollection 2017.
- Trovero A., Argüelles C., Cataldi A. Preparation of a working seed lot of BCG and quality control by PCR genotyping // Rev. Argent. Microbiol. 2010. Jan.-Feb. Vol. 42 (1). P. 4–10. doi: 10.1590/S0325-75412010000100002.
- Krysztapa-Grzybowska K., Lutyńska A. Microevolution of BCG sub-strains // Postępy Hig. Med. Dosw. (Online). 2016. Dec. 21. Vol. 70. P. 1259–1266.
- Forrellad M.A., Klepp L.I., Goffré A. et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex // Virulence. 2013. Vol. 4, N 1. P. 3–66.
- Rajni Rao N., Meena L.S. Biosynthesis and Virulent Behavior of Lipids Produced by *Mycobacterium tuberculosis*: LAM and Cord Factor: An Overview // Biotechnol. Res. Int. 2011. Vol. 2011. P. 274693. doi: 10.4061/2011/274693.
- Yuan X., Chen L., Deng X. et al. Characterization of Rv0394c gene encoding hyaluronidase and chondrosulfatase from *Mycobacterium tuberculosis* // Tuberculosis. 2013. Vol. 93, N 3. P. 296–300.
- Прозоров А.А., Федорова И.А., Беккер О.Б., Даниленко В.Н. Факторы вирулентности *Mycobacterium tuberculosis*: генетический контроль, новые концепции // Генетика. 2014. Т. 50, № 8. С. 885–908. *Prozorov A.A., Fedorova I.A., Bekker O.B., Danilenko V.N. Faktory virulentnosti Mycobacterium tuberculosis: geneticheskij kontrol', novye koncepcii // Genetika.* 2014. Vol. 50, N 8. P. 885–908.
- Champion P., Cox I.S. Protein secretion system in mycobacteria // Cell Microbiol. 2007. Vol. 9, N 6. P. 1376–1384.
- Guo S., Xue R., Li Y. et al. The CFP10/ESAT6 complex of *Mycobacterium tuberculosis* may function as a regulator of macrophage cell death at different stages of tuberculosis infection // Med Hypotheses. 2012. Mar. Vol. 78 (3). P. 389–392. doi: 10.1016/j.mehy.2011.11.022. Epub 2011. Dec. 21.
- Gröschel M.I., Sayes F., Shin S.J. et al. Recombinant BCG Expressing ESX-1 of *Mycobacterium marinum* Combines Low Virulence with Cytosolic Immune Signaling and Improved TB Protection // Cell Rep. 2017. Mar. 14. Vol. 18 (11). P. 2752–2765. doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.057.
- Ru H., Liu X., Lin C. et al. The Impact of Genome Region of Difference 4 (RD4) on Mycobacterial Virulence and BCG Efficacy // Front Cell Infect. Microbiol. 2017. Jun. 8. Vol. 7. P. 239. doi: 10.3389/fcimb.2017.00239. eCollection 2017.
- Jiang Y., Liu H., Wang X. et al. Genetic diversity of immune-related antigens in Region of Difference 2 of *Mycobacterium tuberculosis* strains // Tuberculosis (Edinb). 2017. May. Vol. 104. P. 1–7. doi: 10.1016/j.tube.2016.05.002. Epub 2016. May 6.

19. Ang M.L., Zainul Rahim S.Z., Shui G. et al. An ethA-ethR-deficient *Mycobacterium bovis* BCG mutant displays increased adherence to mammalian cells and greater persistence *in vivo*, which correlate with altered mycolic acid composition // Infect. Immun. 2014. May. Vol. 82 (5). P. 1850–1859. doi: 10.1128/IAI.01332-13. Epub 2014. Feb. 24.
20. Kunisch R., Kamal E., Lewin A. The role of the mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) from *Mycobacterium bovis* BCG in host cell interaction // BMC Microbiol. 2012. Aug. 3. Vol. 12. P. 165. doi: 10.1186/1471-2180-12-165.
21. Shiloh M.U., Champion P.A. To catch a killer. What can mycobacterial models teach us about *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis? // Curr. Opin. Microbiol. 2010. Feb. Vol. 13 (1). P. 86–92. doi: 10.1016/j.mib.2009.11.006. Epub 2009. Dec. 23.
22. Gannoun-Zaki L., Alibaud L., Carrère-Kremer S. et al. Overexpression of the KdpF membrane peptide in *Mycobacterium bovis* BCG results in reduced intramacrophage growth and altered cording morphology // PLoS One. 2013. Vol. 8 (4). P. e60379. doi: 10.1371/journal.pone.0060379. Epub 2013. Apr. 5.
23. Rosas O.M., Vivès E., Molle V. et al. Endogenous and Exogenous KdpF Peptide Increases Susceptibility of *Mycobacterium bovis* BCG to Nitrosative Stress and Reduces Intramacrophage Replication // Front Cell Infect Microbiol. 2017. Apr. 6. Vol. 7. P. 115. doi: 10.3389/fcimb.2017.00115. eCollection 2017.

Поступила в редакцию 16.12.2017 г.

### Сведения об авторе:

Вишневский Борис Израилевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: bivish@rambler.ru.

ADVANCED TRADING  
ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ

ФТИЗАМАКС

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

ТУБОСАН

на правах некоммерческой рекламы

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

УДК 616.24-002.5-08

# Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения

**М.В. Павлова, Е.С. Ершова, И.В. Чернохаева, Н.В. Сапожникова,  
Л.И. Арчакова**

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии  
Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер

## Undesirable reactions in the treatment of tuberculosis of the respiratory system with new generation drugs

**M. Pavlova, E. Ershova, I. Chernokhaeva, N. Sapozhnikova, L. Archakova**

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology  
Khanty-Mansiysk clinical TB Dispensary

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Статья посвящена мониторингу нежелательных реакций при применении в комплексной терапии препаратов нового поколения бедаквилина (Bq) и тиоуреидоиминометилпиридinium перхлората (Tpp). Развитие нежелательных реакций (НР) на проводимую химиотерапию (ХТ) в группе получавших Вq выявлено в 59,6% случаев, у пациентов, получавших Tpp, нежелательные реакции установлены в 76,7%, в контрольной группе (пациенты, получавшие стандартный режим химиотерапии) — в 81,0% наблюдений. Все нежелательные реакции соответствовали 1-й или 2-й степени тяжести, которые по степени выраженности относятся к легким или средним. В группе получавших Вq отмечалось достоверное преобладание нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (25,5%) по сравнению с группой получавших Tpp (11,6%), в контроле — 18,9%. Эндокринные нарушения в виде гипотиреоза чаще выявлялись в группе получавших Tpp — 18,6% по сравнению с пациентами, получавшими бедаквилин, и контрольной группой — 8,5 и 8,1% соответственно.

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная и широкая лекарственная устойчивость, нежелательные побочные реакции

### Summary

The article is devoted to monitoring of adverse drugs reactions, when using the new generation of Bedaquiline (Bq) and thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Tpp) in the complex therapy. The development of unwanted adverse reactions (AR) to the chemotherapy (CT) in the group receiving Bq was found in 59.6% of cases, in patients receiving Tpp — adverse reactions were established in 76.7%, in the control group — who received a standard regimen of chemotherapy — 81.0%. All adverse reactions corresponded to the first or second degree of severity, which, according to their degree of severity, are of light or medium severity. In the group receiving Bq, there was a significant prevalence of adverse reactions from the cardiovascular system — 25.5%, compared with the group receiving Tpp — 11.6%. Whereas in control — 18.9%. Endocrine disorders in the form of hypothyroidism were more often detected in the group receiving Tpp — 18.6% compared to patients receiving bedaquiline and control group, respectively 8.5% and 8.1%, respectively,

**Keywords:** tuberculosis, multiple and broad drug resistance, adverse drug reactions

## Введение

В последние годы нарастает количество случаев мультирезистентного туберкулеза как среди впервые выявленных больных, так и среди пациентов с хроническими формами туберкулеза [1–3]. Химиотерапия при туберкулезе, назначение которой зависит от лекарственной чувствительности микобактерий, направлена на ликвидацию микроорганизма. Оптимальный, подтвержденный доказательными методами режим лечения — основа терапии туберкулеза [4, 5]. Выполнение принципов химиотерапии зависит от приверженности пациента к лечению, переносимости противотуберкулезной терапии. При проведении химиотерапии нередко возникают различные нежелательные реакции, которые можно обозначить как побочное действие лекарственного препарата [6–10]. По определению ВОЗ, к побочному действию относят любую реакцию на лекарственное средство, вредную или нежелательную для организма [10].

При использовании режимов ХТ, включающих только препараты первого ряда, частота нежелательных побочных реакций (НПР) колеблется от 8 до 61% [6, 7]; при применении резервных препаратов эти показатели достигают 92% [8, 9]. Плохая переносимость резервных ПТП приводит к формированию низкой приверженности пациентов к ХТ и не позволяет выдерживать оптимальные сроки лечения МЛУ-ТБ. Существуют различные классификации для оценки нежелательных явлений на проводимую химиотерапию. Стандартный термин «нежелательное явление» для Российской Федерации утвержден ГОСТ «Надлежащая клиническая практика». Нежелательные реакции оцениваются и по степени тяжести: легкие (1-я степень), средние (2-я степень), умеренные (3-я степень), угрожающие (4-я степень), смертельные (5-я степень).

Для оценки нежелательных реакций (НР) существует принятая в международной практике пятибалльная шкала «Критерии оценки нежелательных явлений, Версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTCAE) [10].

### Цель исследования

Изучение частоты и характера нежелательных побочных реакций при использовании в лечении мультирезистентного туберкулеза препаратов нового поколения.

## Материалы и методы исследования

В исследование включены 127 пациентов, которые получали препараты нового поколения бедаквилин (Bq), тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Tpp) и стандартную химиотерапию. Все пациенты разделены на три группы, которые получали терапию по

поводу мультирезистентного (с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий МЛУ и ШЛУ МБТ) туберкулеза. Пациенты 1-й группы ( $n=47$ ) получали лечение с включением в схему терапии бедаквилина (Bq); 2-я группа ( $n=43$ ) — тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Tpp); 3-я группа (контрольная) ( $n=37$ ) — стандартный режим химиотерапии, состоящий из комбинации препаратов, к которым чувствительны микобактерии данных пациентов без применения в схеме Bq и Tpp. Группы сопоставимы по клинико-рентгенологическим характеристикам: преобладали диссеминированный и инфильтративный туберкулез. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «лекарство — НР» осуществлялось с помощью алгоритма Наранжо. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы Statistica 8, включая расчет с помощью критерия Фишера.

## Результаты и их обсуждение

Развитие нежелательных реакций (НР) на проводимую химиотерапию (ХТ) (интенсивная фаза) в 1-й группе установлено у 28 пациентов (59,6%). У пациентов, получавших тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Tpp) (2-я группа), нежелательные реакции установлены у 76,7% (33 пациента), в 3-й (контрольной) группе (пациенты, получавшие стандартный режим химиотерапии) — в 81,0% (30 пациентов). Все нежелательные реакции соответствовали 1-й или 2-й степени тяжести, которые относятся к легкой или средней степени выраженности шкалы CTCAE (95,7, 93,0 и 91,9% соответственно). Нежелательные реакции были купированы при назначении симптоматической терапии без отмены противотуберкулезных препаратов. У 2 пациентов отмечались нежелательные явления 3-й степени, которые потребовали отмены препаратов и назначения корrigирующей терапии. Нежелательных явлений, соответствующих 4-й и 5-й степеням тяжести, то есть реакций, которые требовали бы проведения реанимационных мероприятий или приводили к смертельному исходу, выявлено не было.

Спектр нежелательные реакций представлен в таблице.

При анализе представленных данных установлено, что в группе получавших бедаквилин достоверно чаще преобладали нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы — 29,7 и 25,5% соответственно. Частота кардиологических нежелательных реакций (КНР) в группах существенно не различалась ( $p>0,05$ ;  $\varepsilon^2=0,21$ ) и составила 25,5% в 1-й группе и 11,6% во 2-й; в контроле — 18,9%. При этом у пациентов, получавших

Таблица

## Спектр нежелательных реакций в группах наблюдения

| Нежелательные реакции                  | 1-я группа (Вq), (n=47)<br>(n/%) | 2-я группа (Трр)<br>(n=43) (n/%) | Группа контроля<br>(n=37) (n/%) |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Аллергические реакции                  | 8 (17,1)                         | 7 (16,2)                         | 5 (13,5)                        |
| Со стороны гепатобилиарной системы     | 8 (17,1)                         | 6 (13,9)                         | 7 (18,9)                        |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта  | 14 (29,7)                        | 13 (30,2)                        | 8 (21,6)                        |
| Со стороны сердечно-сосудистой системы | 12 (25,5)                        | 5 (11,6)                         | 7 (18,9)                        |
| Со стороны эндокринной системы         | 4 (8,5)                          | 8 (18,6)                         | 3 (8,1)                         |
| Со стороны кроветворной системы        | 3 (6,3)                          | 4 (9,3)                          | 2 (5,4)                         |
| Со стороны скелетно-мышечной системы   | 5 (10,6)                         | 5 (11,6)                         | 8 (21,6)                        |
| Со стороны нервной системы             | 11 (23,4)                        | 6 (13,9)                         | 5 (13,5)                        |

p<0,01 при сравнении показателей в группах.

бедаквилином, большая часть кардиологических нежелательных реакций имела субклинический характер 1-й и 2-й степени тяжести (кардиальная боль, транзиторное удлинение интервала Q-T, нарушение проводимости, синусовая тахикардия, повышение АД) и претерпевала регрессию после перехода на интермиттирующий прием препарата. Лишь в двух случаях связь нарушения сердечного ритма с приемом бедаквилина была расценена как «вероятная» и в одном случае — как «определенная» (алгоритм Наранжо). Все остальные КНР отнесены к разряду «возможных».

Токсико-аллергические реакции проявлялись в виде папулезной сыпи и нередко сопровождались зудом; достоверных различий между группами не выявлено (в 1-й группе — 17,1%, во 2-й — 16,2%, в контрольной — 13,5%). Нейротоксические НР, выражающиеся головной болью и чувством тревоги, достоверно между группами не различались: наблюдались у 11 больных 1-й группы (23,4%); у 6 (13,9%) и 5 пациентов (13,5%) во 2-й и контрольной группах.

Эндокринные нарушения, в основном гипотиреоз, были установлены по клиническим и лабораторным показателям. Нежелательные явления со стороны эндокринной системы во всех группах имели 2-ю степень тяжести (то есть не вызывали трудностей в повседневной деятельности и самообслуживании) и полностью ликвидировались после назначения корригирующей терапии. Лекарственный гипотиреоз проявлялся нарушением сна, изменением настроения (раздражительностью, апатией), утомляемостью, пастозностью лица, нередко повышением артериального давления. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы выявлялось увеличение ее размеров. Снижение функции щитовидной железы подтверждалось изменением уровня гормонов — повышение тиреотроп-

ного гормона (ТТГ), снижение тироксина ( $T_4$ ). Максимальный пик снижения уровня ТТГ (32,1%) и  $T_4$  (28,5%) по данным И.В. Чернохаевой зафиксирован к 4 мес лечения [10]. Наиболее часто эндокринные нарушения выявлялись в группе пациентов, получавших тиоуреоидоиминометилпиридиния перхлорат, — 8 (18,6%). В группе получавших бедаквилином в комплексной терапии эндокринные нарушения выявлены у 4 (8,5%) больных; в контрольной группе — у 3 (8,1%) больных.

При подозрении на отклонения со стороны щитовидной железы все пациенты были осмотрены и наблюдались у эндокринолога. При лабораторном подтверждении гипофункции щитовидной железы пациентам назначалась заместительная терапия — левотироксин натрия в дозе 25–100 мкг в сутки за 30 мин до завтрака. При этом отмены исследуемых препаратов или изменения схемы их приема не требовалось ни в одном случае развития вторичного гипотиреоза. На фоне заместительной гормональной терапии клинические проявления гипотиреоза купировались в течение 1–2 нед от начала приема левотироксина, лабораторные показатели — в течение 1,5–2 мес.

Нежелательные явления со стороны кроветворной системы проявлялись в отклонениях клинического анализа крови, как правило, в виде снижения гемоглобина ниже референтных значений и эозинофилии. В основной группе отклонения отмечались в 3 (6,3%) случаях, во 2-й группе — в 4 (9,3%) и в контрольной — в 2 (5,4%) случаях.

Реже всего в 1-й и 2-й группах нежелательные явления были зафиксированы со стороны скелетно-мышечной системы (артралгии): в 10,6 и 11,6% случаев соответственно, как легкой, так и умеренной степени тяжести, что достоверно реже по сравнению с контрольной группой (21,6%).

Со стороны печени и желчевыводящих путей (гепатобилиарная система) наблюдались отклонения показателей АЛТ и АСТ, в некоторых случаях — билирубина. Повышение показателей АЛТ, АСТ в 2,5 раза и билирубина в 1,5 раза выше нормы соответствовало 1-й степени тяжести, повышение показателей АЛТ, АСТ в 2,5–5,0, билирубина в 1,5–3 раза — 2-й степени тяжести. В основном у пациентов определялись нарушения 1-й степени. В 1-й группе такие нарушения выявлены у 17,1%, во 2-й — у 13,9% и в контрольной группе — 18,9% наблюдений. При развитии метаболических нарушений пациентам назначалась симптоматическая терапия. При 1-й степени тяжести противотуберкулезные препараты не отменялись, при 2-й степени проводилась отмена терапии, которая возобновлялась после снижения показателей. Чаще всего (у 2/3) снижение показателей происходило к 5–6-му дню лечения, а их нормализация — к 10-му дню.

Холецистит, желтуха, трепор, печеночная кома, панкреатит в группах зафиксированы не были.

Значительное число НР выявлялось со стороны желудочно-кишечного тракта, они проявлялись в виде диспепсии, тошноты, изменения вкуса, изжоги, отсутствия аппетита и редко рвоты: в 1-й группе — у 14 (29,7%), во 2-й — у 13 (30,2%) и в 3-й — у 8 (21,6%) больных. Достоверных различий между группами не установлено. Нежелательные реакции купировались изменением режима приема препаратов (после или во время приема пищи), применением ферментативных препаратов, ингибиторов протонной помпы. В некоторых случаях требовалось назначение пробиотиков. Для устранения тошноты за 30 мин до приема противотуберкулезных препаратов назначался метоклопрамид из расчета 10 мг 3–4 раза в сутки. При рвоте и диарее 2-й степени тяжести проводилась коррекция водно-электролитного баланса солевыми растворами парентерально.

## Список литературы

- Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России (2016 г.) // Аналитический обзор. 2017. С. 1–4. Nечаева О.В. Ehpidemicheskaya situaciya po tuberkulezu v Rossii (2016 g.) // Analiticheskij obzor. 2017. S. 1–4.
- Филиппов А.В., Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н. и др. Безопасность новых режимов лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ // Фтизиатрия и пульмонология. 2016. № 1 (12). С. 49–50. Filippov A.V., Borisov S.E., Ivanushkina T.N. i dr. Bezopasnost' novyh rezhimov lecheniya tuberkuleza s MLU i SHLU MBT // Ftiiziatriya i pul'monologiya. 2016. N 1 (12). S. 49–50.
- Васильева И.А и др. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95, № 5. С. 7–16. Vasil'eva I.A i dr. Global'nye otchety Vsemirnoj organizacii zdravooхранeniya po tuberkulezu: formirovaniye i interpretaciya // Tuberkulez i bolezni legkih. 2017. T. 95, № 5. S. 7–16.
- Яблонский П.К и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлоzon» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18, № 1. С. 42–48. Yablonskiy P.K. i dr. Doklinicheskie i klinicheskie issledovaniya novogo protivotuberkuleznogo preparata «Perhlozon» // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2016. T. 18, N 1. S. 42–48.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых: клинические рекомендации Национальной ассоциации фтизиатров. СПб., 2015. 46 с. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dyhaniya u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii Nacional'noj associacii ftiziatrov. St. Petersburg, 2015. 46 s.
- Кондрия А., Мордык А., Руденко С. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты и факторы, способствующие их развитию, у больных с длительно текущим туберкулезом легких // Врач. 2016. № 11. С. 5–9. Kondrija A., Mordyk A., Rudenko S. Pobochnye reakcii na protivotuberkuleznye preparaty i faktory, sposobstvuyushchie ikh razvitiyu, u bol'snykh s dlitel'no tekuchim tuberkulezom legkih // Vrach. 2016. № 11. C. 5–9.

Всем пациентам с развитием НР легкой и средней степени тяжести назначалась дополнительная симптоматическая терапия, позволявшая купировать симптомы и продолжить прием препаратов без их отмены.

## Заключение

Таким образом, при включении в схему терапии препаратов нового поколения нежелательные реакции, как правило, соответствовали легкой и средней степени тяжести и не различались между группами. В группе получавших бедаквилин отмечалось преобладание нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (25,5%) по сравнению с группой получавших тиоуреидоминометилпиридиния перхлорат (11,6%; p>0,05).

Эндокринные нарушения в виде гипотиреоза чаще выявлялись у пациентов, получавших тиоуреидоминометилпиридиния перхлорат (18,6%), по сравнению с получавшими бедаквилин и больными контрольной группы (8,5 и 8,1% соответственно). Следует отметить, что все реакции имели среднюю степень тяжести и купировались после назначения левотироксина натрия (под контролем эндокринолога).

В подавляющем большинстве случаев нежелательные реакции в группах были 1-й и 2-й степени тяжести и купировались без отмены противотуберкулезных препаратов. У 2 больных 1-й группы, у 3 больных 2-й и 3 больных контрольной групп зафиксированы НР 3-й степени, что потребовало отмены химиотерапии и назначения симптоматической терапии. У некоторых пациентов за период лечения в стационаре одновременно определялось от двух до трех видов нежелательных реакций. Серьезных нежелательных явлений (4-й и 5-й степени) в группах наблюдения отмечено не было.

- ко S. Pobochnye reakcii na protivotuberkuleznye preparaty i faktory, sposobstvuyushchie ih razvitiyu, u bol'nyh s dlitel'no tekushchim tuberkulezom legkih // Vrach. 2016. N 11. S. 5–9.
7. Голубчиков П.Н. и др. Клиническое ведение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: система предупреждения, мониторинга и купирования побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 1. С. 22–27. Golubchikov P.N. i dr. Klinicheskoe vedenie tuberkuleza s mnoghestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu: sistema preduprezhdeniya, monitoringa i kupirovaniya pobochnyh reakcij na priem protivotuberkuleznyh preparatov // Tuberkulez i bolezni legkih. 2014. N 1. S. 22–27.
  8. Павлова М.В., Яковчук А.А., Чернохаева И.В. и др. Сравнительный анализ нежелательных реакций на фоне стандартной химиотерапии туберкулеза органов дыхания при множественной лекарственной устойчивости возбудителя при включении препарата перхлозон // Медицинский альянс. 2015. № 1. С. 209–210. Pavlova M.V., Yakovchuk A.A., Chernohaeva I.V. i dr. Sravnitel'nyj analiz nezhelatel'nyh reakcij na fone standartnoj himioterapii tuberkuleza organov dyhaniya pri mnoghestvennoj lekarstvennoj ustojchivosti vozбудitelya pri vkluchenii preparata perhlozon // Medicinskij alyans. 2015. N 1. S. 209–210.
  9. Kranzer K. et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB // Thorax. 2015. Sep. 7. pii: thoraxjnl-2015-207245.
  10. Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И. и др. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда // Медицинский альянс. 2017. № 3. С. 45–51. Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I. i dr. Ehffektivnost' lecheniya lekarstvenno-ustojchivogo tuberkuleza legkih s ispol'zovaniem preparatov tre'tego ryada // Medicinskij alyans. 2017. N 3. S. 45–51.

Поступила в редакцию 20.02.2017 г.

### **Сведения об авторах:**

**Павлова Мария Васильевна** — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: mv@spbniif.ru;

**Сапожникова Надежда Валентиновна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: n\_sapozhnikova69@mail.ru; run\_sapozhnikova69@mail.ru; run\_sapozhnikova69@mail.ru;

**Арчакова Людмила Ивановна** — доктор медицинских наук, начальник медицинской части отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbniif\_a@mail.ru;

**Чернохаева Ирина Владиславовна** — научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: chernokhaev@mail.ru;

**Ершова Елена Сергеевна** — аспирант отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ele3897@mail.ru.

# Применение пентоксифиллина в лечении больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом

О.Г. Комиссарова<sup>1,2</sup>, Р.Ю. Абдуллаев<sup>1</sup>, О.О. Коняева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

## The use of pentoxifylline in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis, combined with diabetes mellitus

O. Komissarova<sup>1,2</sup>, R. Abdullaev<sup>1</sup>, O. Konyayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central Tuberculosis Research Institute, Moscow

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Обследованы 83 больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом (СД), которые были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 46 пациентов, которые с целью коррекции нарушений метаболического статуса сосудистого эндотелия и плазменной системы гемостаза получали пентоксифиллин. Группу сравнения составили 37 пациентов, в лечении которых не использовали пентоксифиллин. Установлено, что под влиянием пентоксифиллина повышается уровень мощного вазодилататора оксида азота с одновременным снижением уровня вазоконстриктора — эндотелина-1, снижается уровень маркера повреждения сосудистого эндотелия — фактора Виллебранда, и нормализуется гиперкоагуляционный сдвиг. Включение в комплексную терапию больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, пентоксифиллина в качестве патогенетического средства повышает эффективность лечения этой категории больных. Через 6 мес лечения негативизация мокроты у пациентов, получавших в качестве патогенетического средства пентоксифиллин, наблюдалась в 76%, а в группе сравнения — в 51,3% случаев ( $p < 0,01$ ). Такой эффект

препарата обусловлен его отчетливым позитивным влиянием, с одной стороны, на метаболический статус сосудистого эндотелия, а с другой — на систему гемостаза, что значительно улучшает доступ лекарственных препаратов к очагу поражения.

**Ключевые слова:** туберкулез, пентоксифиллин, оксид азота, эндотелин-1, фактор Виллебранда, система гемостаза

### Summary

We studied 83 patients with pulmonary tuberculosis, combined with diabetes mellitus, who were divided into 2 groups. The first group included 46 patients who received pentoxifylline for the correction of metabolic status of the vascular endothelium and the plasma system of hemostasis. The comparison group consisted of 37 patients, in the treatment of which pentoxifylline was not used. It was found that under the influence of pentoxifylline, the level of the potent vasodilator of nitric oxide increases with the simultaneous decrease in the level of the vasoconstrictor — endothelin 1, the level of the marker of damage to the vascular endothelium — von Willebrand factor is reduced and the hypercoagulable

changes is normalized. Inclusion in the complex therapy of patients with pulmonary tuberculosis, combined with diabetes mellitus as a pathogenetic agent of pentoxifylline, increases the efficacy of treatment of this category of patients. After 6 months of treatment, sputum smear negative in patients who received pentoxifylline as a pathogenetic agent was observed in 76%, and in the comparison group in 51.3% of cases ( $p < 0.01$ ). This effect

of the drug is due to its distinct positive influence on the metabolic status of the vascular endothelium on the one hand, and on the hemostatic system on the other, which greatly improves the access of medications to the lesion focus.

**Keywords:** tuberculosis, pentoxifylline, nitric oxide, endothelin-1, von Willebrand factor, hemostasis system

## Введение

В последние годы большой интерес ученых направлен на изучение отдельных звеньев патогенеза туберкулеза у больных с сочетанным сахарным диабетом (СД). При этом особое внимание уделяется состоянию метаболической активности эндотелия сосудов. В литературе имеются данные о том, что у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД происходит угнетение синтеза оксида азота (NO) при избыточном росте эндотелина-1 (Э-1), что создает предпосылки к развитию периферической вазоконстрикции [1, 2]. Кроме того, усиление синтеза фактора Виллебранда (ФВ) у этой категории пациентов приводит к повышению тромбогенного потенциала крови, о чем свидетельствует наличие гиперкоагуляционного сдвига в системе гемостаза с развитием внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) [2]. Все эти изменения являются самостоятельными патогенетическими факторами, играющими важную роль в течение туберкулезного процесса, поскольку создают весомые предпосылки для нарушения микроциркуляции, затрудняя при этом доставку лекарственных препаратов к очагу поражения, и в конечном итоге снижают эффективность лечения пациентов [3].

Применение патогенетических средств лечения может нивелировать отрицательное влияние вышеуказанных изменений на организм больного и способствовать повышению эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких с сочетанным сахарным диабетом [4]. Одним из таких препаратов является пентоксифиллин, который обладает сосудорасширяющим эффектом, препятствует агрегации тромбоцитов, снижает вязкость крови и в конечном итоге улучшает реологические свойства и микроциркуляцию крови [5–7]. Механизм сосудорасширяющего действия пентоксифиллина связан с ингибиением фосфодиэстеразы и накоплением циклического аденоцимонофосфата в клетках гладкой мускулатуры сосудов [6, 7]. Влияние пентоксифиллина на уровень других медиаторов, участвующих в регуляции тонуса сосудов (NO и Э-1), до сих пор остается неизученным. Возможное влияние пентоксифиллина на уровень NO-

и Э-1 создавало бы предпосылки для улучшения микроциркуляции и тем самым позволило бы повысить эффективность лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с СД.

### Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, на основе научно обоснованного применения пентоксифиллина в качестве патогенетического средства.

## Материалы и методы исследования

В исследование вошли 83 больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД. Мужчин было 45 (54,2%), женщин — 38 (45,8%). Возраст больных варьировал от 19 до 70 лет. Больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 46 пациентов, которые с целью коррекции нарушений метаболического статуса сосудистого эндотелия и плазменной системы гемостаза получали пентоксифиллин. Группу сравнения составили 37 пациентов, в лечении которых не использовали пентоксифиллин. Сравниваемые группы по возрастно-половому составу, по формам туберкулеза легких, по распространенности процесса, по наличию деструкции в легочной ткани, по массивности бактериовыделения и спектру лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* достоверно не различались, то есть были сопоставимы. Это обстоятельство позволило объективно оценить влияние пентоксифиллина на метаболическую активность сосудистого эндотелия и систему гемостаза, а также оценить эффективность комплексной терапии в сравнительном аспекте.

Препарат назначали пациентам, у которых регрессия клинических и лабораторных показателей туберкулезного процесса, несмотря на проведение адекватной химиотерапии, была замедленной. Под замедленной регрессией процесса мы подразумевали отсутствие значительной динамики клинических проявлений синдрома туберкулезной интоксикации, незначительные сдвиги в показателях общего анализа крови, продолжающееся бактериовыделение и отсутствие изменений в показателях реагентов острой фазы.

Больные получали пентоксифиллин в дозе 100 мг в виде внутривенной инфузии в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 2 нед ежедневно.

Противопоказаниями к назначению препарата явилась индивидуальная непереносимость препарата и наличие кровохарканья. Учитывая, что пентоксифиллин может усилить сахароснижающее действие инсулина и вызывать гипогликемию, проводили соответствующую коррекцию дозы инсулина, строго контролируя состояние углеводного обмена.

Пентоксифиллин включали в комплексное лечение через 1,5–2 мес после начала химиотерапии. Его влияние на отдельные компоненты метаболической активности сосудистого эндотелия и плазменной системы гемостаза оценивали через 3 мес комплексной терапии, а эффективность лечения больных — через 3 и 6 мес лечения.

Метаболическую активность сосудистого эндотелия оценивали по показателям стабильных метаболитов оксида азота ( $\Sigma\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ), эндотелина-1 и фактора Виллебранда.

Оценку состояния систем гемостаза и фибринолиза проводили с использованием комплекса тестов, включавшего показатели свертывающей системы крови — активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), тромбинового времени (ТВ), протромбинового индекса (ПИ), фибриногена и фибринстабилизирующего фактора, показатели антисвертывающей системы — антитромбина III (AIII), скорость фибринолиза — время лизиса (ВЛ) и маркеры ВСК — растворимые комплексы фибрин-мономера (РКФМ) и Д-димера.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) на основании разрешения локального

этического комитета ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». У всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключались пациенты, имеющие сопутствующую ВИЧ-инфекцию, тяжелые формы сердечно-сосудистой патологии, онкологические заболевания, алкоголизм и наркоманию, а также беременные.

Статистическая обработка результатов проведенного исследования была реализована с помощью пакета программ Excel и BIOSTAT. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при  $p<0,05$ .

## Результаты исследования

Динамика показателей метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, до и через 3 мес ХТ при включении в комплексную терапию пентоксифиллина представлена в табл. 1.

Как видно из приведенных данных, средние значения оксида азота до начала лечения в обеих группах были достоверно ниже по сравнению с нормой. Уровень эндотелина-1 и фактора Виллебранда, наоборот, во всех группах до начала лечения достоверно превышали нормальные значения. При этом достоверных различий в показателях оксида азота, эндотелина-1 и фактора Виллебранда между сравниваемыми группами до начала лечения не наблюдалось.

Через 3 мес комплексного лечения у больных, получавших в качестве патогенетического средства пентоксифиллин, уровень оксида азота возрос и наход-

Таблица 1

**Динамика показателей метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, при химиотерапии с пентоксифиллином ( $M\pm m$ )**

| Показатель                                     | Норма     | Сравниваемые группы                    |                          |   |                           |
|--|-----------|--|--------------------------|---|---------------------------|
|  |           | химиотерапия с пентоксифиллином (n=46) |                          | химиотерапия без пентоксифиллина (n=37) |                           |
|  |           | до лечения                             | после лечения            | до лечения                              | после лечения             |
|  |           | а                                      | б                        | в                                       | г                         |
| $\Sigma\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ , мкмоль | 50,5±1,4  | 37,3±1,9*                              | 48,2±1,7, $p_{a-b}<0,01$ | 37,4±1,0*                               | 41,2±1,4*, $p_{b-g}<0,01$ |
| Э-1, фмоль/мл                                  | 0,5±0,04  | 2,8±0,4*                               | 1,4±0,2*, $p_{a-b}<0,05$ | 2,7±0,3*                                | 2,6±0,2*, $p_{b-g}<0,02$  |
| Фактор Виллебранда (антиген), %                | 100,0±5,0 | 152±7,7*                               | 128±5,1*, $p_{a-b}<0,05$ | 147±7,6*                                | 142±6,5*                  |

\* Различия с нормой достоверны.

дился в пределах вариантов нормы. Средние значения эндотелина-1 значительно снизились по сравнению с предыдущими сроками, но достоверно превышали нормальные значения. У пациентов, не получавших препарат, существенных сдвигов в показателях оксида азота и эндотелина-1 не наблюдалось (см. табл. 1).

Аналогичная ситуация просматривалась и в отношении фактора Виллебранда. У больных, получивших пентоксифиллин, его уровень снизился, но все еще превышал норму. У больных сравниваемой группы существенных изменений показателей фактора Виллебранда не происходило.

Динамика показателей плазменной системы гемостаза у больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД, через 3 мес ХТ при включении в комплексное лечение пациентов пентоксифиллина представлена в табл. 2.

Как видно из представленных данных, во всех группах больных до начала лечения имел место гиперкоагуляционный сдвиг, что документировалось повышенными значениями фибриногена и фибринстабилизирующего фактора, удлинением ВЛ и высокими концентрациями РКФМ и Д-димера при компенсаторном росте активности ATIII.

Через 3 мес комплексного лечения у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, получавших курс лечения с пентоксифиллином, отмечались достоверное снижение и нормализация показателей протромбинового индекса, фибриногена и фибрин-

стабилизирующего фактора, то есть наблюдалось снижение тромбогенного потенциала крови. При этом одновременно уменьшалась и активность ATIII, то есть сдвиги носили сбалансированный характер. Кроме того, значение показателя ВЛ приближалось к нормальным, что свидетельствовало об адекватности фибринолитической активности крови ее коагуляционному статусу. Несмотря на все эти позитивные изменения, показатели РКФМ и Д-димера, существенно снизившись, оставались достоверно повышенными.

У больных сравниваемой группы, не получивших курс лечения пентоксифиллином, к аналогичному сроку лечения показатели протромбинового индекса, фибриногена, фибринстабилизирующего фактора, ATIII, ВЛ, РКФМ и Д-димера достоверно не изменились. В целом полученные данные позволили констатировать, что существенных сдвигов в состоянии плазменной системы гемостаза к исходу 3-го месяца лечения не наблюдалось.

Таким образом, полученные данные показали, что включение в комплексную терапию больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, пентоксифиллина вызывает вазодилатацию, позволяет корректировать гиперкоагуляционные сдвиги и улучшает микроциркуляцию.

Далее мы проанализировали влияние применения в качестве патогенетического средства пентоксифиллина на эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких, сочетанного с СД.

Таблица 2

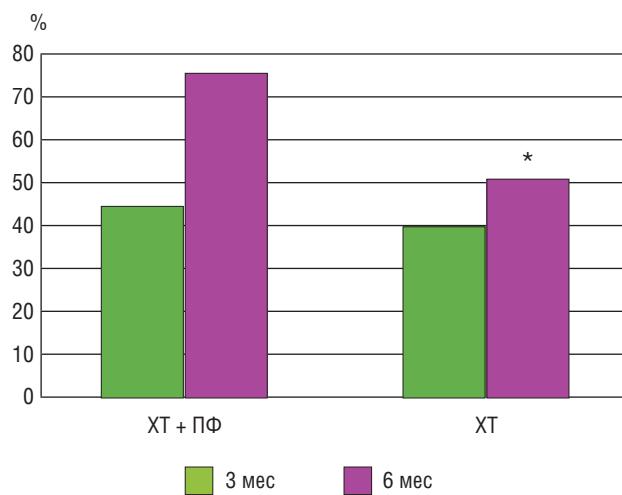
**Динамика показателей состояния систем гемостаза и фибринолиза у больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД, при химиотерапии с пентоксифиллином ( $M \pm m$ )**

| Показатель                      | Норма      | Сравниваемые группы             |                                    |                                  |                                    |
|---------------------------------|------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
|                                 |            | Химиотерапия с пентоксифиллином |                                    | Химиотерапия без пентоксифиллина |                                    |
|                                 |            | до лечения                      | после лечения                      | до лечения                       | после лечения                      |
| а                               | б          | в                               | г                                  |                                  |                                    |
| АПТВ, с                         | 37,0±0,33  | 34,3±1,4*                       | 34,5±1,6                           | 35,2±1,2*                        | 34,0±1,0*                          |
| Тромбиновое время, с            | 20,2±0,89  | 21,6±1,0                        | 22,2±0,7                           | 23,1±0,7                         | 22,1±0,4                           |
| Протромбиновый индекс, %        | 104,0±2,7  | 109,4±5,5                       | 92,8±3,2*, p <sub>a-b</sub> <0,01  | 110,2±6,2                        | 98,9±3,2                           |
| Фибриноген, г/л                 | 3,15±0,13  | 4,3±0,2*                        | 3,1±0,2, p <sub>a-b</sub> <0,01    | 4,1±0,3*                         | 3,8±0,2*, p <sub>b-g</sub> <0,02   |
| Фибринстабилизирующий фактор, % | 89,0±4,5   | 127,2±7,0*                      | 105,0±3,9*, p <sub>a-b</sub> <0,01 | 126,8±6,0*                       | 125,6±6,6*, p <sub>b-g</sub> <0,01 |
| Антитромбин III, %              | 100,0±0,83 | 114,6±2,9*                      | 110,5±3,3*                         | 111,4±2,5*                       | 112,8±2,4                          |
| Время лизиса, мин               | 169,0±12,0 | 284±10,3*                       | 225±9,6*, p <sub>a-b</sub> <0,01   | 272±10,3*                        | 252±10,3*                          |
| РКФМ, мг/л                      | 36,5± 0,12 | 189±10,5*                       | 105±9,6*, p <sub>a-b</sub> <0,01   | 175±10,1*                        | 176±15,3*, p <sub>b-g</sub> <0,01  |
| Д-димер, мг/л                   | ≤0,5       | 1,14±0,2*                       | 0,52±0,1, p <sub>a-b</sub> <0,01   | 1,15±0,1*                        | 0,95±0,1*, p <sub>b-g</sub> <0,01  |

\* Различия с нормой достоверны.

**Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД, при химиотерапии с пентоксифиллином ( $M \pm m$ )**

| Показатель                   |       | Сравниваемые группы                    |  |   |                |
|------------------------------|-------|--|--|---|----------------|
|                              |       | химиотерапия с пентоксифиллином (n=46) |  | химиотерапия без пентоксифиллина (n=37) |                |
|                              |       | 3 мес                                  | 6 мес                                  | 3 мес                                   | 6 мес          |
|                              |       | а                                      | б                                      | в                                       | г              |
| Закрытие полостей распада    | ТБ+СД | 10<br>21,7±6,1                         | 23<br>50,0±7,4, p <sub>a-b</sub> <0,01 | 7<br>18,9±6,4                           | 14<br>37,8±7,9 |
| Уменьшение размеров полостей | ТБ+СД | 36<br>78,3±6,1                         | 23<br>50,0±7,4, p <sub>a-b</sub> <0,01 | 30<br>81,1±6,4                          | 23<br>62,1±7,9 |



\* Различия между группами достоверны.

**Рисунок.** Прекращение бактериовыделения (по посеву мокроты) у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, при сочетании химиотерапии с пентоксифиллином

Частота и сроки прекращения бактериовыделения по посеву мокроты у больных сравниваемых групп представлены на рисунке.

Как видно из приведенных данных, прекращение бактериовыделения по посеву мокроты через 3 мес комплексного лечения в сравниваемых группах наблюдалось приблизительно с одинаковой частотой.

Однако через 6 мес лечения негативация мокроты чаще наблюдалась у пациентов, получавших в качестве патогенетического средства пентоксифиллин.

Сопоставление эффективности лечения в сравниваемых группах больных по динамике полостей распада в легочной ткани показало, что через 3 мес комплексного лечения достоверных различий между ними не наблюдалось (табл. 3). Через 6 мес лечения закрытие полостей распада чаще наблюдалось у пациентов, получавших патогенетическую терапию пентоксифиллином.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что включение в комплексную терапию больных туберкулезом легких, сочетанным с разными типами СД, в качестве патогенетического средства пентоксифиллина повышает эффективность лечения этой категории больных. Такой эффект препарата обусловлен его позитивным влиянием на микроциркуляцию. Под влиянием пентоксифиллина повышается уровень мощного вазодилататора оксида азота с одновременным снижением уровня вазоконстриктора — эндотелина-1. С другой стороны, снижается уровень маркера повреждения сосудистого эндотелия — фактора Виллебранда и нормализуется гиперкоагуляционный сдвиг. Все эти изменения создают предпосылки к улучшению микроциркуляции и повышению эффективности лечения туберкулеза у больных с сопутствующим СД.

## Список литературы

- Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. и др. Метаболический статус сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 10. С. 58–63. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. i dr. Metabolicheskij status sosudistogo ehndoteliya u bol'nyh tuberkulezom legkih s soputstvuyushchim saharnym diabetom // Tuberkulez i bolezni legkih. 2015. N 10. S. 58–63.
- Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г. Сдвиги в системе гемостаза — компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе // Врач. 2012. № 2. С. 24–28. Abdullaev R.Yu., Kaminskaya G.O., Komissarova O.G. Sdvigi v sisteme gemostaza — komponent sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri tuberkuleze // Vrach. 2012. N 2. S. 24–28.

3. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 5–10. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. Patofiziolicheskie predposylki neblagopriyatnogo vliyaniya saharnogo diabeta na techenie tuberkuleza legkikh // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014. N 3. S. 5–10.
4. Эргешов А.Э., Комиссарова О.Г. Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Здравоохранение России: федеральный справочник. 2017. Вып. 17. С. 175–179. Eргешов А.Е., Комиссарова О.Г. Podhody k lecheniyu bol'nyh tuberkulezom legkikh s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustoichivost'yu vozбудitelya // Zdravookhranenie Rossii: federal'nyj spravochnik. 2017. Vyp. 17. S. 175–179.
5. Accetto B. Beneficial hemorheologic therapy of chronic peripheral arterial disorders with pentoxifylline: results of double-blind study versus vasodilator-nylidrin // Am. Heart J. 1982. Vol. 103. N 5. P. 864–869.
6. Stevens J.W., Simpson E., Harnan S. et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication // Br. J. Surgery. 2012. Vol. 99. N 12. P. 1630–1638.
7. Thomson G.J., Thomson S., Todd A.S. et al. Combined intravenous and oral pentoxifylline in the treatment of peripheral vascular disease. A clinical trial // International Angiology. 1990. Vol. 9. N 4. P. 266–270.

Поступила в редакцию 03.03.2018 г.

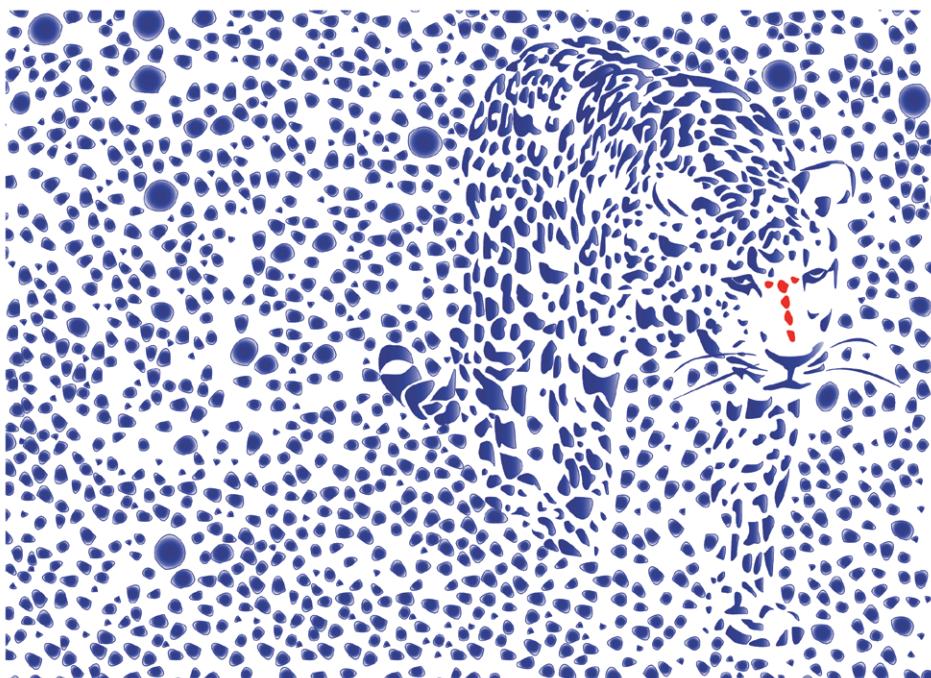
### Сведения об авторах:

Комиссарова Оксана Геннадьевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; , профессор кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; e-mail: okriz@rambler.ru;

Абдуллаев Ризван Юсифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией биохимии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: rizvan0403@yandex.ru;

Коняева Ольга Олеговна — врач-фтизиатр 3-го терапевтического отделения Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: olgakoniayeva@gmail.com.

## Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

**T-SPOT. TB**

# Динамика показателей функциональной активности лейкоцитов у больных инфильтративным туберкулезом легких

М.Е. Дьякова<sup>1</sup>, Н.П. Алексеева<sup>1,2</sup>, Д.С. Эсмедляева<sup>1</sup>, Т.Л. Перова<sup>1</sup>,  
Е.Г. Соколович<sup>1,3</sup>, Н.Н. Петрищев<sup>2</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

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

## Dynamics of indicators of the functional activity of leukocytes in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis

М. Dyakova<sup>1</sup>, N. Alexeeva<sup>1,2</sup>, D. Esmedlyaeva<sup>1</sup>, T. Perova<sup>1</sup>,  
E. Cokolovich<sup>1,3</sup>, N. Petrishchev<sup>2</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University

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

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

В гетерогенной популяции клеточных элементов, участвующих в развитии воспаления, реакция фагоцитов на агрессию *Mycobacterium tuberculosis* признается наиболее ранним звеном патогенеза воспаления, предшествующим включению других механизмов, ответственных за клинический исход. С этой точки зрения представляется перспективным изучение функциональной активности фагоцитирующих клеток, вовлеченных в формирование иммунного ответа и воспалительной реакции при туберкулезе легких. Больные впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ, n=106), исходя из динамики клинико-рентгенологических данных, ретроспективно были поделены на две группы: «значительное улучшение» — исчезновение симптомов интоксикации, абациллирование, закрытие полостей распада; «улучшение» — ликвидация симптомов интоксикации, абациллирование, выраженное рассасывание очаговых и

инфилтративных изменений, уменьшение полостей распада. У больных ИТЛ оценивали функциональный статус лейкоцитов до лечения и по окончании интенсивной фазы химиотерапии. Для больных впервые выявленным ИТЛ независимо от выраженности клинико-рентгенологического эффекта характерны однодиапазонные, но разной степени выраженности изменения активности ферментов пуринового метаболизма, уровня оксидативного и нитрозилирующего стресса иммунокомпетентных клеток, кислороднезависимой бактерицидной активности нейтрофилов. Уровень экспрессии энто-АДА-2 зависел от выраженности клинико-рентгенологического эффекта. Кооперация мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов, обеспечивающая функционирование единого фагоцитарного комплекса, играющего ключевую роль в элиминации *Mycobacterium tuberculosis*, характерна для «значительного улучшения». Сохраняющиеся высокие/низкие показатели функционального статуса лейкоцитов свидетельствуют о различиях в механизмах воспаления и иммунной активности у больных ИТЛ.

тельствуют об активности специфического процесса, о незавершенности воспаления, несмотря на абациллирование, и необходимости продолжения лечения.

**Ключевые слова:** мононуклеары, нейтрофилы, аденоzinдезаминаза, CD26, оксидативный и нитрозилирующий стресс, кислороднезависимая бактерицидная активность

### Summary

In a heterogeneous population of cellular elements involved in the development of an inflammatory response, the phagocyte response to *Mycobacterium tuberculosis* aggression is recognized as the earliest link in the pathogenesis of inflammation prior to inclusion of other mechanisms responsible ultimately for the clinical outcome. From this point of view, it seems promising to study phagocytes cells involved in the formation of an immune response and an inflammatory reaction in pulmonary tuberculosis. Patients newly diagnosed with untreated infiltrative pulmonary tuberculosis (ITL, n=106), based on the dynamics of clinical and radiological data, were retrospectively divided into two groups: «significant improvement» — disappearance of symptoms of intoxication,

abacillation, closure of decay cavities; «improvement» — elimination of symptoms of intoxication, abacillation, pronounced resolution of focal and infiltrative changes, reduction of cavities of decay. For patients ITL, irrespective of the severity of the clinical and radiological effect, unidirectional but different degrees of severity, changes in the activity of the enzymes of purine metabolism, the level of oxidative and nitrosylating stress of immunocompetent cells, oxygen-independent bactericidal activity of neutrophils are characteristic. The expression level of ecto-ADA-2 depended on the severity of the clinical and radiological effect. The co-operation of mononuclear phagocytes and polymorphonuclear leukocytes, which ensures the functioning of a single phagocytes cellular domain that plays a key role in the elimination of Mtb, is characteristic of a «significant improvement». The remaining high/low indicators of the functional status of leukocytes indicate the preservation of the activity of a specific process, the incompleteness of inflammation, despite the abacillation, and the need for continued treatment.

**Keywords:** mononuclears, neutrophils, adenosine deaminase, CD26, oxidative and nitrosylating stress, oxygen-independent bactericidal activity

## Введение

В формировании туберкулезного процесса в легких важное место отводится состоянию системы защитных клеточных реакций в очаге поражения. В гетерогенной популяции клеточных элементов, участвующих в развитии воспаления, реакция фагоцитов на агрессию *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) признается наиболее ранним звеном патогенеза воспаления, предшествующим включению других механизмов, ответственных за клинический исход.

С этой точки зрения представляется перспективным изучение функциональной активности фагоцитирующих клеток, вовлеченных в формирование иммунного ответа и воспалительной реакции при туберкулезе легких. Для оценки клеточного звена воспалительного процесса используются биохимические индикаторы функциональной активности клеток [1–3]. Важное место при этом отводится особенностям межклеточного взаимодействия, которое может быть скоординированным или дезинтегрированным на различных этапах воспалительного процесса, в том числе и под влиянием лекарственного воздействия.

Несмотря на то, что ранее уже изучались некоторые характеристики функционального состояния циркулирующих фагоцитов у больных с разными

вариантами течения туберкулеза легких [4–6], комплексное исследование функциональных свойств лейкоцитов у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких не проводилось.

### Цель исследования

Оценить функциональный статус лейкоцитов у больных инфильтративным туберкулезом легких до и после завершения интенсивной фазы противотуберкулезной терапии в зависимости от выраженности клинико-рентгенологического эффекта.

## Материалы и методы исследования

Обследованы 106 больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ): 47 мужчин и 59 женщин в возрасте 17–74 лет (M-28). Обследование больных ИТЛ осуществляли при поступлении в клинику института и по окончании интенсивной фазы (ИФ) химиотерапии [7]. В зависимости от динамики клинико-рентгенологических данных ретроспективно были выделены две группы: «значительное улучшение» (n=69) — исчезновение симптомов интоксикации, абациллирование, закрытие полостей распада; «улучшение» (n=37) — ликвидация симптомов интоксикации, абациллирование, выраженное рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, уменьшение полостей распада.

Сравниваемые группы больных значимо не различались по распространенности специфического процесса ( $p=0,05$ ), массивности бактериовыделения, лекарственной чувствительности *Mtb* к противотуберкулезным препаратам ( $p=0,05$ ) (табл. 1).

В референсную (контрольную) группу (РГ) были включены 20 практически здоровых доноров с сопоставимыми по полу и возрасту характеристиками.

Оксидативный стресс оценивали по тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесту): спонтанному (НСТс), индуцированному зимозаном (НСТи) и их соотношению — индексу стимуляции (Инд.ст.).

Нитрозилирующий стресс оценивали по генерации стабильных метаболитов NO. Концентрацию общего ( $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ), эндогенного ( $\text{NO}_2^-$ ) нитрита и нитрата ( $\text{NO}_3^-$ ) в мононуклеарах и нейтрофилах определяли с помощью набора Total NO/Nitrite/Nitrate (R&DSystems, Канада).

Мононуклеары (мн) и нейтрофилы (н) выделяли из периферической крови в градиенте плотности (1,077) верографин-фиковла [8]. Кислороднезависимую бактерицидную активность нейтрофилов изучали по активности эластазы (Эл) — методом L. Visser и E.R. Blout и уровню лактоферрина (Лф) — методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов лактоферрин-стреп D4156 (ЗАО «Вектор-Бест»).

Активность аденоzindezaminазы (АДА) и ее изоферментов (АДА-1 и АДА-2) определяли в сыворотке крови (экто-АДА) и лизатах моноцитов и нейтрофилов — методом G. Giusti (1974).

Концентрацию CD26 в мононуклеарах и нейтрофилах крови определяли иммуноферментным набором Elisa Human sCD26 Platinum ElISA («eBioscience», Австрия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Метрические показатели представлялись в виде среднего и ошибки среднего ( $X \pm m$ ), порядковые — в виде минимум-максимум. Оценка достоверности различия метрических показателей проводилась с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, проверка значимости ре-

зультатов ранговых коэффициентов корреляции Спирмена — на основе статистики Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

При сопоставлении средних значений показателей функциональной активности мононуклеаров в обеих анализируемых группах по сравнению с РГ до лечения было отмечено: снижение синтеза ключевого фермента пуринового метаболизма — АДА ( $p<0,00002$ ) за счет уменьшения активности его изофермента АДА-1 ( $p<0,0002$ ) наряду с ростом экспрессии экто-АДА-2 ( $p=0,00000$ ) и CD26 ( $p<0,0003$ ) этими клетками (табл. 2). У больных с улучшением активность экто-АДА-2 была выше ( $p=0,01$ ), чем у пациентов со значительным улучшением.

Уровни бактерицидной активности мононуклеаров не различались у анализируемых групп (табл. 3). При этом уровни показателей оксидативного стресса определялись в пределах референсного диапазона, а нитрозилирующего (концентрация нитрита суммарного и эндогенного) — ниже ( $p<0,003$ ). Уровень функционального резерва мононуклеаров у больных со значительным улучшением был выше референсного ( $p=0,047$ ), тогда как в группе сравнения значимо от них не отличался. Продукция нитрата мононуклеарами в группе «улучшение» была выше ( $p=0,016$ ), чем в РГ, а в группе «значительное улучшение» — идентична таковой в РГ. При этом уровень  $\text{NO}_3^-$  ниже пороговой величины ( $X-\sigma$ ) у больных с улучшением определялся в 1,7 раза чаще ( $p=0,04$ ), чем в группе сравнения.

Активность ферментов пуринового метаболизма нейтрофилов не зависела от выраженности клинико-рентгенологического эффекта. В обеих группах, по сравнению с референсной, отмечено снижение синтеза внутриклеточной активности АДА за счет АДА-1, рост экспрессии CD26 нейтрофилами.

Изменение показателей кислороднезависимой и кислородзависимой бактерицидной активности нейтрофилов в обеих анализируемых группах было однонаправленное, но разной степени выраженности. В обеих группах был отмечен рост уровня Лф и активности Эл: 56 и 35% выше порогового уровня ( $p=0,07$ )

Таблица 1

### Характеристика больных ИТЛ с учетом результатов противотуберкулезной терапии

| Группа                 | Распространенность поражения |               | Массивность бактериовыделения (степень) |            |            | Резистентность <i>Mtb</i> |                |              |
|------------------------|------------------------------|---------------|---|------------|------------|---------------------------|----------------|--------------|
|                        | 1-2 сегмента                 | 3-5 сегментов | с отсутствием <i>Mtb</i>                | 1          | 2          | 3                         | чувствительные | резистентные |
| Значительное улучшение | 38 (55,0%)                   | 31 (45,0%)    | 17 (25,0%)                              | 23 (33,0%) | 13 (19,0%) | 16 (23,0%)                | 38 (55,0%)     | 31 (45,0%)   |
| Улучшение              | 13 (45,0%)                   | 24 (65,0%)    | 5 (14,0%)                               | 10 (27,0%) | 6 (16,0%)  | 16 (43,0%)                | 13 (35,0%)     | 24 (65,0%)   |

Таблица 2

**Показатели пуринового метаболизма у больных с впервые выявленным туберкулезом легких до и по окончании интенсивной фазы химиотерапии в зависимости от выраженности клинико-рентгенологического эффекта**

| Показатель                     | РГ       | Группы                 |                    |              |                    |
|--------------------------------|----------|------------------------|--------------------|--------------|--------------------|
|                                |          | значительное улучшение |                    | улучшение    |                    |
|                                |          | до лечения             | по окончании ИФ ХТ | до лечения   | по окончании ИФ ХТ |
| <b>Мононуклеары</b>            |          |                        |                    |              |                    |
| АДА-2, ед./л                   | 11,0±0,2 | 14,1±0,45*             | 15,6±0,94*         | 17,1±1,3* ** | 19,4±1,68* **      |
| АДА, ед./10 <sup>6</sup> кл.   | 2,95±0,3 | 1,7±0,18*              | 2,05±0,15*         | 1,6±0,19*    | 2,1±0,27*          |
| АДА-1, ед./10 <sup>6</sup> кл. | 2,18±0,2 | 1,3±0,18*              | 1,33±0,12*         | 1,15±0,18*   | 1,45±0,17*         |
| АДА-2, ед./10 <sup>6</sup> кл. | 0,74±0,2 | 0,45±0,06              | 0,73±0,11          | 0,43±0,1     | 0,68±0,2           |
| CD26, нг/10 <sup>6</sup> кл.   | 20,6±4,2 | 85,7±10,4*             | 79,9±9,8*          | 70,1±9,9*    | 63,2±9,0*          |
| <b>Нейтрофилы</b>              |          |                        |                    |              |                    |
| АДА, ед./10 <sup>6</sup> кл.   | 1,7±0,2  | 1,2±0,16*              | 1,3±0,15*          | 1,4±0,18*    | 1,39±0,2*          |
| АДА-1, ед./10 <sup>6</sup> кл. | 1,51±0,2 | 0,96±0,14*             | 0,96±0,12*         | 1,06±0,15*   | 1,0±0,19*          |
| АДА-2, ед./10 <sup>6</sup> кл. | 0,16±0,1 | 0,25±0,07              | 0,35±0,07          | 0,36±0,08    | 0,39±0,1           |
| CD26, нг/10 <sup>6</sup> кл.   | 28,1±5,6 | 103,3±15,2*            | 105,8±24,7*        | 123,6±20,7*  | 116,2±29,8*        |

\* Различия значимы по сравнению с референсной группой; \*\* различия значимы между группами.

в группе «значительное улучшение» и «улучшение» соответственно. Однако активность Эл в группе «улучшение» выявлялась ниже пороговой величины в 2,3 раза чаще ( $p=0,04$ ), чем в группе сравнения, что и отразилось на ее средних значениях, не выходящих за пределы референсного диапазона.

Несмотря на то, что уровень спонтанного оксидативного стресса в группе «значительное улучшение» был в пределах референсного диапазона, а в группе «улучшение» превышал его ( $p=0,046$ ), частота выявления уровня НСТс выше порогового значимо не зависела от выраженности клинико-рентгенологического эффекта (25 и 43%,  $p=0,08$  в группах «значительное улучшение» и «улучшение» соответственно). В обеих группах уровень индуцированного оксидативного стресса определялся выше референсных значений ( $p<0,02$ ), а индекс стимуляции значимо от них не отличался. Генерация нейтрофилами нитрита суммарного и эндогенного была снижена ( $p<0,02$ ) независимо от выраженности клинико-рентгенологического эффекта. Уровень нитрата в группе «улучшение» определялся ниже референсных значений ( $p=0,003$ ), а в группе сравнения — в их пределах. При этом в обеих группах уровень  $\text{NO}_3^-$  выше порогового выявлялся с идентичной частотой — 52 и 80% ( $p=0,1$ ).

Таким образом, до начала химиотерапии у больных с улучшением активность экто-АДА-2 как маркера

активности мононуклеаров (моноцитов/макрофагов) была выше и чаще выявлялись сниженная продукция нитрата этими клетками и активность Эл.

К моменту завершения интенсивной фазы химиотерапии в группе «значительное улучшение», по сравнению с исходными данными, наблюдалось незначительное снижение ( $p>0,05$ ) спонтанного уровня свободнорадикального окисления и продукции нитрата мононуклеарами, средние значения которых стали определяться значимо ниже референсного уровня ( $p<0,03$ ). При этом индекс стимуляции нейтрофилов имел тенденцию к росту ( $p>0,05$ ) и стал определяться выше референсного значения ( $p=0,028$ ). Продукция нитрата этими клетками несколько снизилась ( $p>0,05$ ) и стала ниже, чем в РГ ( $p=0,0007$ ). Кислород-независимая функция, судя по уровню Лф, незначимо снизилась ( $p=0,06$ ), но оставалась выше референсных значений.

У больных с улучшением индекс стимуляции мононуклеаров несколько возрос и стал выше ( $p=0,01$ ), чем в РГ, то есть увеличился бактерицидный резерв. Активность Эл также незначительно возросла ( $p>0,05$ ) и стала определяться значимо выше референсного уровня ( $p=0,02$ ), что отражает рост дегрануляционной активности нейтрофилов.

Таким образом, по окончании интенсивной фазы лечения по сравнению с исходными данными у больных

**Показатели бактерицидной активности лейкоцитов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких до и по окончании интенсивной фазы химиотерапии в зависимости от выраженности клинико-рентгенологического эффекта**

| Показатель   | РГ          | Группы                 |                    |               |                    |
|--|-------------|------------------------|--------------------|---------------|--------------------|
|  |             | значительное улучшение |                    | улучшение     |                    |
|  |             | до лечения             | по окончании ИФ ХТ | до лечения    | по окончании ИФ ХТ |
| <b>Мононуклеары</b>  |             |                        |                    |               |                    |
| НСТс, ед. опт. пл./ $10^6$ кл.                                 | 154,0±11,1  | 142,37±9,3             | 128,5±7,1*         | 155,6±12,3    | 134,5±10,8         |
| НСТИ, ед. опт. пл./ $10^6$ кл.                                 | 271,0±14,3  | 300,9±16,13            | 301,17±18,5        | 310,7±21,4    | 299,97±22,4        |
| ИНДст.   | 1,9±0,14    | 2,25±0,11*             | 2,4±0,1*           | 2,17±0,14     | 2,37±0,14*         |
| NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , нг/ $10^6$ кл. | 0,04±0,004  | 0,019±0,003*           | 0,015±0,001*       | 0,016±0,003*  | 0,011±0,001*       |
| NO <sub>2</sub> , нг/ $10^6$ кл.                               | 0,02±0,002  | 0,005±0,001*           | 0,006±0,001*       | 0,004±0,001*  | 0,005±0,001*       |
| NO <sub>3</sub> , нг/ $10^6$ кл.                               | 0,02±0,0025 | 0,015±0,003            | 0,009±0,001*       | 0,011±0,003*  | 0,006±0,002*       |
| <b>Нейтрофилы</b>  |             |                        |                    |               |                    |
| Эл, мЕ   | 157,6±5,3   | 195,1±5,93*            | 196,3±6,5*         | 179,1±8,3     | 183,9±7,03*        |
| Лф, нг/мл  | 404,5±33,3  | 1220,7±90,7*           | 975,8±126,4*       | 1558,6±223,3* | 1483,4±318,3*      |
| НСТс, ед. опт. пл./ $10^6$ кл.                                 | 114,8±7,26  | 135,0±5,97             | 132,3±6,5          | 145,7±10,0*   | 154,7±11,4*        |
| НСТИ, ед. опт. пл./ $10^6$ кл.                                 | 206,4±12,4  | 275,0±15,0*            | 296,3±17,9*        | 313,9±25,1*   | 308,3±20,5*        |
| ИНД ст.  | 1,8±0,06    | 2,09±0,09              | 2,25±0,1*          | 2,13±0,11     | 2,14±0,11          |
| NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , нг/ $10^6$ кл. | 0,08±0,012  | 0,043±0,009*           | 0,026±0,005*       | 0,026±0,006*  | 0,022±0,005*       |
| NO <sub>2</sub> , нг/ $10^6$ кл.                               | 0,05±0,008  | 0,02±0,005*            | 0,014±0,004*       | 0,01±0,003*   | 0,014±0,006*       |
| NO <sub>3</sub> , нг/ $10^6$ кл.                               | 0,03±0,0036 | 0,025±0,006            | 0,013±0,002*       | 0,015±0,003*  | 0,008±0,002*       |

\* Различия значимы по сравнению с референсной группой.

со значительным улучшением стал более мощным бактерицидный потенциал нейтрофилов, а у больных с улучшением — мононуклеаров, наряду с ростом кислороднезависимого потенциала нейтрофилов.

По окончании интенсивной фазы лечения активность экто-АДА-2 у больных с улучшением была выше ( $p=0,04$ ), чем в группе сравнения, отражая напряженность функциональной активности макрофагов/моноцитов. Уровень спонтанного НСТ-теста мононуклеаров в группе «улучшение» определялся в пределах референсного диапазона, а в группе сравнения был значимо ниже ( $p=0,03$ ). При этом в обеих группах уровень НСТс.мн ниже Х-σ встречался с одинаковой частотой (46 и 41%,  $p=0,6$ ). Базальный уровень свободнорадикального окисления нейтрофилов в группе «значительное улучшение» значимо не отличался от референсных значений, а в группе «улучшение» их превышал ( $p=0,02$ ), но частота выявления этого показателя выше порогового уровня значимо не различалась (28 и 46% соответственно,  $p=0,06$ ). Индекс стимуляции нейтрофилов был снижен ( $<X-\sigma$ ) у 30% больных

**Коэффициенты корреляций показателей функциональной активности лейкоцитов исходно и по окончании интенсивной фазы в зависимости от эффективности лечения**

| Показатель  | Значительное улучшение | Улучшение     |
|---|------------------------|---------------|
| АДА-2   | 0,43 (0,0003)          | 0,49 (0,002)  |
| CD26мн  | 0,33 (0,00003)         | —             |
| NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> мн | 0,35 (0,0004)          | —             |
| NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> мн                               | 0,31 (0,003)           | —             |
| NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> мн                               | 0,35 (0,000001)        | —             |
| АДАн  | —                      | 0,4 (0,02)    |
| CD26нф  | 0,37 (0,006)           | —             |
| Эл  | —                      | 0,48 (0,003)  |
| НСТИ.нф   | 0,4 (0,002)            | —             |
| NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> нф | —                      | 0,33 (0,04)   |
| NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> нф                               | —                      | 0,34 (0,0005) |

с улучшением и только у 14% — со значительным улучшением ( $p=0,048$ ), что и отразилось на результатах сравнения этого коэффициента с референсной группой, то есть у больных с лучшей динамикой лечения стал более выраженным бактерицидный резерв нейтрофилов.

С целью оценки прогностической значимости исследованных показателей функциональной активности лейкоцитов был проведен корреляционный анализ каждого показателя до и по окончании ИФ

(табл. 4). В ходе его выполнения выявлен ряд показателей, исходные изменения которых взаимосвязаны с последующей динамикой специфического процесса и могут быть использованы при прогнозировании эффективности интенсивной фазы лечения.

Доказательством этому служит полученная в результате логистического дискриминантного анализа функция:

$$\text{Д} = -0,0156 \cdot \text{Эл} + 0,1144 \cdot \text{АДА-2} + \\ + 0,0088 \cdot \text{НСТс.нф} + 0,0036 \cdot \text{НСТи.мн} + 0,0036.$$

Таблица 5

**Взаимосвязи между показателями функциональной активности лейкоцитов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких до и по окончании интенсивной фазы химиотерапии в зависимости от выраженности клинико-рентгенологического эффекта**

| Корреляционные пары   |   | Группы                 |                              |                      |                              |
|---|---|------------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------|
|   |   | значительное улучшение |                              | улучшение            |                              |
|   |   | до лечения             | по окончании ИФ химиотерапии | до лечения           | по окончании ИФ химиотерапии |
| <b>Активность фагоцитирующих клеток</b>                       |   |                        |                              |                      |                              |
| АДАмн   | АДАнф   | $r=0,34; p=0,008$      | —                            | $r=0,4; p=0,01$      | $r=0,35; p=0,05$             |
| АДА-1мн   | АДА-1нф   | $r=0,35; p=0,005$      | —                            | —                    | —                            |
| АДА-2мн   | АДА-2нф   | $r=0,36; p=0,004$      | —                            | $r=0,46; p=0,005$    | —                            |
| CD26мн  | CD26нф  | $r=0,42; p=0,00001$    | —                            | —                    | —                            |
|   | НСТс.мн   | $r=0,43; p=0,04$       | —                            | —                    | —                            |
|   | НСТи.мн   | —                      | $r=0,5; p=0,001$             | —                    | —                            |
| NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> мн | NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> нф | $r=0,4; p=0,03$        | —                            | —                    | —                            |
| NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> мн                               | NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> нф                               | $r=0,5; p=0,007$       | —                            | —                    | —                            |
| NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> мн                               | NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> нф                               | $r=0,53; p=0,004$      | —                            | —                    | —                            |
| НСТс.мн   | НСТи.мн   | $r=0,7; p=0,000000$    | $r=0,72; p=0,000000$         | $r=0,73; p=0,000001$ | $r=0,74; p=0,000000$         |
|   | НСТс.нф   | $r=0,4; p=0,001$       | —                            | $r=0,42; p=0,01$     | —                            |
|   | НСТи.нф   | —                      | —                            | $r=0,37; p=0,028$    | —                            |
| НСТи.мн   | НСТи.нф   | $r=0,46; p=0,0001$     | —                            | $r=0,34; p=0,048$    | —                            |
| АДАнф   | НСТс.нф   | —                      | —                            | —                    | $r=0,4; p=0,02$              |
|   | NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> нф | $r=0,48; p=0,01$       | —                            | —                    | —                            |
|   | NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> нф                               | $r=0,55; p=0,01$       | —                            | —                    | —                            |
| АДА-1нф   | НСТс.нф   | —                      | —                            | —                    | $r=0,47; p=0,004$            |
|   | NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> нф | $r=0,48; p=0,01$       | —                            | —                    | —                            |
|   | NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> нф                               | $r=0,58; p=0,001$      | —                            | —                    | —                            |
| CD26нф  | НСТи.нф   | $r=0,44; p=0,047$      | —                            | —                    | —                            |
|   | NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> нф                               | —                      | —                            | $r=0,7; p=0,03$      | —                            |
| НСТс.нф   | НСТи.нф   | $r=0,5; p=0,00002$     | $r=0,67; p=0,000005$         | $r=0,82; p=0,000000$ | $r=0,7; p=0,000000$          |
|   | НСТи.мн   | $r=0,4; p=0,001$       | —                            | —                    | —                            |

При этом с точностью до 76,3% при значениях  $\Delta < 0$  пациенты относились к группе «значительное улучшение», а при значении  $\Delta > 0$  — к группе — «улучшение». Целесообразность включения в дискриминантную функцию показателей оксидативного стресса согласуется и с исследованиями Н.А. Земляной (2007), Г.О. Каминской (2002).

Проведенный корреляционный анализ в группе «значительное улучшение» до начала противотуберкулезной терапии выявил сопряженность функционирования иммунокомпетентных клеток (табл. 5). Полученные взаимосвязи до лечения между показателями нитрозилирующего, оксидативного стресса в группе «значительное улучшение» и только оксидативного в группе «улучшение», вероятно, позволяют говорить о кооперации мононуклеарных фагоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов, которая обеспечивает функционирование единого фагоцитарного клеточного домена, играющего ключевую роль в элиминации *Mtb*. При этом межклеточная коопeração была более выражена у больных с лучшей динамикой.

Отмеченные взаимосвязи между активностью АДА, CD26 мононуклеаров и нейтрофилов, а также между ними и показателями оксидативного и нитрозилирующего стресса иллюстрируют основную функцию АДА — регуляция уровня аденоцина, играющего важную роль в клеточном иммунитете, метаболизме фагоцитирующих лейкоцитов. В этой связи АДА рассматривается в качестве маркера напряженности иммунного ответа, в котором принимают участие все три изофермента аденоциназы — АДА-1, АДА-2 и АДА — в комплексе с протеином (АДАср), идентифицированная как дипептидилпептидаза IV — активационный антиген CD26 [9, 10]. Если основная роль АДА-1 — деградация внутриклеточного аденоцина и дезоксиаденоцина и предохранение клеток от апоптоза, то АДА-2 и комплекса CD26-АДА — дезаминирование внеклеточного аденоцина [11, 12]. АДА усиливает генерацию  $O_2^-$  нейтрофилами, снижая ингибирующее действие системы аденоцин/сAMP и активируя рецептор А<sub>1</sub> [13].

После завершения интенсивной фазы химиотерапии независимо от ее эффективности отмечены связи между показателями оксидативного стресса только внутри каждого вида клеток при отсутствии «межклеточных взаимоотношений», что, по-видимому, объясняется абациллированием.

Таким образом, у больных ИТЛ активность экто-АДА-2 имела тенденцию к росту по окончании интенсивной фазы химиотерапии. Наши данные согласуются с исследованием Z. Kartaloglu и соавт. (2006), которые показали, что уровень АДА-2 при туберкулезе слабо повышается в первые месяцы лечения, но снижается в течение последующего лечения (6 мес) параллельно эффективности терапии, и это можно связать с активацией лимфоцитов. Так как среди активированных клеток доминируют клетки, экспрессирующие CD26 и АДА, можно предположить, что при впервые выявленном ИТЛ независимо от выраженности клинико-рентгенологического эффекта иммунокомпетентные клетки активированы и после завершения интенсивной фазы лечения. Это подтверждается мобилизацией оксидативного бактерицидного потенциала фагоцитирующих клеток и ростом кислороднезависимой бактерицидной активности нейтрофилов.

## Выводы

- Для больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких независимо от выраженности клинико-рентгенологического эффекта интенсивной фазы противотуберкулезной терапии характерны односторонние, но разной степени выраженности изменения активности ферментов пуринового метаболизма, уровня оксидативного и нитрозилирующего стресса иммунокомпетентных клеток, кислороднезависимой бактерицидной активности нейтрофилов.
- Уровень экспрессии экто-АДА-2 зависит от выраженности клинико-рентгенологического эффекта.
- Кооперация мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов, обеспечивающая функционирование единого фагоцитарного комплекса, играющего ключевую роль в элиминации *Mtb*, характерна для «значительного улучшения».
- Сохраняющиеся высокие/низкие показатели функционального статуса лейкоцитов после завершения интенсивной фазы противотуберкулезной терапии свидетельствуют о сохраняющейся активности специфического процесса, о незавершенности воспаления, несмотря на абациллирование, и необходимости продолжения специфического лечения.

## Список литературы

1. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комисарова О.Г. Бактерицидная активность легочных и циркулирующих фагоцитов при туберкулезе легких // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 12. С. 8–24. Abdullaev R.Yu., Kaminskaya G.O., Komisarova O.G.

Baktericidnaya aktivnost' legochnyh i cirkuliruyush chihfagocitov pri tuberkuleze legikh // Tuberkulez i boleznilegikh. 2014. N 12. S. 8–24.

2. Дьякова М.Е., Журавлев В.Ю., Торкатюк Е.А. и др. Аденозинде-замина в патогенезе инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии // Медицинский альянс. 2015. № 4. С. 60–67.

- D'yakova M.E., Zhuravlev V.Yu., Torkatyuk E.A. i dr. Adenozindezaminaza v patogeneze infil'trativnogo tuberkuleza legkih i pnevmonii // Medicinskij aljans. 2015. N 4. S. 60–67.
3. Эсмединская Д.С., Алексеева Н.П., Павлова М.В. и др. Неоптерин сыворотки крови как интегральный показатель активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких // Медицинский альянс. 2016. № 2. С. 20–25. Ehsmedly-aeva D.S., Alekseeva N.P., Pavlova M.V. i dr. Neopterin syvorotki krovi kak integral'nyj pokazatel' aktivnosti processa u bol'nyh infil'trativnym tuberkulezom legkih // Medicinskij aljans. 2016. N 2. C. 20–25.
  4. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Серебряная Б.А., Мартынова Е.В. Биохимические аспекты оценки реактивности организма у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2001. № 7. С. 62–65. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Serebryanaya B.A., Martynova E.V. Biohimicheskie aspekty ocenki reaktivnosti organizma u bol'nyh tuberkulezom legkih // Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. 2001. N 7. S. 62–65.
  5. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Некоторые метаболические характеристики циркулирующих фагоцитов у больных с разными вариантами течения туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. 2002. № 3. С. 38–42. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. Nekotorye metabolicheskie harakteristiki cirkulyuyushchih fagocitov u bol'nyh s raznymi variantami tcheniya tuberkuleza legkih // Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. 2002. N 3. S. 38–42.
  6. Земляная Н.А. Клинико-иммунологические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43, 14.00.26. Томск, 2007. 23 с. Zemlyanaya N.A. Kliniko-immunologicheskie osobennosti tuberkuleza legkih s mnoghestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.43, 14.00.26. Tomsk, 2007. 23 s.
  7. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с.
- Ftiziatriya. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii / pod red. P.K. Yablonskogo. Moscow: GEOHTAR-Media, 2015. 240 s.
8. Totolian A.A., Balduova I.A., Bubnova L.N. i dr. Standartizatsiya metodov immmunofernotipirovaniya kletok krovi i kostnogo moga cheloveka // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2001. № 8. С. 38–45. Totolyan A.A., Baldueva I.A., Bubbnova L.N. i dr. Standartizacia metodov immunofenotipirovaniya kletok krovi i kostnogomozgacheloveka // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2001. N 8. S. 38–45.
  9. Zanini D., Schmatz R., Pimentel V.C. et al. Lung cancer alters the hydrolysis of nucleotides and nucleosides in platelets // Biomed. Pharmacother. 2012. Vol. 66, N 1. P. 40–45. doi: 10.1016/j.bioph.2011.09.003.
  10. Knoring B.E., Titarenko O.T., Saharova I.Ya. i dr. Vzaimosvyaz' produkciyi citokinov i aktivnosti adenozindezaminazy pri tuberkuleze legkih // Problemytuberkuleza i bolezni legkih. 2000. N 3. S. 38–41. Knoring B.E., Titarenko O.T., Saharova I.Ya. i dr. Vzaimosvyaz' produkciyi citokinov i aktivnosti adenozindezaminazy pri tuberkuleze legkih // Problemytuberkuleza i bolezni legkih. 2000. N 3. S. 38–41.
  11. Franco R., Pacheco R., Gatell J.M. et al. Enzymatic and extraenzymatic role of adenosine deaminase 1 in T-cell-dendritic cell contacts and in alterations of the immune function // Crit. Rev. Immunol. 2007. Vol. 27. P. 495–509. doi: 10.1615/CritRevImmunol.V27.i6.10.
  12. Eckle T., Koeppen M., Eltzsching H.K. Role of extracellular adenosine in acute lung injury // Physiology. 2009. Vol. 24, N 5. P. 298–306. doi: 10.1152/physiol.00022/2009.
  13. Kälvegren H., Fridfeldt J., Bengtsson T. The role of plasma adenosine deaminase in chemoattractant-stimulated oxygen radical production in neutrophils // Eur. J. Cell Biol. 2010. Vol. 89, N 6. P. 462–467. doi: 10.1016/j.ejcb.2009.12.004.
  14. Kartaloglu Z., Okutan O., Bozkanat E. et al. The course of serum adenosine deaminase levels in patients with pulmonary tuberculosis // Med. Sci. Monit. 2006. Vol. 12, N 11. P. 476–480.

Поступила в редакцию 22.01.2018 г.

### Сведения об авторах:

**Дьякова Марина Евгеньевна** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32; e-mail: marina-dyakova@yandex.ru;

**Алексеева Нина Петровна** — кандидат математических наук, заведующая лабораторией биомедицинской статистики отдела фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ninaalexejeva@mail.ru;

**Эсмединская Диляра Салиевна** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32; e-mail: diljara-e@yandex.ru;

**Перова Татьяна Леонидовна** — научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32; e-mail: tanyaphome@yandex.ru;

**Соколович 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: sokole@mail.ru;

**Петрищев Николай Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра лазерной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: lasmed@yandex.ru;

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

УДК 616-002.5

# Антиген-стимулированная реактивность на продукцию интерферона- $\gamma$ в цельной крови у больных активным туберкулезом с иммуносупрессией

З.М. Загдын<sup>1</sup>, О.А. Макаренко<sup>2</sup>, А.А. Жирков<sup>2</sup>, А.А. Луцкий<sup>2</sup>, Д. Феррара<sup>4,5,6,7</sup>,  
Р. Аксельсон-Робертсон<sup>4</sup>, И. Мегелес<sup>5</sup>, Н.А. Скрынник<sup>3</sup>, В.Н. Шабалин<sup>8</sup>,  
Х.Н. Джумаева<sup>8</sup>, Л.И. Арчакова<sup>1,9</sup>, М. Мейер<sup>4,5,7</sup>, С.В. Сидоренко<sup>2</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Противотуберкулезный диспансер № 12, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Центр трансплантации аллогенных стволовых клеток, Каролинский университетский госпиталь, Стокгольм, Швеция

<sup>5</sup> Департамент микробиологии, опухолевой и клеточной биологии, Каролинский университет, Стокгольм, Швеция

<sup>6</sup> Университет Перуджия, Италия

<sup>7</sup> Отделение терапевтической иммунологии Департамента лабораторной медицины, Каролинский университет, Стокгольм, Швеция

<sup>8</sup> Зelenохолмская туберкулезная больница, Ленинградская область, Санкт-Петербург

<sup>9</sup> Санкт-Петербургский государственный университет

## Antigen-stimulated reactivity to the interferon- $\gamma$ production in the whole blood of patients with active tuberculosis and immunosuppression

Z. Zagdyn<sup>1</sup>, O. Makarenko<sup>2</sup>, A. Zhirkov<sup>2</sup>, A. Lutckii<sup>2</sup>, G. Ferrara<sup>4,5,6,7</sup>,  
R. Axelsson-Robertson<sup>4</sup>, I. Magalhaes<sup>5</sup>, N. Skrynnik<sup>3</sup>, V. Shabalin<sup>8</sup>, H. Dzumaeva<sup>8</sup>,  
L. Archakova<sup>1,9</sup>, M. Maeurer<sup>4,5,7</sup>, S. Sidorenko<sup>2</sup>, Yu. Lobzin<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg

<sup>3</sup> St. Petersburg Regional Antituberculosis Dispensary № 12

<sup>4</sup> CAST, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

<sup>5</sup> Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>6</sup> University of Perugia, Perugia, Italy

<sup>7</sup> Division Therapeutic Immunology (TIM), LABMED, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>8</sup> Leningrad region's Tuberculosis hospital «Zeleniy Holm», St. Petersburg

<sup>9</sup> St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2018 г.

## Резюме

Одной из основных причин напряженности эпидемической ситуации по туберкулезу сегодня является прогрессирующее распространение ВИЧ-инфекции. На фоне иммуносупрессии возникают значительные трудности в своевременном выявлении туберкулеза. Все это вызывает необходимость разработки новых и эффективных методов как диагностики, так и специфической профилактики, включая разработку новых вакцин, создание которых требует знания наиболее иммуногенных антигенов *Mycobacterium tuberculosis*. В данной работе исследовалась продукция интерферона- $\gamma$  в цельной крови пациентов с активным туберкулезом в ответ на стимуляцию различными белковыми антигенами *Mycobacterium tuberculosis*. Результаты исследования позволили дать оценку иммуногенности ранее изученных белков (Ag85a и ESAT-6) в сравнении с недавно идентифицированными белками (Rv2957, Rv2958c и Rv0447), с одновременным изучением их отношений к туберкулину и антигенам различных вирусов (вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус гриппа). По отношению к туберкулину белок Rv2958c, в отличие от белка ESAT-6, показал большую иммуногенность. Выраженная иммуногенность белка Rv2958c может свидетельствовать о возможно большей специфичности иммунного ответа на этот антиген у больных туберкулезом. Между тем бактериовыделение было ассоциировано с достоверно низким иммунным ответом на данный белок. Также выявлены статистические различия в иммунореактивности пациентов к различным антигенам *Mycobacterium tuberculosis* в зависимости от наличия или отсутствия лекарственной устойчивости возбудителя. Представляет интерес достоверно низкая иммунореактивность пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом в отношении белка pp65 CMV.

## Введение

По данным глобального отчета ВОЗ туберкулез (ТБ) в мире до настоящего времени остается ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний, опережая ВИЧ/СПИД [1]. Основными причинами неблагоприятной ситуации по туберкулезу являются развитие пандемии ВИЧ-инфекции и распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [2, 3]. Российская Федерация входит в число стран с наибольшим бременем туберкулеза и, как и во многих странах, все большую роль в высоком распространении ТБ и смертности от него продолжает играть рост

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, продукция интерферона- $\gamma$ , специфический иммунный ответ, туберкулез и вирусные инфекции

## Summary

HIV-infection progressive spread is one of the main causes of the current TB epidemic situation tension. Immuno-suppression induces significant difficulties on the timely TB diagnosing. All these call for the necessity to develop of the novel and effective methods for diagnosis as well as for specific prevention, including a developing of the new vaccines, the creation of which requires the knowledge of the most immunogenic antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. We studied the Interferon- $\gamma$  production in the whole blood after stimulating immune response with different proteins of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with active TB. The study results permitted us to evaluate the immunogenicity of the previously known proteins (Ag85a and ESAT-6) in comparison to the recently identified ones (Rv2957, Rv2958c and Rv0447), analyzing simultaneously their relation to tuberculin, as well as to antigens of the different viruses (human immunodeficiency virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, influenza virus). Protein Rv2958c, unlike protein ESAT-6, showed the high immunogenicity regarding to tuberculin. The expressed immunogenicity of protein Rv2958c might be indicated a possible greatest specificity of immune response to this antigen in TB patients. Meanwhile, bacillary tuberculosis was strongly associated with low immune response to this protein. We also were found statistical differences in immune responses of patients to the different *Mycobacterium tuberculosis* antigens depending on the drug sensitivity. In addition it was interesting to know about a significantly low immune response of patients with Drug Resistant TB to protein pp65 CMV.

**Keywords:** tuberculosis, HIV-infection, interferon- $\gamma$  production, specific immune response, tuberculosis and virus co-infections

заболеваемости туберкулезом среди лиц с ВИЧ-инфекцией [4–6]. Наличие ВИЧ — самый высокий риск развития туберкулеза [7].

Своевременное выявление и диагностика туберкулеза у иммунокомпрометированных лиц (ВИЧ-инфекция, прием иммуноориентированных средств и т.д.) становится трудной в связи с особенностями развития клинических проявлений заболевания, атипичностью рентгенологической картины и олигобациллярностью таких пациентов. Применяемая проба с туберкулином зачастую дает ложноположительные результаты в связи с БЦЖ-вакцинацией на уровне популяции, ложноотрицательные и/или искаженные

результаты у пациентов с тяжелым иммунодефицитом [8]. Относительно новые иммунодиагностические методы, такие как QuantiFERON GOLD in Tubes (Q-GIT), по данным российских исследователей демонстрируют противоречивые результаты, особенно у иммунокомпрометированных лиц [9, 10], из-за высокой инфицированности населения туберкулезом и широкой распространенности специфической профилактики вакциной БЦЖ. До настоящего времени в России рутинно продолжается применение ревакцинации БЦЖ. При этом влияние вакцинации и ревакцинации БЦЖ, в сочетании с последующим инфицированием ТБ, на продукцию интерферона- $\gamma$  (ИФН) в Q-GIT, который имеет один общий антиген (АГ) с вакциной БЦЖ (TB7.7), несмотря на отсутствие у ИФН двух других антигенов БЦЖ (CFP10 и ESAT-6), не изучалось. Кроме того, формирование специфического клеточного иммунного ответа на АГ *Mycobacterium tuberculosis* (МТ) зависит от множества факторов: течения латентного туберкулеза, который на протяжении всей жизни может оставаться скрытым или же перейти в активную форму, повторного инфицирования МТ, особенно лекарственно-устойчивыми (ЛУ) штаммами, инфицирования другими патогенами (ВИЧ, цитомегаловирус — ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр — ЭБВ, и др.), сопутствующих неинфекционных заболеваний и других причин. Следовательно, существует необходимость в создании новых, эффективных и доступных в широком масштабе иммунологических методов диагностики и специфической профилактики туберкулеза, разработка которых требует знания наиболее иммуногенных эпитопов антигенов МТ [11]. Ранее проведенный скрининг протеинов МТ позволил идентифицировать иммуногенные аминокислотные последовательности, которые стали кандидатами для дальнейшего изучения в популяции пациентов с активным легочным туберкулезом, как лекарственно-устойчивым, так и лекарственно-чувствительным [12]. Исследования продукции ИФН с целью диагностики ТБ были успешно проведены в различных европейских странах с низкой заболеваемостью туберкулезом и отсутствием массовой вакцинации БЦЖ. Представляет интерес оценка диагностических возможностей подобных тестов среди российской популяции.

### Цель исследования

Для изучения иммуногенности различных антигенов МТ у больных активным туберкулезом, поступивших в стационары Санкт-Петербурга и Ленинградской области, была выбрана широкая панель АГ возбудителя. Одна часть этих панелей представлена внутриклеточно экспрессируемыми АГ у медленно растущих Mbt (Rv2957, Rv2958 и Rv0447c), другая часть — как достаточно изученные секрециируемые АГ, экспрес-

сируемые у быстро пролиферирующих МТ (Ag85a и ESAT-6). В исследовании для сравнительной оценки выраженности антиген-стимулируемого специфического иммунного ответа на каждый используемый АГ как среди всех пациентов, так и среди различных подгрупп участников использовался тест на продукцию ИФН в цельной крови. Этот тест при относительной простоте выполнения позволяет более достоверно оценить иммунологический статус *ex vivo* в сравнении с методикой работы с выделенными лимфоцитами [13–16].

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 52 человека с подтвержденным диагнозом активного туберкулеза, поступивших в специализированные противотуберкулезные учреждения Санкт-Петербурга и Ленинградской области в период с августа 2011 по октябрь 2012 г. Все участники исследования соответствовали критериям включения: были в возрасте от 18 до 60 лет, имели впервые выявленный туберкулез или рецидив заболевания с изолированным поражением органов дыхания или с его сочетанием с экстракапсульными локализациями. Установление диагноза ТБ основывалось на результатах клинических, лучевых, включая компьютерную и магнитно-резонансную томографию, бактериологических (окраска мазка патологического материала по Цилю-Нильсену, посевы на жидкие (Bactec MGIT 960) и твердые (Ливенштейна-Йенсена) среды, молекулярно-генетических и гистологических методов. Взятие венозной крови для исследования производилось до начала пациентом противотуберкулезной терапии или в сроки не более чем две недели от начала приема противотуберкулезных препаратов (ПТП). Изучаемые иммунологические параметры оценивались как в целом среди всей группы пациентов, так и в подгруппах, в зависимости от их демографических, социально-эпидемиологических и клинических особенностей, включая гендерные различия, первичность выявленного случая ТБ, факторы риска развития ЛУ ТБ, бактериовыделение, лекарственную чувствительность возбудителя, наличие ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С и других состояний. Включение пациентов осуществлялось после подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Дизайн и протокол исследования одобрены Этическим комитетом ФГБУ НИИДИ ФМБА России.

Лабораторное иммунологическое исследование, в частности тест цельной крови (ТЦК), выполнялся в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП) с панелью антигенов МТ, ВИЧ, ЭБВ, ЦМВ и вируса гриппа. Характеристика используемых антигенов представлена в табл. 1.

Таблица 1

## Использованные антигены

| Антиген МТ | Тип антигена    | Название   | Биология   | Производитель                               |
|------------|-----------------|--|--|---|
| Rv0447c    | Белок           | Вероятно, циклопропан ацил-фосфолипид синтетаза. ufaA1 | Несекретируемый протеин, ранее известный как цель для гуморального и клеточного иммунного ответа [13, 17]. Обладает метилтрансферазной активностью. Участвует в биосинтезе липидов, а также в устойчивости к оксидативному стрессу и выживанию [18]. Экспрессируется как МТ, БЦЖ, так и атипичными микобактериями  | GenScript, Piscataway, USA                  |
| Rv2957     | Белок           | PGL/p-HBAD гликозилтрансфераза. MT3031                 | Несекретируемый протеин, ранее известный как цель для гуморального и клеточного иммунного ответа [13, 17, 18]. Гликозилтрансферазная активность, переносит гексосилные группы. Участвует в синтезе гликолипидов [19]. Известен как цель для лекарств. Экспрессируется как МТ, БЦЖ, так и атипичными микобактериями   | GenScript, Piscataway, USA                  |
| Rv2958c    | Белок           | PGL/p-HBAD Биосинтез гликозилтрансфераз. MT3034        | Несекретируемый протеин, ранее известный как цель для гуморального и клеточного иммунного ответа [13, 17]. Участие в процессе биосинтеза гликолипидов. Гликозилтрансферазная активность [18]. Играет роль в развитии иммунного ответа/толерантности [20]. Экспрессируется как МТ БЦЖ, так и атипичными микобактериями  | GenScript, Piscataway, USA                  |
| Rv3804c    | Белок           | Ag85A. Секретируемый антиген 85A. fbpA. MPT59          | Секретируемый антиген МТ, основная цель Т-клеточного иммунного ответа, экспрессируется на ранних стадиях инфекционного процесса. Отвечает за высокое сродство микобактерий к фибринэктину. Играет роль в синтезе клеточной стенки, обладает маннозилтрансферазной активностью в биосинтезе димикотиля тригалозы [21]. Экспрессируется как МТ, БЦЖ, так и атипичными микобактериями. Используется в разрабатываемых вакцинах [22] | Aeras, Rockville, USA                       |
| Rv3875     | Белок           | ESAT-6. 6 кДа Ранний секретируемый антиген esxA        | Рано экспрессируемый и синтезируемый целевой антиген [23]. Роль в патогенности МТ, за счет стимуляции апоптоза макрофагов и эпителиальных клеток легких. Кроме того, иммуномодулирующий эффект в отношении макрофагов [24]. Относится к региону RD1, представленному у МТ, но отсутствующему у БЦЖ   | Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark |
| CMV        | Белок           | ЦМВ человека pp65 UL83                                 | Структурный белок, экспрессируемый на поверхности клеток, инфицированных ЦМВ. Основной компонент оболочки субвирусной частицы; pp65 является иммунодоминантной целью для CD4 <sup>+</sup> и CD8 <sup>+</sup> Т-клеточного иммунного ответа против ЦМВ  | Prospec, Ness Ziona, Israel                 |
| EBV        | Белок           | EBV ядерный антиген 1 EBNA-1                           | EBNA-1 связывается с ДНК и активирует ее репликацию из латентной фазы. Играет роль в ЭБВ опосредованном нарушении антигенпрезентации [25]  | Prospec, Ness Ziona, Israel                 |
| EBV        | Белок           | EBV ядерный антиген 3 EBNA-3                           | Три взаимосвязанных ядерных протеина, экспрессируемых во время латентной ЭБВ инфекции, EBNA-3A, -3B, and -3C, важны для вызываемой ЭБВ иммортализации В-лимфоцитов <i>in vitro</i> . Является иммунодоминантным целевым регионом для иммунного ответа против ЭБВ <i>in vivo</i>  | Bioclone Inc, San Diego, USA                |
| HIV        | Белок           | HIV gag  | Белок Gag ВИЧ-1 необходим для сборки вирусоподобных частиц, а также созревания вириона после выхода частицы из клетки и ранние этапы репликации вириона после проникновения в клетку   | Prospec, Ness Ziona, Israel                 |
| HIV        | Смесь протеинов | Фрагменты p17-p24, gp41-gp120                          | Серологически иммунодоминантный регион of p17-p24, gp41-gp120  | Prospec, Ness Ziona, Israel                 |

| Антиген МТ                | Тип антигена   | Название   | Биология   | Производитель                                  |
|---------------------------|--|--|--|--|
| Influenza California 2009 | Смесь протеинов  | Инактивированный моновалентный сплит A/H1N1/California/07/2009 | Вакцина против гриппа, штамм A/H1N1/California/07/2009   | Baxter Innovations GmbH, Wien, Austria         |
| Influenza Brisbane 2007   | Смесь протеинов  | Инактивированный моновалентный сплит A/H1N1/Brisbane/59/2007   | Вакцина против гриппа, штамм A/H1N1/Brisbane/59/2007   | Baxter Innovations GmbH, Wien, Austria         |
| Influenza Uruguay 2007    | Смесь протеинов  | Инактивированный моновалентный сплит A/H3N2/Uruguay/716/2007   | Вакцина против гриппа, штамм A/H3N2/Uruguay/716/2007   | Baxter Innovations GmbH, Wien, Austria         |
| Influenza Florida 2006    | Смесь протеинов  | Инактивированный моновалентный сплит B/Florida/4/2006          | Вакцина против гриппа, штамм B/Florida/4/2006  | Baxter Innovations GmbH, Wien, Austria         |
| Influenza Vietnam 2004    | Смесь протеинов  | Инактивированный моновалентный сплит A/H5N1/Vietnam/1203/2004  | Вакцина против гриппа, штамм A/H5N1/Vietnam/1203/2004  | Baxter Innovations GmbH, Wien, Austria         |
| Influenza                 | Смесь 49 пептидов длиной 15 АК, перекрывающиеся на 11 АК | Белок M1   | Матричный белок вируса гриппа, формирует слой внутривирусной оболочки и осуществляет энкапсуляцию РНК-нуклеопротеинового ядра в мембранный оболочку [26] | JPT Peptide Technologies GmbH, Berlin, Germany |

Супернатант был собран и хранился при  $-70^{\circ}\text{C}$  в двух аликвотах. Материал одной аликвоты был исследован на содержание ИФН в иммуноферментном анализе (ИФА) для первичной оценки теста. Гепаринизированная разведенная венозная кровь в объеме 100 мкл (фактор разведения 1:5), вносилась в лунки предварительно подготовленных планшетов, содержащие специфические антигены в концентрации 2 мкг/мл, растворенные в 100 мкл питательной среды RPMI-1640, обогащенной L-глутамином (2nM), содержащей пенициллин (100 МЕ/мл) и стрептомицин (10 мг/мл). Планшеты инкубировались в атмосфере, содержащей 5% углекислого газа, при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 7 дней. Фитогемагглютинин (ФГА) использовался как положительный контроль, питательная среда без антигена — как отрицательный контроль. На 7-й день супернатант собирался и тестировался на концентрацию ИФН с использованием ИФА тест-системы МАБТЕК в соответствии с инструкцией производителя.

Полученные данные обрабатывались с использованием программных продуктов Tecan Magellan (первичная обработка), Statistica 8.0 и Graphpad PRISM 6.0 (статистический анализ).

## Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $34 \pm 11,6$  года (табл. 2). Преобладали

мужчины (65,4%), половина участников (50,0%) была потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), более 1/3 пациентов (36,5%) находились в местах лишения свободы (МЛС), четверть обследуемых имели в анамнезе контакт с больным активным туберкулезом в течение последних двух лет (25,0%), доля бездомных составила 3,8%, мигрантов — 5,8%, имели низкую приверженность к обследованию и лечению около одной трети участников (28,8%). Положительный ВИЧ-статус был установлен у более чем половины пациентов (51,9%), вирусным гепатитом С (ВГС) страдали 44,2% больных. Согласно критериям включения большинство участников имели впервые выявленные случаи туберкулеза — 82,7%, рецидив заболевания установлен у 17,3% больных. Генерализованный процесс с сочетанием туберкулеза органов дыхания с внелегочными поражениями (периферические лимфатические узлы, почки, костно-суставная система, селезенка и др.) выявлен у 9 исследуемых (17,3%), которые все имели ВИЧ-положительный статус.

По клинической структуре поражения органов дыхания, включая генерализованный процесс, были представлены преимущественно инфильтративными изменениями в легочной ткани (40,4%), диссеминация в легочной ткани, в том числе милиарные очаги встречались у 28,8% исследуемых, изолированное вовлечение внутригрудных лимфатических узлов — у 13,5%. Деструктивные изменения в легочной ткани имелись

Таблица 2

**Социально-эпидемиологическая, клинико-рентгенологическая и бактериологическая характеристика обследуемых пациентов**

| № п/п | Характеристика                      | Кол-во пациентов (n=52) |      |
|-------|-------------------------------------|-------------------------|------|
|       |                                     | абс. число              | %    |
| 1     | Средний возраст, годы               | 34±11,6                 |      |
| 2     | Мужчины                             | 34                      | 65,4 |
| 3     | Потребители инъекционных наркотиков | 26                      | 50,0 |
| 4     | Пребывание в местах лишения свободы | 19                      | 36,5 |
| 5     | Тубконтакт                          | 13                      | 25,0 |
| 6     | Бездомные                           | 2                       | 3,8  |
| 7     | Мигранты                            | 3                       | 5,8  |
| 8     | Низкая приверженность               | 15                      | 28,8 |
| 9     | ВИЧ-инфекция                        | 27                      | 51,9 |
| 10    | Вирусный гепатит С                  | 23                      | 44,2 |
| 14    | Впервые выявленный туберкулез       | 43                      | 82,7 |
| 15    | Рецидив туберкулеза                 | 9                       | 17,3 |
| 16    | Генерализованный туберкулез         | 9                       | 17,3 |
| 17    | Инфильтративный туберкулез          | 21                      | 40,4 |
| 18    | Диссеминированный туберкулез        | 15                      | 28,8 |
| 19    | ТБ внутригрудных лимфоузлов         | 7                       | 13,5 |
| 21    | Плевральный выпот                   | 4                       | 7,7  |
| 22    | Деструктивные изменения             | 14                      | 26,9 |
| 23    | Кальцинаты, рубцы, фиброз           | 7                       | 13,5 |
| 24    | Бактериовыделение                   | 31                      | 59,6 |

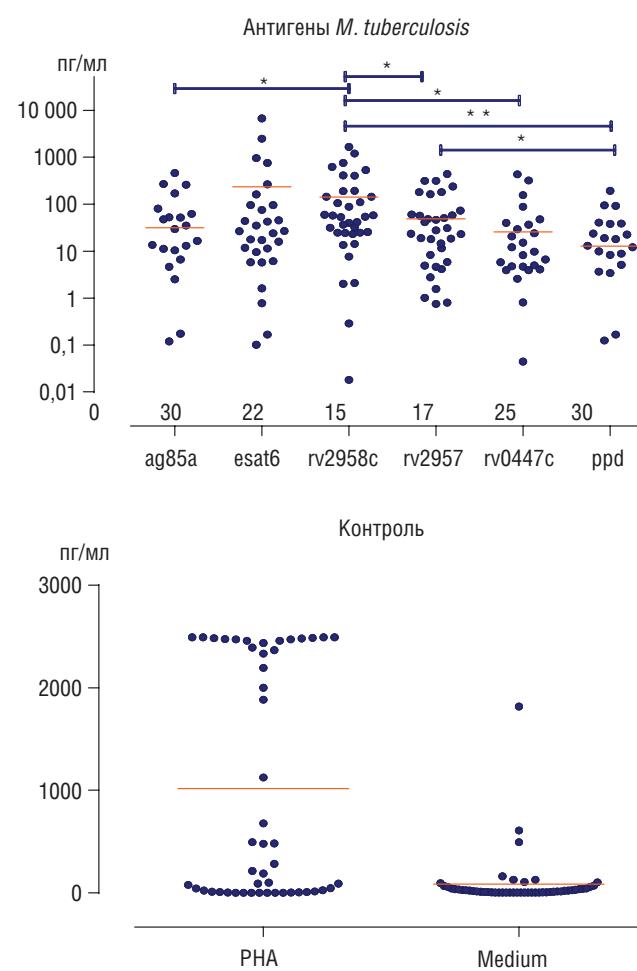
более чем у четверти участников (26,9%), следы перенесенного в прошлом туберкулеза в виде кальцинатов внутригрудных лимфатических узлов, рубцовых и фиброзных изменений в легких на фоне активного специфического процесса — у 13,5% пациентов. Бактериовыделение было обнаружено у более чем половины исследуемых (59,6%), среди которых доля пациентов с ЛУ МТ составила 45,2% (табл. 3).

Наибольшая частота ЛУ МТ составила 71,4%. В четырех случаях ЛУ МТ носила приобретенный характер (28,6%), соответственно первичная лекарственная устойчивость МТ была установлена в остальных 10 случаях (71,4%). К наиболее значимым факторам

Таблица 3

**Лекарственная устойчивость МТ у больных туберкулезом с бактериовыделением**

| № п/п | Характеристика                             | Кол-во пациентов (n=31) |      |
|-------|--|-------------------------|------|
|       |  | абс. число              | %    |
| 1     | Лекарственно-устойчивый туберкулез (ЛУ ТБ) | 14                      | 45,2 |
| 2     | Лекарственно-устойчивый туберкулез         | Кол-во пациентов (n=14) |      |
| 8     | К стрептомицину (S)                        | 12                      | 85,7 |
| 9     | МЛУ ТБ                                     | 10                      | 71,4 |
| 10    | Первичная лекарственная устойчивость       | 10                      | 71,4 |
| 11    | Приобретенная лекарственная устойчивость   | 4                       | 28,6 |

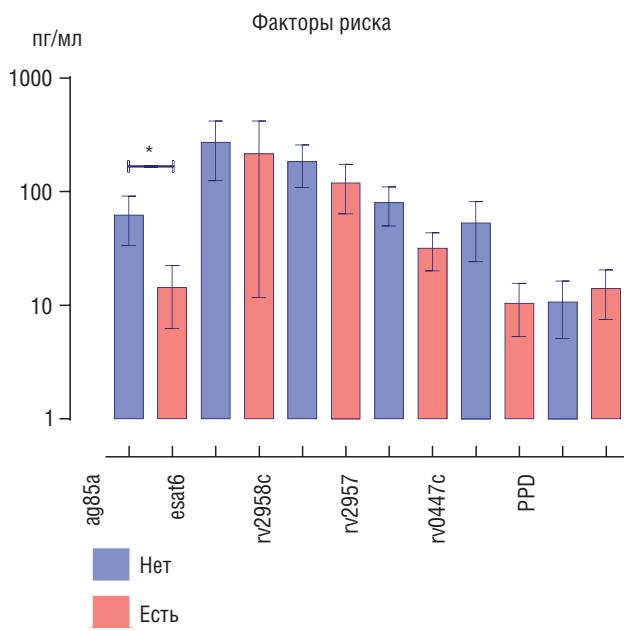
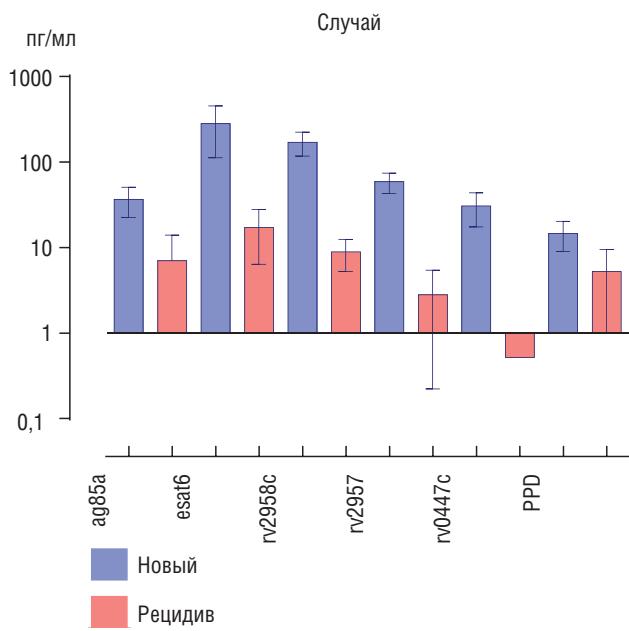
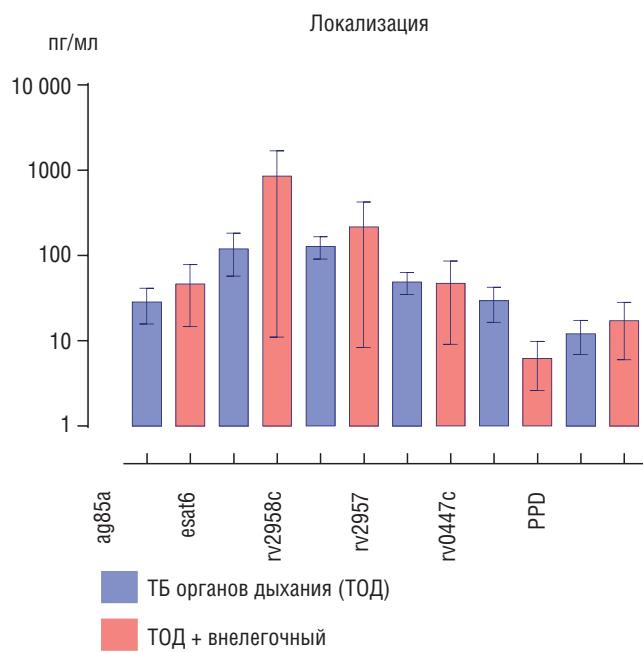
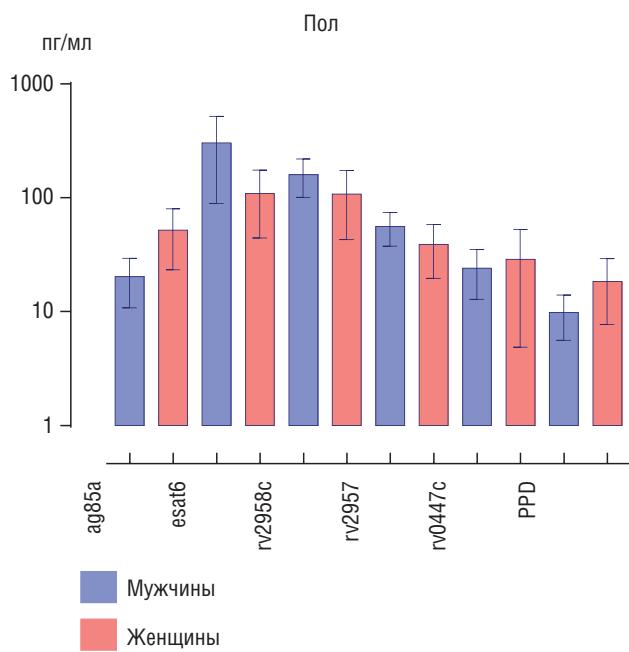


**Рис. 1.** Концентрация ИФН в супернатанте ТЦК после стимуляции различными белками МТ и контроль (\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,005$ )

риска развития ЛУ ТБ были отнесены известный контакт с больным ЛУ туберкулезом, пребывание в МЛС, рецидив ранее перенесенного ТБ, ВИЧ-инфекция, низкая приверженность к обследованию и лечению.

Результаты исследования продукции ИФН в ТЦК в ответ на стимуляцию специфическими антигенами MT среди всех исследуемых пациентов приведены на рис. 1. Различия в концентрациях ИФН в супернатанте ТЦК после стимуляции белком Rv2958c и белка-

ми Ag85a, Rv2957, Rv0447c, туберкулином (142±44 vs 31±12; p<0,0177; vs 49±13; p<0,047; vs 26±11; p<0,0133; vs 13±4,7; p<0,0051 соответственно) были статистически значимыми. Кроме того, достоверно различались концентрации ИФН после стимуляции Rv2957 и туберкулином (49±13 vs 13±4,7; p<0,0129). Однако достоверной разницы между концентрациями ИФН после стимуляции ESAT-6 и туберкулином выявлено не было.



**Рис. 2.** Концентрация ИФН в супернатанте ТЦК у различных подгрупп пациентов после стимуляции белками МТ (\*p<0,05)

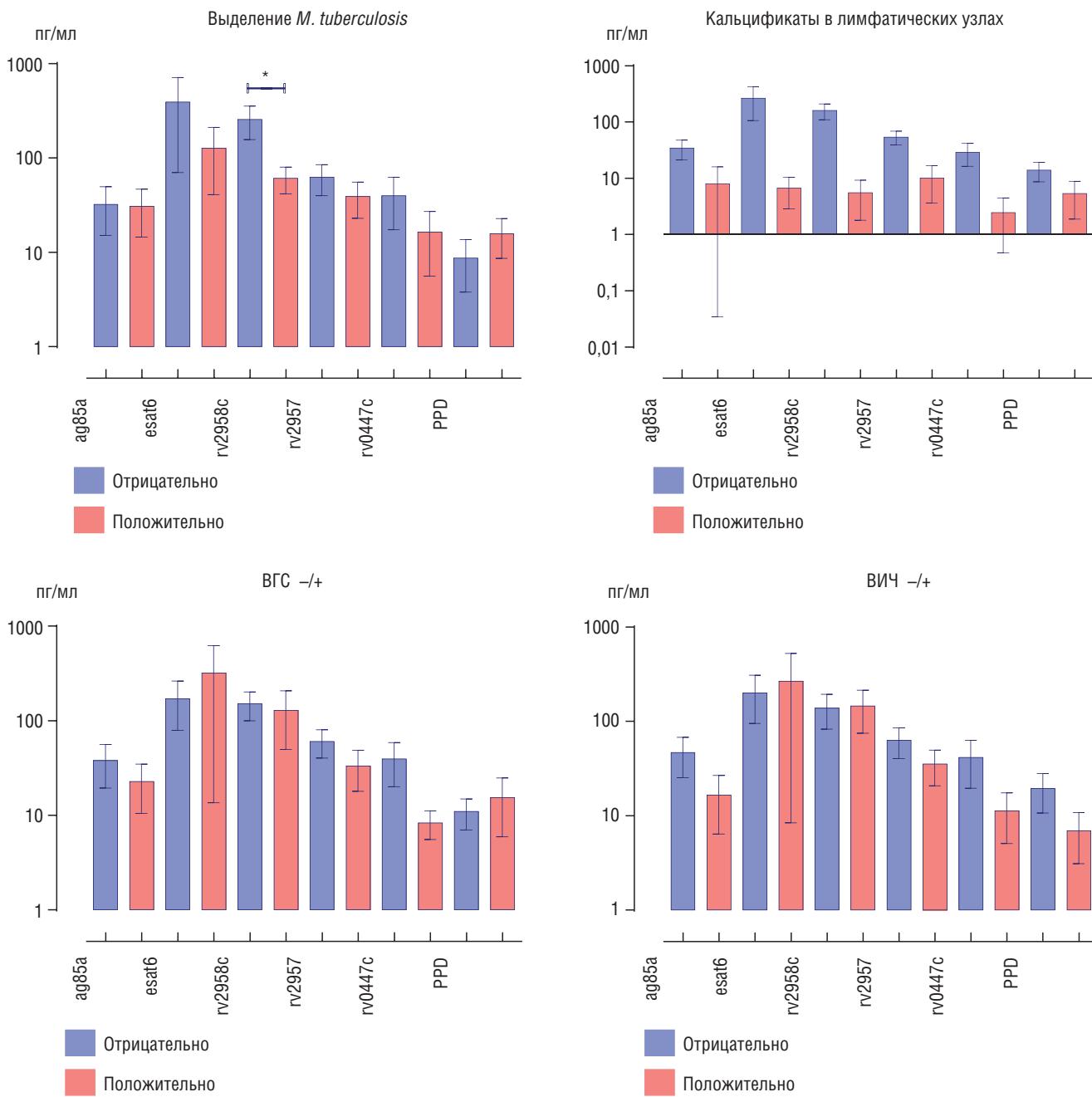
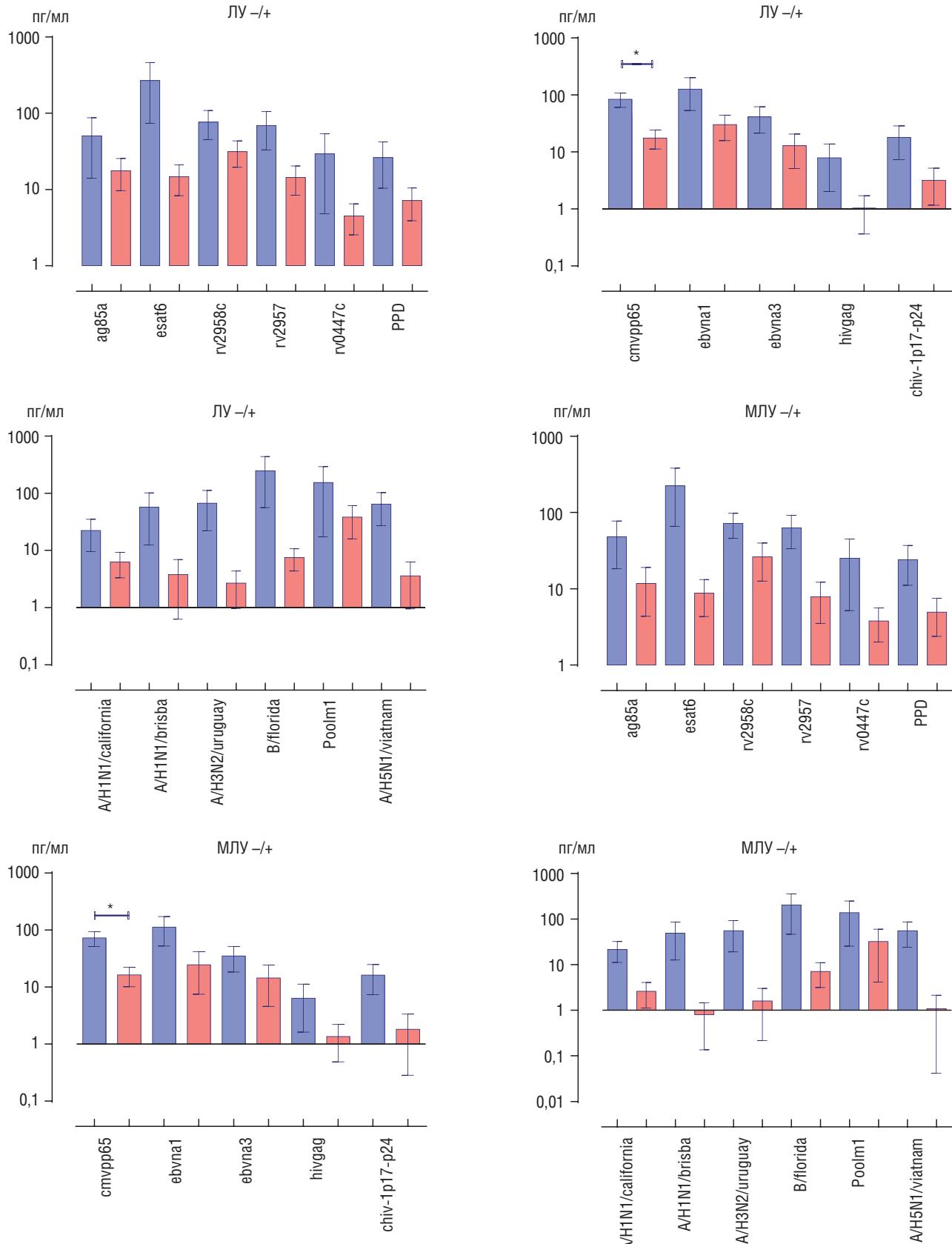


Рис. 2. Окончание. Концентрация ИФН в супернатанте ТЦК у различных подгрупп пациентов после стимуляции белками МТ (\* $p<0,05$ )

На рис. 2 отражены результаты исследования концентрации ИФН в супернатанте ТЦК после стимуляции антигенами МТ в различных подгруппах.

Достоверные различия имели место между группами пациентов без факторов риска развития ЛУ ТБ и больными группы риска ( $63\pm29$  и  $14\pm8,1$  соответственно;  $p=0,0483$ ). Также статистически значимые различия в концентрации ИФН в супернатанте ТЦК после стимуляции Rv2958c наблюдались между группами пациентов без бактериовыделения и выделявшими МТ

( $257\pm100$  и  $61\pm19$  соответственно;  $p=0,0276$ ). Следует отметить тенденцию к снижению иммунореактивности на продукцию ИФН (без статистически значимых различий) у больных с рецидивом заболевания, со следами перенесенного в прошлом туберкулеза в виде кальцинатов в внутригрудных лимфатических узлах, рубцовых и фиброзных изменений в легочной ткани, по сравнению с пациентами с впервые выявленным процессом без старых специфических признаков поражения органов дыхания. Однако в подгруппах



**Рис. 3.** Концентрация ИФН в супернатанте ТЦК после стимуляции белками МТ и различными вирусными антигенами в зависимости от лекарственной устойчивости МТ.

■ лица с лекарственно-устойчивым туберкулезом, ■ пациенты с сохраненной лекарственной чувствительностью МТ.

с гендерным различием (мужчины/женщины), различием локализации ТБ процесса (туберкулез органов дыхания/его сочетание с экстракоракальными поражениями), с наличием или отсутствием ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С такой тенденции не наблюдалось.

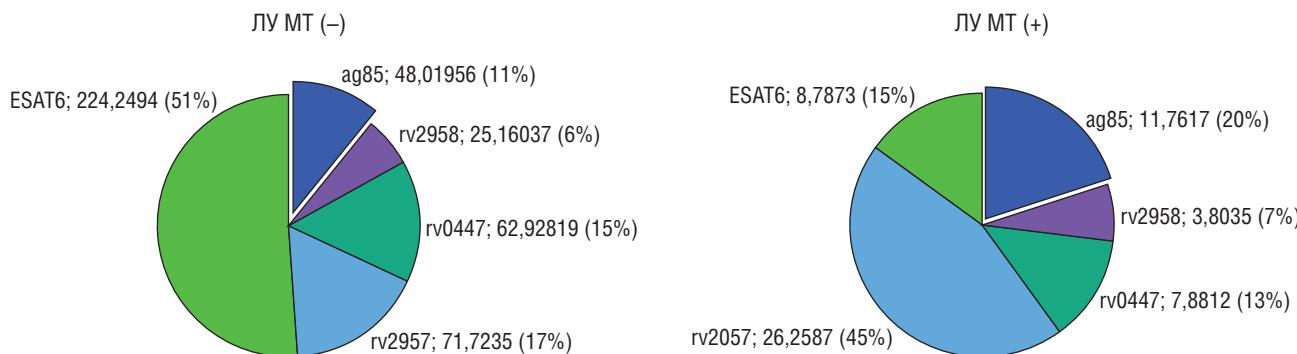
У лиц с лекарственно-устойчивым туберкулезом по сравнению с пациентами с сохраненной лекарственной чувствительностью МТ статистически достоверных различий в концентрации ИФН в супернатанте после стимуляции белками МТ выявить не удалось (рис. 3).

Тем не менее наблюдалась тенденция к сниженнной концентрации ИФН в супернатанте ТЦК в группе пациентов с ЛУ ТБ как спонтанной (отрицательный контроль), так и индуцированной различными белками МТ. При этом анализ «часть целого» концентрации ИФН в супернатанте ТЦК после стимуляции белками

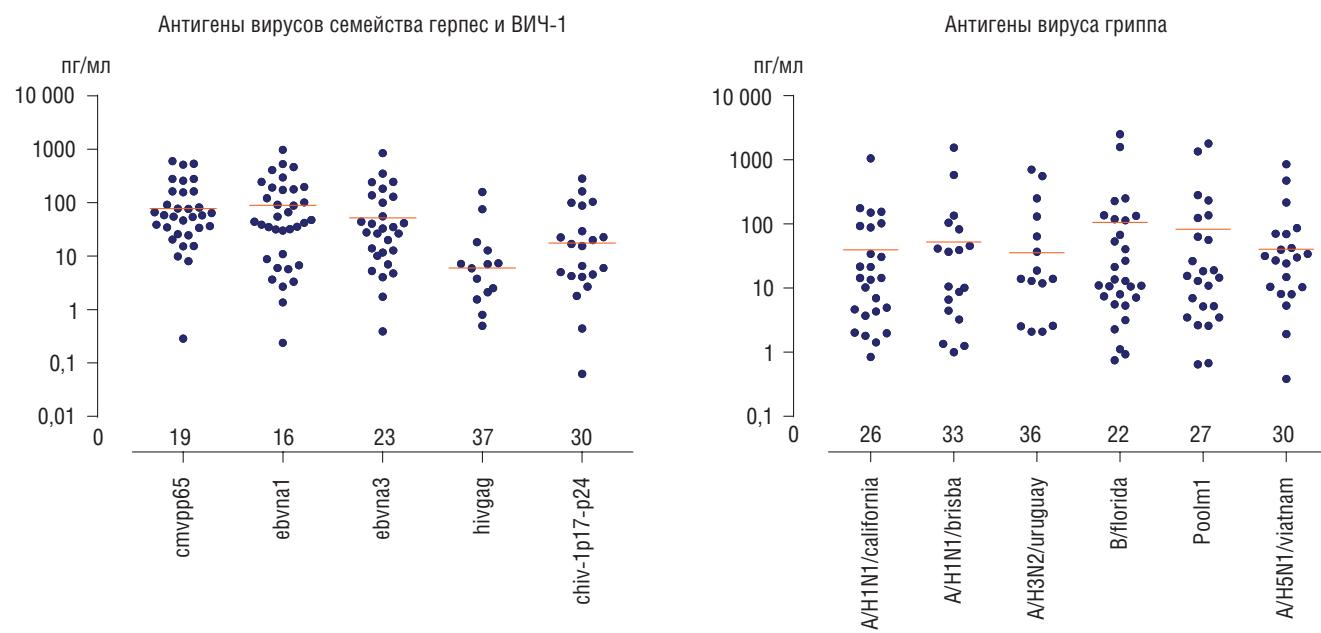
МТ показал (рис. 4), что в группе без ЛУ ТБ максимальный ответ был против белка ESAT-6 (51%), а в группе с ЛУ ТБ — против белка Rv2957 (45%).

Кроме того, при стимуляции белком CMV pp65 наблюдалось статистически достоверное различие в концентрации ИФН в супернатанте в группе пациентов с лекарственной устойчивостью МТ по отношению к больным без ЛУ ТБ, на фоне сохранения общей тенденции к меньшей концентрации ИФН в ТЦК супернатанте у пациентов с ЛУ ТБ.

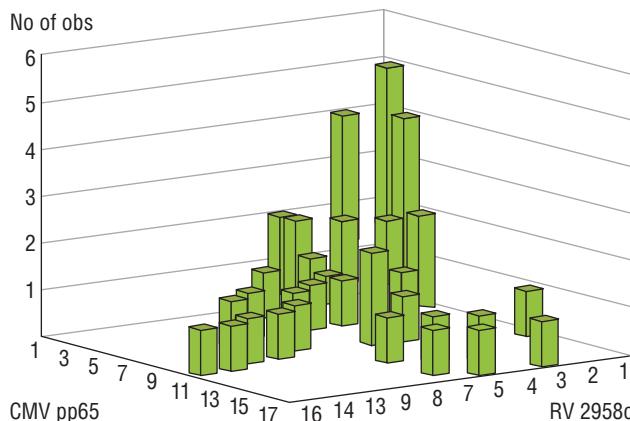
Результаты исследования концентрации ИФН в супернатанте после стимуляции антигенами CMV, EBV, HIV и INFLUENZA дополнительно показаны на рис. 5. Концентрация ИФН в ТЦК супернатанте была достоверно выше после стимуляции белками CMV и EBV по сравнению с белками HIV.



**Рис. 4.** Профиль иммунореактивности пациентов к антигенам МТ в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза



**Рис. 5.** Концентрация ИФН в супернатанте ТЦК после стимуляции различными вирусными антигенами



**Рис. 6.** Ранговый анализ иммунного ответа у пациентов исследуемой группы (CMV pp65 и RV 2958c)

Для оценки ассоциации между концентрацией ИФН в ТЦК супернатанте при стимуляции белками MT, CMV, EBV, HIV и INFLUENZA выполнено ранжирование значений концентрации ИФН для каждого пациента: белку, стимуляция которым вызывала наибольшую концентрацию ИФН в ТЦК супернатанте у конкретного пациента, присваивалось ранговое значение 1, белок, вызывавший следующую по убыванию концентрацию ИФН — значение 2 и т.д. Затем была выполнена кросс-табуляция ранговых значений между белками MT против CMV, EBV, HIV и INFLUENZA. Согласно данным кросс-табуляции на первом месте по максимальной концентрации ИФН, установленной у пяти пациентов, находился белок MT Rv2958c (рис. 6). На втором месте по рангу располагался белок pp65 CMV с максимальной концентрацией, установленной у четырех больных, у которых белок Rv2958c по уровню концентрации следовал за антигеном pp65 CMV. Еще у девяти участников ранги концентрации ИФН белков pp65 и Rv2958c имели значение, меньшее или равное пяти. Для других исследуемых белков подобных закономерностей выявлено не было (данные не приводятся). Кроме того, анализ данных кросс-табуляции показал наличие ассоциации между иммунным ответом на белок Rv2958 MT и pp65CMV у одного пациента с максимальной концентрацией ИФН в супернатанте, одинаковой для CMV и MT.

## Обсуждение результатов

Наше исследование позволило дать оценку иммуногенности ранее изученных белков MT (Ag85a и ESAT-6), один из которых используется в коммерческом диагностическом тесте Q-GIT, в сравнении с недавно идентифицированными иммуногенными белками MT (Rv2957, Rv2958c и Rv0447) и в сравнении с туберкулином, широко применяемым для постановки кожных

проб. Следует отметить, что белок ESAT-6 не показал большей иммуногенности в сравнении с туберкулином, при довольно высоком разбросе значений концентрации ИФН в супернатанте ТЦК, что возможно говорит о значимых различиях в Т-клеточном иммунном ответе у пациентов с активным туберкулезом. В противовес этому концентрация ИФН в ТЦК супернатанте после стимуляции Rv2958c была статистически достоверно выше по отношению к туберкулину и белкам Ag85a, Rv0447c, что может свидетельствовать о возможно большей специфичности ответа на данный антиген у пациентов с активным туберкулезом. Однако наличие бактериовыделения, чаще связанное с более активным течением инфекционного процесса и с более сильной антиген-стимуляцией, было ассоциировано с достоверно сниженным Т-клеточным иммунным ответом на данный белок (Rv2958c).

Также необходимо отметить наблюдавшуюся тенденцию к сниженнной иммунореактивности пациентов с рецидивом туберкулезного процесса и ЛУ туберкулезом, что ранее описывалось и другими авторами [8]. Важно наблюдение достоверно сниженной иммунореактивности по отношению к белку Ag85a (одному из основных компонентов клеточной мембранны MT) у пациентов группы риска ЛУ ТБ, при отсутствии достоверных различий в иммунореактивности к белкам, участвующим во внутриклеточном обмене веществ MT.

Интересными представляются выявленные различия в профиле иммунореактивности пациентов по отношению к различным антигенам в зависимости от лекарственной чувствительности MT: более низкая иммунореактивность в отношении ESAT-6 и более высокая — в отношении Rv2957 у пациентов с ЛУ ТБ по сравнению с больными с сохраненной чувствительностью MT. Необходимо указать на стабильные значения иммунного ответа в отношении Rv2958c вне зависимости от наличия или отсутствия ЛУ MT. Также интересен факт наблюдения достоверно сниженной иммунореактивности у пациентов с ЛУ ТБ в отношении антигена pp65 CMV, что возможно отражает общее угнетение иммунного ответа, ассоцииированного с ЛУ ТБ, но, с другой стороны, может свидетельствовать о роли цитомегаловирусной инфекции в развитии феномена ЛУ MT. В пользу последнего говорит выявленная ассоциация иммунного ответа на данный белок и Rv2958c MT. Однако данное предположение требует дальнейшего скрупулезного изучения.

## Выводы

1. Антиген MTRv2958 является наиболее сильным иммуногеном вне зависимости от лекарственной чувствительности MT. Белок Rv2957 и в меньшей степени Ag85a также вызывают достаточно

сильный специфический иммунный ответ, ассоциированный с ЛУ ТБ. Перечисленные антигены представляют интерес для дальнейшего изучения с целью разработки как новых диагностических тест-систем, так и иммуноориентированной терапии. При этом белок ESAT-6 продемонстрировал весьма высокий разброс значений концентрации ИФН при отсутствии значимых различий в сравнении с туберкулином.

2. Феномен ЛУ ТБ ассоциирован не только со сниженной специфической иммунной реакцией, но и с недостаточностью общего, неспецифического иммунного ответа.
3. Возможная роль вирусной коинфекции, в особенности CMV, в формировании специфического иммунного ответа на МТ требует дальнейшего скрупулезного изучения.

## Конфликт интересов

Авторы не имеют финансового и этического конфликта интересов.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в проведении исследования администрации и сотрудникам ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Данное исследование выполнено при поддержке гранта Шведского агентства по международному развитию (SIDA).

## Список литературы

1. ВОЗ. Глобальный доклад о туберкулезе (резюме), 2017 год. Женева, 2017. 6 с. VOZ. Globalny doklad o tuberkuloze (rezume), 2017 god. Geneva, 2017. 6 s.
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva, 2017. 147 p.
3. UNAIDS. Global AIDS Update 2017. July 2017. UNAIDS. AIDSinfo website; accessed July 2017. UNAIDS. Core Epidemiology Slides; June 2017. URL: <http://aidsinfo.unaids.org/>.
4. Yablonskiy P.K., Vizel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia, its history and its status today // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015. Vol. 191, N 4. P. 372–376.
5. 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 2. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95, № 7. С. 8–16. Vasileva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov C.A. Zabolevaemost, smertnost i rasprostranennost kak pokazateli bremeni tuberkuleza v regionah VOZ, stranah mira b v Rossiskoy Federatsii. Chast 2. Zabolevaemost i rasprostranennost tuberkuleza // Tuberkulez i bolezni legkih. 2017. T. 95, N 7. S. 8–16.
6. Яблонский П.К., Васильев В.И., Соколович Е.Г. Роль хирургии в диагностике и лечении туберкулеза легких // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2016. № 3. С. 64–70. Yablonskiy P.K., Vasilev V.I., Sokolovich E.G. Rol khirurgii v diagnostic i lechenii tuberkuleza legkhikh // Vestnik Saint-Peterburgskogo universiteta. Medicina. 2016. N 3. S. 64–70.
7. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95, № 3. С. 13–19. Nechaeva O.B. Epidemicheskaya situatsiya gj tuberkulezu sredi lits c VICH-infectsiei v Rossiyskoy Federatsii // Tuberkulez i bolezni legkih. 2017. T. 95, N 3. S. 13–19.
8. Cagatay T., Kilicaslan Z., Cagatay P. et al. TNF-alpha antagonist therapy modify the tuberculin skin test response // Rheumatol. Int. 2011. Vol. 31, N 9. P. 1147–1151.
9. Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В. и др. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 3. С. 126–130. Starschinova A.A., Panteleev A.M., Vasileva E.V. i dr. Primenie sovremennych immunologicheskikh metodov v diagnostice tuberkuleza u patsientov c VICH-infectsiey // Jurnal Infectologii. 2015. T. 7, N 3. C. 126–130.
10. Писаренко М.С. Особенности секреции интерферона-гамма при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких // Фундаментальные исследования. 2013. № 9 (часть 3). С. 444–447. Pisarenko M.S. Osobennosti sekretsii interferone-gamma pri lekarstvenno-ustoychivom tuberkuleze legkikh // Fundamentalnyi issledovaniya. 2013. N 9 (chast 3). S. 444–447.
11. Dewan P.K., Grinsdale J., Kawamura L.M. Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol. 44, N 1. P. 69–73.
12. Hammond A.S., Klein M.R., Corrah T. et al. Mycobacterium tuberculosis genome-wide screen exposes multiple CD8 T cell epitopes // Clin. Exp. Immunol. 2005. Vol. 140, N 1. P. 109–116.
13. Ahmed R.K., Rohava Z., Balaji K.N. et al. Pattern recognition and cellular immune responses to novel Mycobacterium tuberculosis antigens in individuals from Belarus // BMC Infect Dis. 2012. Vol. 12. P. 41.
14. De Groote D., Zangerle P.F., Gevaert Y. et al. Direct stimulation of cytokines (IL-1 beta, TNF-alpha, IL-6, IL-2, IFN-gamma and GM-CSF) in whole blood. I. Comparison with isolated PBMC stimulation // Cytokine. 1992. Vol. 4, N 3. P. 239–248.
15. Kirchner H., Kleinicke C., Digel W. A whole-blood technique for testing production of human interferon by leukocytes // J. Immunol. Methods. 1982. Vol. 48, N 2. P. 213–219.
16. Kiran B., Cagatay T., Clark P. et al. Can immune parameters be used as predictors to distinguish between pulmonary multi-drug-resistant and drug-sensitive tuberculosis? // Arch. Med. Sci. 2010. Vol. 6, N 1. P. 77–82.
17. Gaseitsiwe S., Valentini D., Mahdavifar S. et al. Pattern recognition in pulmonary tuberculosis defined by high content peptide

- microarray chip analysis representing 61 proteins from *M. tuberculosis* // PLoS One. 2008. Vol. 3, N 12. P. e3840.
18. Yuan Y., Mead D., Schroeder B.G. et al. The biosynthesis of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. Enzymatic methyl(ene) transfer to acyl carrier protein bound meromycolic acid *in vitro* // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273, N 33. P. 21282–21290.
19. Perez E., Constant P., Lemassu A. et al. Characterization of three glycosyltransferases involved in the biosynthesis of the phenolic glycolipid antigens from the *Mycobacterium tuberculosis* complex // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279, N 41. P. 42574–42583.
20. Neill M.A., Klebanoff S.J. The effect of phenolic glycolipid-1 from *Mycobacterium leprae* on the antimicrobial activity of human macrophages // J. Exp. Med. 1988. Vol. 167, N 1. P. 30–42.
21. Belisle J.T., Vissa V.D., Sievert T. et al. Role of the major antigen of *Mycobacterium tuberculosis* in cell wall biogenesis // Science. 1997. Vol. 276, N 5317. P. 1420–1422.
22. Hoft D.F., Blazevic A., Stanley J. et al. A recombinant adenovirus expressing immunodominant TB antigens can significantly enhance BCG-induced human immunity // Vaccine. 2012. Vol. 30, N 12. P. 2098–2108.
23. Sorensen A.L., Nagai S., Houen G. et al. Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by *Mycobacterium tuberculosis* // Infect Immun. 1995. Vol. 63, N 5. P. 1710–1717.
24. Derrick S.C., Morris S.L. The ESAT6 protein of *Mycobacterium tuberculosis* induces apoptosis of macrophages by activating caspase expression // Cell Microbiol. 2007. Vol. 9, N 6. P. 1547–1555.
25. Levitskaya J., Coram M., Levitsky V. et al. Inhibition of antigen processing by the internal repeat region of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 // Nature. 1995. Vol. 375, N 6533. P. 685–688.
26. Sha B., Luo M. Structure of a bifunctional membrane-RNA binding protein, influenza virus matrix protein M1 // Nat. Struct. Biol. 1997. Vol. 4, № 3. P. 239–244.

**Поступила в редакцию 01.03.2018 г.**

### **Сведения об авторах:**

**Загын Зинаида Моисеевна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-методического отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: dinmetyan@mail.ru;

**Макаренко Ольга Александровна** — врач-лаборант, лаборатория иммунологических и аллергологических исследований Научно-исследовательского института детских инфекций Федерального медико-биологического агентства; 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9; e-mail: makarenko\_oa@mail.ru;

**Жирков Антон Анатольевич** — младший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций Федерального медико-биологического агентства; 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9; e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru;

**Луцкий Антон Александрович** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Научно-исследовательского института детских инфекций Федерального медико-биологического агентства; 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9; e-mail: anton.lutckii@hotmail.com;

**Ferrara Giovanni** — PhD, MD, Senior consultant/associate researcher, Karolinska Institute, Respiratory Medicine Unit, Dept of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm Sweden / Lung Allergi Kliniken, Karolinska University Hospital, Solnavägen 1, Solna; Alfred Nobels Allé 8, HuddingeStockholm Sweden; Assistant Professor, Section of Respiratory Medicine, Dept of Internal Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy; e-mail: giovanni.ferrara@ki.se;

**Axelsson-Robertson Rebecca** — PhD, Post Doc, Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institute, Solnavägen 1, Solna; Alfred Nobels Allé 8, Stockholm, Sweden, rebecca.axelsson@ki.se;

**Magalhaes Isabelle** — PhD, Research Associate, CAST, Karolinska University Hospital, Solnavägen 1, Solna; Alfred Nobels Allé 8, Stockholm, Sweden; e-mail: isabelle.magalhaes@ki.se;

**Скрынник Наталья Алексеевна** — кандидат медицинских наук, главный врач Противотуберкулезного диспансера № 12; 190103, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 152а; e-mail: skrinik@rambler.ru;

**Шабалин Виктор Николаевич** — заместитель главного врача по лечебной работе Зеленохолмской противотуберкулезной больницы; 188825, Ленинградская область, пос. Зеленый Холм;

**Джумаева Халима Назаровна** — заведующая отделением для больных ВИЧ/ТБ Зеленохолмской противотуберкулезной больницы; 188825, Ленинградская область, пос. Зеленый Холм;

**Арчакова Людмила Ивановна** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заместитель главного врача 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 набережная, д. 7–9; e-mail: spbniif\_a@mail.ru;

**Maeurer Markus Joseph** — MD, PhD, FRCP (London), Professor, Division Therapeutic Immunology (TIM), LABMED and MTC, Karolinska Institutet, CAST, Karolinska Hospital, Solnavägen 1, Solna; Alfred Nobels Allé 8, Stockholm, Sweden; e-mail: markus.maeurer@ki.se;

**Сидоренко Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии Научно-исследовательского института детских инфекций Федерального медико-биологического агентства; Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9; e-mail: sidorserg@gmail.com;

**Лобзин Юрий Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор Научно-исследовательского института детских инфекций Федерального медико-биологического агентства; Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9; e-mail: niidi@niidi.ru.

УДК 616.24-002

# Биомаркеры прогноза тяжести течения и исхода внебольничной пневмонии

**О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева**

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

## Biomarkers for predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia

**O. Titova, N. Kuzubova, E. Lebedeva**

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

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

В обзоре представлен анализ научных публикаций последних пяти лет, посвященных поиску биологических маркеров для оценки тяжести течения внебольничной пневмонии (ВП), мониторинга терапии и прогнозирования исхода заболевания. Наиболее востребованными лабораторными маркерами ВП остаются С-реактивный белок и прокальцитонин, а прогностическим маркером будущего может стать проадреномедуллин. В качестве биомаркеров пневмонии, содержание которых в крови определяется в первые часы при поступлении в стационар, предлагаются различные белковые молекулы — острофазные белки, цитокины, хемокины, сигнальные молекулы, гормоны. Чувствительность и специфичность большинства из них недостаточны для объективной оценки состояния конкретного пациента. Новые подходы связаны с поиском геномных маркеров, определяющих предрасположенность к ВП, и метаболическим профилированием на основе анализа совокупности низкомолекулярных метаболитов, содержащихся в пробе крови пациента.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, биомаркеры, прогноз

### Summary

The review presents an analysis of scientific publications of the last five years devoted to the search for biological markers for assessing the severity of community-acquired pneumonia (CAP), therapy monitoring, and predicting the disease outcome. C-reactive protein and procalcitonin are the most popular laboratory markers of CAP, and pro-adrenomedullin may become a prognostic marker of the future. As biomarkers of pneumonia, whose concentrations in the blood are determined in the first hours upon admission to the hospital, various protein molecules are proposed — acute-phase proteins, cytokines, chemokines, signaling molecules, hormones. The sensitivity and specificity of most of them are insufficient for an objective assessment of the individual patient. New approaches relate to the search for genomic markers that predispose to CAP, and metabolic profiling based on an analysis of the low molecular weight metabolites net in the patient's blood sample.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, biomarkers, prognosis

Внебольничная пневмония (ВП) — инфекционное заболевание, характеризующееся высокой распространенностью, гетерогенностью клинических проявлений, вариабельностью тяжести течения и высоким показателем летальных исходов, особенно среди пожилых людей и пациентов с сопутствующей патологией [1–4]. Для объективизации тяжести состояния пациента с ВП и связанных с этим подходов к выбору места и тактики лечения, оценки прогноза исхода заболевания предложен целый ряд клинико-лабораторных шкал, основанных на количественных балльных показателях. В последние годы в практике ведения пациентов с ВП широко используются биологические маркеры для прогнозирования тяжести течения пневмонии, мониторинга терапии и в качестве предикторов благоприятного и неблагоприятного исходов. Ведется непрерывный поиск новых диагностических биохимических и лабораторных маркеров, уточняется прогностическая ценность, чувствительность и специфичность уже используемых. Под термином «биомаркер» понимается параметр, который «объективно измеряется и оценивается как индикатор нормальных физиологических или патологических процессов, а также реакций организма на терапевтическое вмешательство» [5].

Проникновение в легкие бактериальных или вирусных агентов вызывает воспалительную реакцию, сопровождающуюся повышенной продукцией в печени белков острой фазы. Индукторами синтеза острофазных белков выступают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (IL) 1 $\beta$ , IL-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и IL-8, которые высвобождаются из различных клеток воспаления при их контакте с патоген-ассоциированными молекулярными структурами. Высокие уровни IL-6 (24 пг/мл) и TNF- $\alpha$  (12,6 пг/мл), определяемые при поступлении больных пневмонией в стационар, указывают на более тяжелое течение болезни, необходимость пребывания в отделении интенсивной терапии и высокую вероятность ранней смерти [6]. Воспалительные цитокины имеют очень короткие периоды полураспада и неспецифичны, поэтому не рассматриваются как перспективные биомаркеры для оценки тяжести течения и возможного исхода заболевания [7]. На сегодняшний день наиболее востребованными лабораторными маркерами ВП остаются С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин [8].

Основным и наиболее изученным стресс-белком является СРБ. Несмотря на неспецифичность этиологического фактора воспаления, его концентрация в сыворотке тесно связана с тяжестью патологического процесса, что определяет его широкое применение в клинической практике как чувствительного лабораторного маркера при пневмонии [9, 10]. СРБ секрети-

руется гепатоцитами в ответ на повышенное содержание провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Кроме того, дополнительными источниками синтеза СРБ являются лимфоциты, моноциты, нейроны и атеросклеротические бляшки [7]. Синтез СРБ начинается очень быстро: концентрация в сыворотке возрастает в течение примерно 6 ч и достигает пика около 48 ч. Период полувыведения из плазмы составляет около 19 ч как у здоровых лиц, так и при патологии. По этой причине основным детерминантом концентрации СРБ в плазме является скорость синтеза, которая непосредственно отражает степень тяжести патологического процесса, стимулирующего продукцию СРБ. Пороговая диагностическая концентрация СРБ, определяющая потребность в госпитализации при ВП, составляет 100–110 мг/л. Значение СРБ, превышающее 150 мг/л, считается неблагоприятным признаком тяжелого течения пневмонии и дополнительным показанием к проведению интенсивной антибактериальной и детоксикационной терапии. Снижение содержания СРБ на фоне лечения свидетельствует об адекватности и достаточности антибактериальной терапии.

Маркером бактериальной инфекции и острофазного воспаления, который может помочь оценить тяжесть состояния, необходимость интенсивной терапии и прогноз пациентов с ВП, является прокальцитонин (ПКТ) [9, 10]. Микробная инфекция индуцирует существенное увеличение экспрессии гена CALC-1, полипептидным продуктом трансляции которого является ПКТ, обнаруживаемый в крови через 2–4 ч после инфицирования, а пик его концентрации определяется в течение 6–24 ч [11]. Период полувыведения ПКТ из плазмы составляет 22–26 ч [11]. Концентрации ПКТ и СРБ в сыворотке крови тесно коррелировали и были значительно выше у пациентов с ВП, чем у пациентов с обострением ХОБЛ, также поступивших в отделение неотложной помощи с показаниями к госпитализации [10]. В дополнение к клиническим предикторам определение ПКТ может помочь в принятии решений, касающихся сроков выписки из больницы и отмены антибиотиков [1]. При использовании ПКТ средний срок пребывания в стационаре пациентов с ВП был достоверно меньше ( $3,7 \pm 2,8$  дня), чем стандартная продолжительность госпитализации ( $5,3 \pm 4,6$  дня) [1]. С помощью ПКТ удобно мониторировать ответ организма на антибиотикотерапию: снижение его концентрации в плазме более чем на 30% в день указывает на ослабление системного воспаления [12, 13]. Показана значимость ПКТ как предиктора неблагоприятных исходов пневмонии, к которым относят неэффективность стартовой терапии, развитие осложнений и краткосрочную летальность [8, 14, 15]. В многоцентровом проспективном исследовании с участием 1770 пациентов с ВП установлена тесная связь между измеренным при

поступлении уровнем ПКТ в сыворотке и риском того, что в течение 72 ч может потребоваться инвазивная респираторная и/или вазопрессорная поддержка (ИРВП) [16]. Для концентраций ПКТ меньше 10 нг/мл риск ИРВП возрастал на 1–2% на каждый 1 нг/мл прироста ПКТ, а при значениях 10 нг/мл и выше риск ИРВП составлял 22,4%. Интерферон- $\gamma$ , важный медиатор вирусных инфекций, снижает уровень продукции ПКТ, делая определение ПКТ очень полезным тестом, позволяющим различать вирусную и бактериальную природу инфекции [7].

По мнению многих исследователей, прогностическим биомаркером будущего для ВП может стать проадреномедуллин (проАДМ) [7, 17, 18]. Высокий уровень проАДМ при первичной госпитализации демонстрирует наибольшую эффективность в прогнозировании вероятности внутрибольничного летального исхода, смертности в короткий срок от начала заболевания и в отдаленные сроки, а также других неблагоприятных исходов в сравнении с повышением уровней СРБ, ПКТ и числа лейкоцитов. Этиология ВП не оказывает влияния на прогностическую мощность показателя проАДМ. Недостатком проАДМ является его быстрое вымывание из кровотока вследствие связывания с рецепторами, а время его полужизни составляет всего 22 мин. По этой причине в клинической практике используется его более стабильный предшественник — среднерегиональный проадреномедуллин (СР-проАДМ) [19]. D. Liu и соавт. [20], используя метаанализ, установили, что уровень СР-проАДМ, повышенный на момент госпитализации пациентов с ВП, с высокой точностью прогнозирует развитие тяжелых осложнений и смертность в ближайшие и отдаленные сроки.

M. Bolatkale и соавт. [21] предложили использовать в качестве нового диагностического биомаркера ВП уровень ишемия-модифицированного альбумина, содержание которого в сыворотке 81 пациента с тяжелой пневмонией значительно превышало среднее значение для такого же числа пациентов контрольной группы, поступивших в отделение экстренной помощи. Чувствительность и специфичность этого показателя составили соответственно 75,3 и 91,3%. По результатам исследования K.K. Yong и соавт. [22], с тяжестью пневмонии лучше, чем СРБ и количество лейкоцитов, коррелировала концентрация моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в плазме. Авторский коллектив из Нидерландов [23] при обследовании 289 пациентов с ВП оценивал прогностическую ценность специфичных для легких маркеров воспаления, отражающих степень повреждения легочной ткани: YKL-40, CCL18, сурфактантного протеина D (SP-D), повышенные уровни которых обнаруживались при различных хронических заболеваниях легких, включая ХОБЛ и

ИЛФ. YKL-40 (или хитиназа-подобный белок) — матриксный протеин, экспрессируемый в специфических гранулах нейтрофилов, предположительная функция которого состоит в облегчении миграции клеток через экстраклеточный матрикс и ремоделировании ткани в участках воспаления [23]. Ранее была обнаружена связь между его уровнем в плазме пациентов с ВП и тяжестью инфекции [24]. CCL18 (известный как макрофагальный воспалительный протеин-4, или регулируемый легкими и активацией хемокин) продуцируется при воспалении дендритными клетками, мононуклеозами и альвеолярными макрофагами, стимулирует синтез коллагена фибробластами, что может отражать его участие в aberrантной тканевой репарации. Повышенные уровни SP-D были обнаружены в сыворотке тяжелых больных гриппом A/H1N1 [25] и пневмонией различной этиологии [26]. S.M. Spoorenberg и соавт. [23] установили, что показатели YKL-40, CCL18 и SP-D были существенно выше у пациентов с более тяжелой ВП (что могло отражать степень легочного воспаления) и могут использоваться в качестве биомаркеров. Наиболее информативным для прогноза краткосрочной и долгосрочной смертности оказался уровень YKL-40 [23].

В исследовании, выполненном у 369 пациентов с различными формами пневмонии (внебольничная, аспирационная, внутрибольничная пневмония и пневмония при острой сердечной недостаточности), установлено, что с летальным исходом при ВП и аспирационной пневмонии ассоциирован высокий уровень натрийуретического пептида В-типа (100–200 пг/мл) [27]. На основании проведенного мультивариантного регрессионного анализа авторы высказывают мнение, что этот показатель может быть полезным и единственным прогностическим маркером исхода ВП. Содержание в плазме острофазного белка пентраксина 3 (PTX3), секрецируемого различными клетками, в том числе лейкоцитами и эндотелиоцитами, лучше, чем СРБ, коррелировало с тяжестью ВП и продолжительностью госпитализации, а снижаясь на фоне антибиотикотерапии, позволяло отслеживать ее эффективность [28]. К аналогичному выводу эти же авторы пришли, оценивая значение для диагностики и ведения ВП определения содержания в плазме эндотелиальной клеточно-специфической молекулы — растворимого протеогликана, экспрессируемого соудистым эндотелием под влиянием провоспалительных цитокинов и проангиогенных факторов роста [29]. При развитии инфекций и активации фагоцитоза происходит образование гуморального фактора пре-сепсина, концентрация которого начинает возрастать прежде повышения содержания провоспалительных цитокинов. Высокий уровень пре-сепсина является показателем активной инфекционной патологии,

отражает степень тяжести пневмонии и может использоваться для мониторинга антибиотикотерапии, так как быстро и адекватно изменяется в зависимости от ее эффективности [30].

Каллистатин (эндогенный тканевой ингибитор калликреина) также предлагался в качестве маркера прогноза тяжелой ВП [31]. Его концентрация в плазме, измеренная в день госпитализации и равная 6,5 мкг/мл, являлась значением (*«cut-off level»*), позволившим авторам предсказать 60-дневную смертность пациентов с более низким уровнем каллистата. Увеличенная концентрация в плазме хемокина SDF-1 (stromal-cell-derived factor-1) может служить молекулярным маркером для ранней диагностики и оценки тяжести ВП [32]. Содержание в плазме лизофосфатидилхолина менее 29,6 мкмоль/л ассоциировалось с необходимостью респираторно-вазопрессорной поддержки, требующей госпитализации в отделение реанимации, и высоким показателем внутригоспитальной смертности [33]. Уровень D-димера в плазме пациентов, умерших от ВП, значительно превышал этот показатель в группе выживших, демонстрируя (как предиктор риска смертности) чувствительность 84% и специфичность 86% [34]. Высокие уровни в плазме висфатина — гормона, продуцируемого висцеральной жировой тканью, коррелировали с тяжестью ВП, маркерами системного воспаления и являлись предиктором 30-дневной смертности [35]. Независимым предиктором госпитальной смертности от ВП может быть концентрация в плазме нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина, положительно коррелирующая с СРБ и ПКТ [36].

Обзор научных публикаций последних пяти лет демонстрирует, какое множество различных белковых молекул может быть использовано в качестве маркеров для оценки тяжести течения ВП, прогноза ее исхода и выбора тактики ведения. Список этих молекулярных предикторов постоянно пополняется, но чувствительность и специфичность большинства из них недостаточны для объективной оценки состояния конкретного пациента с ВП, что свидетельствует о необходимости принципиально иных подходов к поиску предикторов тяжести течения пневмонии.

Исследователями из Нидерландов и Германии была проведена работа по выявлению нового геномного маркера для быстрой диагностики ВП [37]. В пробах крови пациентов, поступающих в отделение интенсивной терапии с подозрением на ВП, определяли профили экспрессии генов лейкоцитов. По заключению авторов, соотношение экспрессии генов *FAIM3:PLAC8* позволяло с высокой точностью различать пациентов с ВП и другой патологией и превосходило по специфичности ПКТ. Правда, чуть позже в этом же журнале появился критический коммен-

тий, касающийся результатов данного исследования [38]. Подтверждением обоснованности геномной теории предрасположенности к ВП служит исследование авторов, обративших внимание на большую частоту госпитализаций по поводу ВП представителей негроидной расы по сравнению с европеоидами при условии социальной, возрастной и гендерной идентичности обследованных групп пациентов [39]. Генетический анализ проб цельной крови выявил различные паттерны генной активации на фоне пневмонии у пациентов с разным цветом кожи. По мнению авторов, дальнейшие исследования позволят выявить генетические факторы, которые повышают восприимчивость организма к ВП, и разработать подходы для персонализированного контроля заболевания.

Перспективным направлением улучшения прогнозирования исхода ВП может стать метод метаболического профилирования на основе анализа метаболома — совокупности низкомолекулярных метаболитов (таких как промежуточные продукты обмена веществ, гормоны, сигнальные молекулы и пр.) [40]. Подобный подход позволяет получать в исследуемом образце биоматериала качественную и количественную характеристики большого числа малых биомолекул (как правило, размером не более 1 кДа). Примером применения метаболомики при ВП является определение в пробах крови кинуренина — токсичного метаболита, образующегося при расщеплении триптофана под влиянием фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО), активность которой увеличивается при инфекции. У пациентов с ВП исследовали прогностическую способность триптофана, кинуренина и ИДО (определенной как отношение кинуренин/триптофан) для прогнозирования неблагоприятных клинических исходов [41]. Кинуренин и ИДО положительно коррелировали с маркерами инфекции (ПКТ) и воспаления (СРБ). При многовариантном регрессионном анализе, скорректированном с учетом возраста и сопутствующих заболеваний, высокая активность ИДО и низкий уровень триптофана были ассоциированы с краткосрочным неблагоприятным исходом (смерть и/или пребывание в реанимационном отделении в течение 30 дней). Еще одним примером метаболомного подхода является определение лактата, повышенный уровень которого оказался лучшим показателем 28-дневной смертности от ВП в сравнении со стандартными прогностическими шкалами [42]. Выявление метаболических путей и взаимодействий, характерных для состояния конкретного пациента и связанных с влиянием на эндогенный метаболизм как самого заболевания, так и факторов, предшествующих госпитализации по поводу ВП (сопутствующие патологии и терапия, генетические факторы, образ жизни, питания и пр.), может обеспечить индивидуальную стратифика-

кацию риска развития осложнений, предсказание ответа на терапию и исхода ВП и предоставить новые мишени для персонализированного лечения. Условием внедрения в практику метода метаболического профайлинга является оснащение лабораторно-диагностических служб учреждений практического здравоохранения высокоточной аналитической хроматографической и масс-спектрометрической техникой, что позволит одновременно оценивать множество компонентов метаболитной сети и приблизить к пониманию процессов, происходящих на молекулярном уровне. На сегодняшний день существенным ограничением для использования метода метаболического профилирования в отделениях экстренной помощи и

интенсивной терапии является высокая стоимость необходимого аналитического комплекса.

Таким образом, несмотря на большое количество предлагаемых молекулярных субстанций в качестве предикторов, позволяющих оценить тяжесть течения и предсказать исход ВП, не представляется возможным выделить среди них наиболее надежные и специфичные. В связи с этим целесообразен дальнейший поиск наиболее информативных комбинаций биологических маркеров, обеспечивающих более точный прогноз течения пневмонии, что будет способствовать выбору адекватного подхода к тактике ведения пациента, поступающего в стационар по поводу внебольничной пневмонии.

## Список литературы

- Чучалин А.Г., Овчаренко С.И., Абросимов В.Н., Яблонский П.К. Пульмонология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 800 с. Chuchalin A.G., Ovcharenko S.I., Abrosimov V.N., Yablonskiy P.K. Pulmonologiya: nacionalnoe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 800 s.
- Волчков В.А., Титова О.Н., Ларин Д.Г., Козырев А.Г., Недевдов А.В. Клинический случай тяжелого течения гриппа А/H1N1, осложнившегося пневмонией, абсцессом легкого, миокардитом и тромбоэмболией легочной артерии // Медицинский альянс. 2016. № 4. С. 45–51. Volchkov V.A., Titova O.N., Larin D.G. et al. Klinicheskiy sluchay tyazhelogo techeniya grippa A/H1N1, oslozhnivshegosya pnevmoniey, abstsessom legkogo, miokarditom i tromboemboliej legochnoy arterii // Medical alliance. 2016. T. 4. S. 45–51.
- Чучалин А.Г. Пневмонии: актуальная проблема XXI века // Тер. арх. 2016. Т. 88, № 3. С. 4–12. doi: 10.17116/terarkh20168834-12. Chuchalin A.G. Pnevmoniya: Aktualnaya problema XXI veka // Terapevticheskiy arkhiv. 2016. T. 88, N 3. S. 4–12. doi: 10.17116/terarkh20168834-12.
- Khan F., Owens M.B., Restrepo M. et al. Tools for outcome prediction in patients with community acquired pneumonia // Expert. Rev. Clin. Pharmacol. 2017. Vol. 10, N 2. P. 201–211. doi: 10.1080/17512433.2017.1268051.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // Clin. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 69, N 3. P. 89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
- Bacci M.R., Leme R.C., Zing N.P. et al. IL-6 and TNF- $\alpha$  serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients // Braz. J. Med. Biol. Res. 2015. Vol. 48, N 5. P. 427–432. doi: 10.1590/1414-431X20144402.
- Shaddock E.J. How and when to use common biomarkers in community-acquired pneumonia // Pneumonia (Nathan). 2016. N 8. P. 17. doi: 10.1186/s41479-016-0017-7.
- Kim M.W., Lim J.Y., Oh S.H. Mortality prediction using serum biomarkers and various clinical risk scales in community-acquired pneumonia // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2017. Vol. 77, N 7. P. 486–492. doi: 10.1080/00365513.2017.1344298.
- Дьякова М.Е., Журавлев В.Ю., Торкатюк Е.А. и др. Аденозин-дезаминаза в патогенезе инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии // Медицинский альянс. 2015. № 4. С. 60–67. Dyakova M.E., Zhuravlev V.Yu., Torkatyuk E.A. et al. Adenozin-dezaminaza v patogeneze infiltrativnogo tuberkuleza legikh i pnevmonii // Medical alliance. 2015. T. 4. S. 60–67.
- Colak A., Yilmaz C., Toprak B., Aktoğlu S. Procalcitonin and CRP as biomarkers in discrimination of community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD // J. Med. Biochem. 2017. Vol. 36, N 2. P. 122–126. doi: 10.1515/jomb-2017-0011.
- Davies J. Procalcitonin // J. Clin. Pathol. 2015. Vol. 68, N 9. P. 675–679. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202807.
- Schuetz P., Litke A., Albrich W.C., Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia // Curr. Opin. Infect. Dis. 2013. Vol. 26, N 2. P. 159–167. doi: 10.1097/QCO.0b013e32835d0bec.
- Meisner M. Update on procalcitonin measurements // Ann. Lab. Med. 2014. Vol. 34, N 4. P. 263–273. doi: 10.3343/alm.2014.34.4.263.
- Kim J.H., Seo J.W., Mok J.H. et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). 2013. Vol. 74, N 5. P. 207–214. doi: 10.4046/trd.2013.74.5.207.
- Tamura M., Watanabe M., Nakajima A. et al. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP) // J. Infect. Chemother. 2014. Vol. 20, N 2. P. 97–103. doi: 10.1016/j.jiac.2013.09.005.
- Self W.H., Grijalva C.G., Williams D.J. et al. Procalcitonin as an early marker of the need for invasive respiratory or vasopressor support in adults with community-acquired pneumonia // Chest. 2016. Vol. 150, N 4. P. 819–828. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.010.
- España P.P., Capelastegui A., Mar C. et al. Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia // J. Infect. 2015. Vol. 70, N 5. P. 457–466. doi: 10.1016/j.jinf.2014.12.003.
- Julián-Jiménez A., González Del Castillo J., Candel F.J. Usefulness and prognostic value of biomarkers in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department // Med. Clin. (Barc). 2017. Vol. 148, N 11. P. 501–510. doi: 10.1016/j.medcli.2017.02.024.
- Cavallazzi R., El-Kersh K., Abu-Atherah E. et al. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: a systematic review // Respir. Med. 2014. Vol. 108, N 11. P. 1569–1580. doi: 10.1016/j.rmed.2014.09.018.
- Liu D., Xie L., Zhao H. et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis //

- BMC Infect. Dis. 2016. Vol. 16. P. 232. doi: 10.1186/s12879-016-1566-3.
21. Bolatkale M., Duger M., Ülfer G. et al. A novel biochemical marker for community-acquired pneumonia: Ischemia-modified albumin // Am. J. Emerg. Med. 2017. Vol. 35, N 8. P. 1121–1125. doi: 10.1016/j.ajem.2017.03.018.
  22. Yong K.K., Chang J.H., Chien M.H. et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 level as a predictor of the severity of community-acquired pneumonia // Int. J. Mol. Sci. 2016. Vol. 17, N 2. pii: E179. doi: 10.3390/ijms17020179.
  23. Spoorenberg S.M., Vestjens S.M., Rijkers G.T. et al. YKL-40, CCL18 and SP-D predict mortality in patients hospitalized with community-acquired pneumonia // Respirology. 2017. Vol. 22, N 3. P. 542–550. doi: 10.1111/resp.12924.
  24. Wang H.L., Hsiao P.C., Tsai H.T. et al. Usefulness of plasma YKL-40 in management of community-acquired pneumonia severity in patients // Int. J. Mol. Sci. 2013. Vol. 14, N 11. P. 22817–22825. doi: 10.3390/ijms141122817.
  25. Delgado C., Krotzsch E., Jiménez-Alvarez L.A. et al. Serum surfactant protein D (SP-D) is a prognostic marker of poor outcome in patients with A/H1N1 virus infection // Lung. 2015. Vol. 193, N 1. P. 25–30. doi: 10.1007/s00408-014-9669-3.
  26. Güzel A., Karadağ A., Okuyucu A. et al. The evaluation of serum surfactant protein D (SP-D) levels as a biomarker of lung injury in tuberculosis and different lung diseases // Clin. Lab. 2014. Vol. 60, N 7. P. 1091–1098.
  27. Usuda D., Sangen R., Hashimoto Y. et al. Validation of a B-type natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia patients: a prospective cohort study // BMJ Open. 2016. Vol. 6, N 2. e010440. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010440.
  28. Kao S.J., Yang H.W., Tsao S.M. et al. Plasma long pentraxin 3 (PTX3) concentration is a novel marker of disease activity in patients with community-acquired pneumonia // Clin. Chem. Lab. Med. 2013. Vol. 51, N 4. P. 907–913. doi: 10.1515/cclm-2012-0459.
  29. Kao S.J., Chuang C.Y., Tang C.H. et al. Plasma endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in management of community-acquired pneumonia // Clin. Chem. Lab. Med. 2014. Vol. 52, N 34. P. 445–451. doi: 10.1515/cclm-2013-0638.
  30. Titova E.A., Reutskaya E.M., Eyrikh A.R. Presepsin — marker sepsisa i tyazheloy pnevmonii // Pulmonologiya. 2017. T. 27, N 3. S. 366–370. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-366-370.
  31. Lin W.C., Lu S.L., Lin C.F. Plasma kallistatin levels in patients with severe community-acquired pneumonia // Crit. Care. 2013. Vol. 17, N 1. R27. doi: 10.1186/cc12507.
  32. Tsai P.K., Hsieh M.J., Wang H.L. et al. Elevated plasma stromal-cell-derived factor-1 protein levels correlate with severity in patients with community-acquired pneumonia // Dis. Markers. 2014. Vol. 2014. Article ID 829706. doi: 10.1155/2014/829706.
  33. Cho W.H., Yeo H.J., Yoon S.H. et al. Lysophosphatidylcholine as a prognostic marker in community-acquired pneumonia requiring hospitalization: a pilot study // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2015. Vol. 34, N 2. P. 309–315. doi: 10.1007/s10096-014-2234-4.
  34. Nastasijević Borovac D., Radjenović Petković T., Pejić T. et al. Role of D-dimer in predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia // Med. Glas. (Zenica). 2014. Vol. 11, N 1. P. 37–43.
  35. Hu W., Liu C.W., Su J. Elevated plasma visfatin concentrations in patients with community-acquired pneumonia // Peptides. 2013. Vol. 43. P. 8–12. doi: 10.1016/j.peptides.2013.02.017.
  36. Kim J.W., Hong D.Y., Lee K.R. et al. Usefulness of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration for predicting the severity and mortality of patients with community-acquired pneumonia // Clin. Chim. Acta. 2016. Vol. 462. P. 140–145. doi: 10.1016/j.cca.2016.09.011.
  37. Scicluna B.P., Klein Klouwenberg P.M., van Vught L.A. et al. A molecular biomarker to diagnose community-acquired pneumonia on intensive care unit admission // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015. Vol. 192, N 7. P. 826–835. doi: 10.1164/rccm.201502-0355OC.
  38. Narasimhan R.L., Agarwal R., Sehgal I.S. FAIM3:PLAC8 Ratio Compared with Existing Biomarkers for Diagnosis of Severe Community-acquired Pneumonia: Comparing Apples to Oranges? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016. Vol. 193, N 1. P. 101–102. doi: 10.1164/rccm.201508-1630LE.
  39. Palmer O.M.P., Rogers G., Yende S. et al. Graph theoretical analysis of genome-scale data: examination of gene activation occurring in the setting of community-acquired pneumonia // Shock. 2017. doi: 10.1097/SHK.00000000.
  40. Nickler M., Ottiger M., Steuer C. et al. Systematic review regarding metabolic profiling for improved pathophysiological understanding of disease and outcome prediction in respiratory infections // Respir. Res. 2015. Vol. 16, N 125. P. 1–26. doi: 10.1186/s12931-015-0283-6.
  41. Meier M.A., Ottiger M., Vögeli A. et al. Activation of the tryptophan/serotonin pathway is associated with severity and predicts outcomes in pneumonia: results of a long-term cohort study // Clin. Chem. Lab. Med. 2017. Vol. 55, N. 7. P. 1060–1069. doi: 10.1515/cclm-2016-0912.
  42. Chen Y.X., Li C.S. Lactate on emergency department arrival as a predictor of mortality and site-of-care in pneumonia patients: a cohort study // Thorax. 2015. Vol. 70, N 5. P. 404–410. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206461.

Поступила в редакцию 12.02.2018 г.

### Сведения об авторах:

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru;

Кузубова Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: kuzubova@mail.ru;

Лебедева Елена Сергеевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru.

УДК 616.24-07

# Прижизненная конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике диссеминированных заболеваний легких (обзор литературы и собственные данные)

**И.С. Маменко<sup>1,2</sup>, И.В. Васильев<sup>1</sup>, И.А. Табанакова<sup>1</sup>,  
Е.Г. Соколович<sup>1,2</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>**

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

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

## In vivo confocal laser endomicroscopy in diagnosis of disseminated lung diseases (review and own data)

**I. Mamenko<sup>1,2</sup>, I. Vasilev<sup>1</sup>, I. Tabanakova<sup>1</sup>, E. Sokolovich<sup>1,2</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>**

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

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

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Конфокальная лазерная эндомикроскопия — новый метод прижизненной диагностики заболеваний дыхательных путей и легких на микроскопическом уровне. В настоящее время идет изучение данного метода и возможности его использования в диагностике различных патологических процессов дыхательной системы, в частности диссеминированных заболеваний легких. В связи с тем, что данная технология доступна в ограниченном числе специализированных центров, существует необходимость систематизации полученных знаний для практического применения. В настоящей статье описаны основные проблемы этой области, рассмотрены и структурированы научные исследования и собственные наблюдения, касающиеся изучения использования конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике диссеминированных заболеваний легких, рассмотрены дальнейшие перспективы использования метода.

**Ключевые слова:** конфокальная лазерная эндомикроскопия, оптическая биопсия, альвеолоскопия, диссеминированные заболевания легких, интерсти-

циальные заболевания легких, диффузные паренхиматозные заболевания легких

### Summary

Confocal laser endomicroscopy is a new method of *in vivo* diagnosis of respiratory tract and alveoli at the microscopic level. Currently, the world is learning this method and the possibility of its use in the diagnosis of various pathological processes of the respiratory system, in particular of disseminated lung diseases. Due to the fact that this technology is available in a limited number of specialized centers, there is a need of systematization of the acquired knowledge for practical application. This article describes the main problems of this region, are considered and structured research and own observations concerning the study of the use of confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of disseminated lung diseases, discussed further prospects of using the method.

**Keywords:** confocal laser endomicroscopy, optical biopsy, alveoloscopy, disseminated lung diseases, interstitial lung diseases, diffuse parenchymal lung diseases

## Введение

Под термином «диссеминированные заболевания легких» (ДЗЛ) понимают гетерогенную группу заболеваний, насчитывающую более 200 нозологических форм, при которых поражаются альвеолярные структуры, легочный интерстиций и мелкие дыхательные пути и которые проявляются рентгенологическим синдромом легочной диссеминации [1–4].

В англоязычной научной медицинской литературе для описания данной группы заболеваний обычно используются термины «интерстициальные заболевания легких» (ИЗЛ) или «диффузные паренхиматозные заболевания легких» [2–4]. Особенностью отечественной школы пульмонологии является выделение более узкого понятия «интерстициальных заболеваний легких» как гетерогенной группы заболеваний и патологических состояний, характеризующейся различной степенью паренхиматозного неинфекционного воспаления (по типу альвеолита и/или грануломатоза) с последующим развитием фиброза, которое является только частью группы диссеминированных заболеваний легких. Остальную часть составляют болезни накопления и диссеминации опухолевой природы. Такое деление основано на морфологической картине заболеваний, поскольку не все заболевания, при которых имеет место рентгенологический синдром легочной диссеминации, характеризуются признаками поражения интерстиция. Термин «диффузные заболевания легких» также не является универсальным, поскольку поражение легких при таких заболеваниях в начальных стадиях, как правило, имеет «мозаичный», а не «диффузный» характер [1]. В связи с этим в дальнейшем мы преимущественно будем употреблять отечественный термин «диссеминированные заболевания легких».

Классификация диффузных паренхиматозных заболеваний легких Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ERS/ATS 2002, пересмотр 2013 года) основана на этиологическом принципе: деление на заболевания с известной (болезни соединительной ткани, заболевания, вызванные лекарственными препаратами) и неизвестной этиологией (интерстициальные пневмонии, грануломатозы и др.).

### Классификация диффузных паренхиматозных заболеваний легких ERS/ATS (2002, пересмотр 2013 г.) [2, 4, 5]

#### I. Известной этиологии:

1. Ассоциированные с препаратами.
2. Болезни соединительной ткани/поражение легких при ревматоидном артите.

#### II. Идиопатические интерстициальные пневмонии:

1. Хронические фиброзирующие идиопатические интерстициальные пневмонии:
  - идиопатический легочный фиброз (ИЛФ);
  - неспецифическая интерстициальная пневмония.
2. Ассоциированные с курением:
  - респираторный бронхиолит;
  - десквамативная интерстициальная пневмония.
3. Острые/подострые:
  - остшая интерстициальная пневмония;
  - криптогенная организующаяся пневмония.
4. Редкие идиопатические интерстициальные пневмонии:
  - лимфоидная интерстициальная пневмония;
  - плевропаренхимальный фиброзеластоз.

#### III. Грануломатозные интерстициальные заболевания:

- саркоидоз;
- гиперчувствительный пневмонит;
- бериллиоз.

#### IV. Другие формы:

- легочный альвеолярный протеиноз;
- эозинофильная пневмония;
- лимфангиолейомиоматоз;
- легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса.

Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких зачастую затруднена и требует совокупности рентгенологических, молекулярно-биологических, бактериологических, морфологических методов исследования. Стандартным считается консенсусный подход многодисциплинарной группы специалистов, обладающих опытом в диагностике этих заболеваний. При сложностях в диагностике во многом ключевую роль играет морфологическое исследование [6].

Новым малоизученным прижизненным методом морфологической диагностики является конфокальная лазерная эндомикроскопия. Впервые этот метод был применен в гастроэнтерологии для диагностики патологии толстой кишки в 2004 г. и в пульмонологии для исследования дыхательной системы в 2006 г. [7, 8].

Применение метода конфокальной лазерной эндомикроскопии для исследования дыхательных путей и паренхимы легких открыло новые перспективы в дифференциальной диагностике заболеваний респираторной системы [8–10].

### Физиологические основы метода

Метод основан на способности некоторых структур организма, так называемых эндогенных флюорофоров, к аутофлюoresценции. К таким веществам относятся в частности флавины, коллаген, эластин. В рабочей станции генерируется лазерный луч с

определенной длиной волны (480 или 660 нм), который передается через систему зеркал и через фиброволоконный зонд попадает на поверхность исследуемой ткани. Свет от луча частично поглощается тканями и за счет эндогенных флюорофоров индуцирует свечение, которое регистрируется расположенным в зонде микроскопом, обрабатывается на компьютере и выводится в виде динамического изображения на мониторе [9, 10]. Таким образом, данная методика позволяет выполнять прижизненный осмотр (так называемую «оптическую биопсию») тканей на микроскопическом уровне через эндоскоп с помощью многоволоконного фиброволоконного зонда.

В понимание принципа получения изображения большой вклад внесли фундаментальные работы L. Thiberville и соавт. (2009). Показано, что основным источником автофлюoresценции под воздействием лазерного луча является эластин, который содержится в базальной мемbrane проксимальных дыхательных путей и легочном интерстиции. Также Thiberville и соавт. было определено изображение макрофагов, которые можно увидеть с использованием конфокального зонда только у курящих обследуемых в связи с атофлюoresцентным сигналом, индуцированным табачными смолами [11].

Таким образом, получаемое на мониторе системы динамическое изображение является преимущественно картиной эластинового каркаса дыхательных путей, альвеол и клеточного компонента (макрофагов). При различных заболеваниях в просвете альвеол также могут визуализироваться дополнительные атофлюoresцентные структуры. Эти параметры позволяют высказывать предположение о наличии или отсутствии патологического процесса в определенном участке легочной ткани.

В коммерческой эксплуатации используется система для лазерной конфокальной эндомикроскопии — Cellvizio, выпускаемая компанией Mauna Kea Technologies (Париж, Франция). Для исследования дыхательных путей применяется специально разработанный зонд Alveoflex диаметром 1,4 мм с разрешающей способностью 3,5 мкм, глубиной исследования 0–50 мкм и диаметром оптического поля 600 мкм [9].

В связи с тем, что в настоящее время происходит освоение данного метода для изучения дыхательных путей и легочной ткани, основную сложность представляет трактовка полученной эндомикроскопической картины, ее сопоставление с гистологической.

## Цель работы

Анализ современных публикаций, посвященных использованию конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике диссеминированных процессов в легких.

## Методы анализа

### *Библиографический поиск*

1. Поиск русскоязычной литературы проводился на платформе Elibrary.ru. В качестве ключевых слов использовались следующие ключевые слова: «конфокальная лазерная эндомикроскопия». Для ограничения были использованы следующие критерии: только исследования на взрослых, только исследования на дыхательных путях и легких. В качестве ограничения в ручном режиме отбирались публикации, названия которых приводились только на русском языке.
2. Поиск англоязычной литературы проводился с помощью базы данных Национальной библиотеки Министерства здравоохранения и социальных служб США на портале PubMed. В качестве ключевых слов использовались следующие слова: «probe-based confocal laser endomicroscopy». Для ограничения были использованы следующие критерии: только английский язык, только исследования на взрослых, только исследования дыхательных путей и легких.
3. Актуальность поиска — 28.10.2017.

### *Отбор публикаций и оценка данных исследований*

На основании анализа рефератов статей, полученных из двух систем, принималось решение о дальнейшем включении источника в анализ. Исключались публикации с одинаковым названием и списком авторов, отсутствием реферата и/или отсутствием полного текста в электронном доступе.

## Результаты

1. **Количество русскоязычных публикаций, посвященных конфокальной эндомикроскопии.** На платформе Elibrary.ru было найдено 123 публикации. После выполнения критериев исключения для дальнейшего анализа отобрано 13 работ, которые подвергнуты дальнейшему анализу.
2. **Количество англоязычных публикаций, посвященных конфокальной эндомикроскопии.** На первом этапе на портале PubMed было найдено 687 публикаций. После выполнения критериев исключения для дальнейшего анализа отобрана 31 публикация.

### **Конфокальная эндомикроскопическая картина при различных диссеминированных заболеваниях легких**

Поскольку изображение при конфокальной лазерной эндомикроскопии формируется в основном за счет эластинового компонента, характерные

изменения отмечены при заболеваниях, при которых наблюдается патология эластиновых волокон. На экспериментальных моделях были доказаны повышенная экспрессия тропоэластина и продукция эластина при легочном фиброзе [12, 13]. Для конфокальной эндомикроскопической картины **идиопатических интерстициальных пневмоний и легочного фиброза** характерно увеличение числа волокон вплоть до потери различимого альвеолярного рисунка [14]. В исследовании P. Meng и соавт. (2016) выявлено несколько патологических паттернов при ИЗЛ: с отсутствием регулярного эластинового каркаса, с увеличенным числом волокон (более 4 волокон хотя бы в одном квадранте поля зрения при нормальной альвеолярной структуре), с плотно упакованными волокнами (как минимум 5 волокон в каждом квадранте поля зрения при неразличимой или практически неразличимой альвеолярной структуре), с увеличенным количеством клеток (более 11 клеточных структур в поле зрения), с утолщенными альвеолярными перегородками. По сравнению с другими ИЗЛ у пациентов с интерстициальными пневмониями и легочным фиброзом преобладал паттерн плотно упакованных волокон (36,4% против 68,8%), однако при статистическом анализе эта разница оказалась недостоверной ( $p=0,097$ ). В то же время паттерн с увеличенным количеством клеток у пациентов с другими ИЗЛ встречался статистически чаще, чем при интерстициальных пневмониях ( $p=0,005$ ) [14]. Таким образом, для этой группы заболеваний специфическим является преобладание фиброзного компонента (увеличение числа эластиновых волокон) над клеточным.

В единственном исследовании по изучению токсического поражения легких с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии отмечалась противоположная ситуация. M. Salaun и соавт. (2013) изучили особенности эндомикроскопической картины у некурящих пациентов с амиодарон-ассоциированной пневмонией и установили, что характерным признаком, отличающим эту патологию от остальных интерстициальных легочных заболеваний, является наличие крупных (более 20  $\mu\text{m}$ ) ярко-флюoresцирующих (более 100 произвольных единиц) клеток, которые наиболее вероятно являются макрофагами. Чувствительность метода составила 100%, специфичность 88%. Изменения эластиновых волокон, такие как утолщение или дезорганизация, также наблюдались, но не были специфичны [15].

Увеличение продукции эластина также отмечено на экспериментальных моделях при **гранулематозных заболеваниях** [16]. Случаи описания грануллем с использованием конфокальной лазерной эндомикроскопии в научной литературе единичны [9, 17]. Харак-

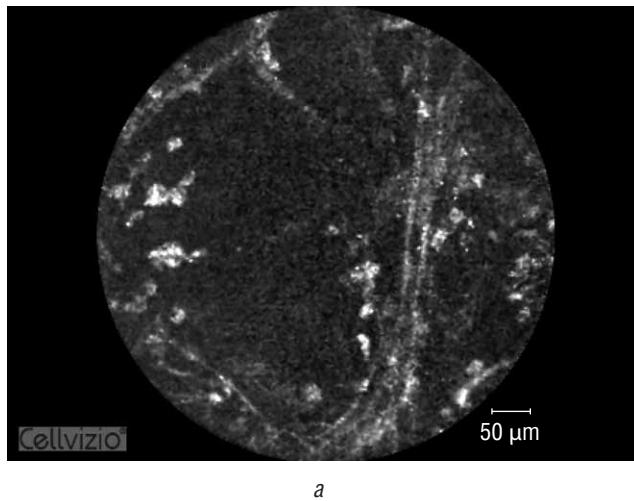
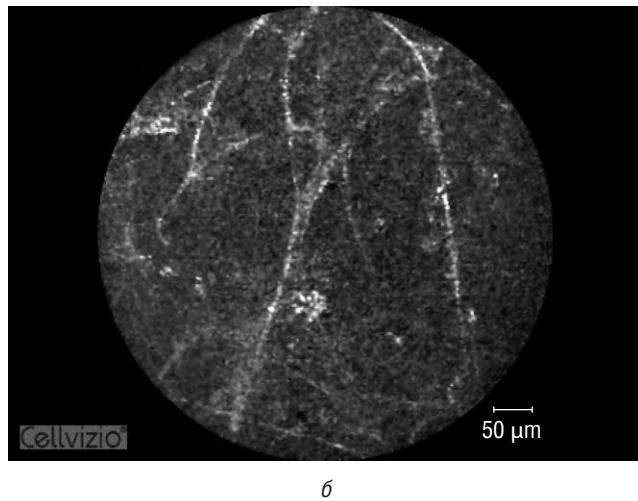
терные изменения эндомикроскопической картины описываются как наличие аномальных спиральных петлей эластина, формирующих «гранулемоподобные структуры» [9, 17].

Нами также были выполнены исследования у пациентов с верифицированным легочным саркоидозом. При этом структуры волокон эластина, напоминающие описанные в литературе, отмечались лишь в 3 из 7 случаев, что не позволяет предполагать специфичность данных структур для саркоидоза. Полученных данных на настоящий момент недостаточно для статистического анализа выявленных изменений при конфокальной лазерной эндомикроскопии у больных саркоидозом.

Конфокальная эндомикроскопическая картина **альвеолярного протеиноза**, который характеризуется накоплением в легочной ткани белков и липидов сурфактанта, впервые описана M. Salaün и соавт. (2013) как скопление высокофлюресцирующих гомогенных глобуллярных структур внутри альвеол [18]. В своих исследованиях на 6 пациентах с альвеолярным протеинозом O. Danilevskaya и соавт. (2015) при конфокальной лазерной эндомикроскопии легких подтвердили наличие крупных (от 100 до 450  $\mu\text{m}$ ) внутриальвеолярных флюресцирующих комплексов, гигантских макрофагов с высокой флюресценцией и умеренно флюресцирующей жидкости, склеивающей эти структуры. Также отмечено, что при выполнении конфокальной лазерной эндомикроскопии после проведения тотального бронхиолоальвеолярного лаважа (БАЛ) отмечается значительное уменьшение количества высокофлюресцирующих структур.

Нашей группой выполнены исследования у пациентов с альвеолярным протеинозом, где также отмечались множественные крупные глобуллярные структуры, количество которых уменьшилось после проведения сегментарного бронхоальвеолярного лаважа (рис. 1). Таким образом, с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии можно оценивать эффективность бронхоальвеолярного лаважа, а критерий уменьшения флюресцирующих комплексов после лаважа, не характерный для других заболеваний, может служить дифференциально-диагностическим признаком альвеолярного протеиноза [19]. Нами также отмечено наличие умеренно флюресцирующей жидкости в просвете дистальных бронхиол и альвеол, что не наблюдалось при других заболеваниях и, по-видимому, является еще одной специфичной чертой эндомикроскопической картины данной патологии.

J. Yserbut и соавт. (2013) впервые описали конфокальную эндомикроскопическую картину при **альвеолярном микролитиазе**, для которого свойственно

*a**b*

**Рис. 1.** Конфокальная эндомикроскопическая картина у пациентки с альвеолярным легочным протеинозом до (*а*) и после бронхоальвеолярного лаважа (*б*) с помощью прибора Cellvizio (Mauna Kea Technologies) (собственные наблюдения)

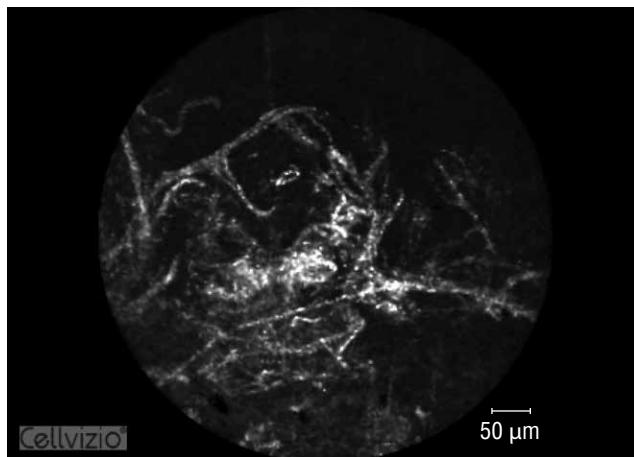
накопление внутри альвеол трифосфата и карбоната кальция в виде плотных микролитов. В исследованиях выявлены крупные (в среднем  $129 \pm 32 \mu\text{m}$ ) округлые структуры с высокой гетерогенной флуоресценцией в просвете альвеол, гистологически соответствующие кальцинатам [20].

Нашей группой описаны схожие структуры у пациента с другим видом легочной кальцификации — **метастатическим легочным кальцинозом** на фоне хронической почечной недостаточности и гемодиализа. Морфологическое исследование чрезбронхиальных биоптатов доказало, что эти структуры соответствуют кальцинатам в ткани легкого [21] (рис. 2).

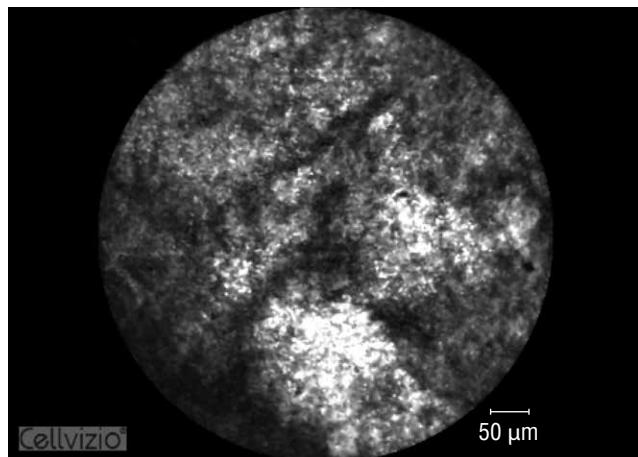
Конфокальная эндомикроскопическая картина **трахеобронхологического амилоидоза**, характери-

зующегося внеклеточным отложением продуктов нарушения белкового обмена (амилоида), описана R. Newton и соавт. (2011) как нарушение эластинового каркаса слизистой оболочки дыхательных путей и характерные изменения по типу «хлопковой ваты» («cotton-wool»), видимые в том числе и на макроскопически неизмененной слизистой оболочке [22]. Нами также выполнена конфокальная эндомикроскопия пациентам с гистологически верифицированным бронхологичным амилоидозом. Полученное изображение соответствует описанию R. Newton и, по всей видимости, является патогномоничным для данной патологии (рис. 3).

Используя изученные данные конфокальной эндомикроскопической картины при некоторых болезнях



**Рис. 2.** Конфокальная эндомикроскопическая картина у пациента с метастатическим кальцинозом легких с помощью прибора Cellvizio (Mauna Kea Technologies) (собственные наблюдения)



**Рис. 3.** Конфокальная эндомикроскопическая картина у пациентки с бронхологичным амилоидозом с помощью прибора Cellvizio (Mauna Kea Technologies) (собственные наблюдения)

**Данные конфокальной эндомикроскопической картины при некоторых болезнях накопления**

| Патология                 | Размер частиц, $\mu\text{м}$       | Слияние в конгломераты           | Альвеолярный рисунок    | Изменения после БАЛ            | Наличие флюоресцирующей жидкости |
|---------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Альвеолярный протеиноз    | От 50 до 450                       | Сливаются в крупные конгломераты | Различим                | Уменьшение количества структур | Присутствует                     |
| Метастатический кальциноз | От 50 до 100                       | Практически не сливаются         | Различим                | Без изменений                  | Нет                              |
| Легочный амилоидоз        | Сплошной конгломерат в поле зрения | Сплошной конгломерат             | Практически не различим | Без изменений                  | Нет                              |

накопления, мы выделили их характерные различия (таблица).

Таким образом, можно отметить, что для конфокальной лазерной эндомикроскопической картины болезней накопления характерно наличие высокофлюоресцирующих структур, соответствующих патологически накопленным элементам, отличающихся от обычных макрофагов по размерам и имеющих некоторые специфические черты. Эти различия эндомикроскопической картины при подробном изучении на большем числе пациентов в совокупности с другими данными, такими как анамнез заболевания, изображение КТ, могут в дальнейшем послужить важными дифференциально-диагностическими признаками при диагностике болезней накопления.

Недостаточное количество исследований на настоящий момент позволяет лишь предположить наличие характерных паттернов для некоторых нозологических форм ДЗЛ. Изображения многих патологий до сих пор не получены либо не выявлены их характерные эндомикроскопические признаки.

Суммируя первый накопленный опыт использования конфокальной лазерной эндомикроскопии по данным научной литературы и собственным наблюдениям у 27 пациентов с диссеминированными заболеваниями легких, тем не менее можно выделить основные параметры получаемого изображения, которые помогут при планировании будущих исследований: организация и число эластиновых волокон, особенности клеточного компонента (макрофагов) и наличие дополнительных флюоресцирующих структур.

Для болезней, характеризующихся преимущественно легочным фиброзом, характерны увеличение числа и дезорганизация эластиновых волокон и преобладание «фиброзного» компонента над «клеточным». Некоторые заболевания, такие как легочный трахеобронхологический амилоидоз, имеют характерную картину, которая позволяет с определенной степенью достоверности утверждать о признаках данного заболевания.

Метод конфокальной лазерной эндомикроскопии имеет некоторые ограничения, преодоление которых возможно позволило бы получить дополнительную диагностическую информацию.

Одним из ограничений метода является невозможность визуализации респираторного эпителия из-за их слабого аутофлюоресцентного сигнала при обычной конфокальной лазерной эндомикроскопии. Для этой цели дополнительно были применены экзогенные флюорофоры: метиленовый синий [23], флюоресцеин [24], акрифлавин [25].

Анализ данных литературы показал, что флюоресцеин, вводимый внутривенно, не позволяет окрашивать клетки бронхиального эпителия, а окрашивает легочный интерстиций и альвеолярное пространство. При этом можно визуализировать не окрашиваемые клеточные элементы в альвеолярном пространстве и выявлять патологические зоны с отсутствием сурфактанта [24]. Возможно использование этого экзогенного флюорофора позволит повысить информативность метода у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких.

Визуализация окраски клеток эпителия дыхательных путей метиленовым синим возможна только при применении лазера с длиной волны 660 нм. При этом другие структуры при данной длине волны лазера не имеют флюоресценции [23, 26].

Акрифлавин был определен как универсальный экзогенный флюорофор, способный окрашивать эпителиальные клетки, с последующей их визуализацией с помощью конфокального лазерного эндомикроскопа при стандартной длине волны 480 нм. При этом выделены особенности конфокальной картины эпителия дыхательных путей при различных гистологических типах центрального рака легкого [25]. Однако дальнейшие исследования показали его негативное влияние на процессы синтеза и reparации ДНК, в связи с чем на настоящий момент препарат запрещен для использования *in vivo* на территории Российской Федерации и в ряде других стран [27].

Перспективной является идея использования метода конфокальной лазерной эндомикроскопии для навигации при чрезбронхиальной биопсии легкого [10]. Выявление наиболее пораженных патологическим процессом участков легочной ткани с дальнейшим забором материала на гистологическое исследование смогло бы повысить информативность чрезбронхиальной биопсии, которая составляет при разных заболеваниях от 10 до 90% [1]. Ограничением для такой методики является невозможность одновременных осмотра и биопсии легочной ткани для сопоставления полученных результатов. Необходимость извлечения зонда для продвижения биопсийных щипцов через инструментальный канал не дает гарантии, что конфокальная эндомикроскопическая визуализация и биопсия выполнены из одной зоны. Биопсийные щипцы и конфокальный зонд при продвижении в сегментарные и субсегментарные бронхи проходят по пути наименьшего сопротивления, который из-за разницы в их жесткости и диаметре может быть различен [17]. Для позиционирования щипцов и зонда некоторые авторы применяют КТ-контроль или электромагнитную навигацию [19, 27, 28].

## Список литературы

- Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 14–27 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»). Intersticial'nye i orfannye zabolevaniya legkih / pod red. M.M. Ilkovich. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 14–27 s.
- Kreuter M., Herth F.J., Wacker M. et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry — The EXCITING-ILD Registry // Biomed Res Int. 2015. Vol. 2015. P. 123876.
- Valeyre D., Duchemann B., Nunes H. et al. Interstitial lung diseases // Respiratory Epidemiology. ERS / eds.: T. Welte, I. Annesi-Maesano, G. Viegi, B. Lundbäck. 2014. Ch. 6. Vol. 65. (ERS Monograph).
- American Thoracic Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial // Amer. J. of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002. Vol. 165. N 2. P. 277–304. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
- Travis W.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 188. P. 733–748.
- Mikolasch T.A., Garthwaite H.S., Porter J.C. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease // Clin. Med. (Lond). 2016. Dec., Vol. 16 (Suppl. 6). P. 71–78.
- Kiesslich R., Burg J., Vieth M. et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer *in vivo* // Gastroenterology. 2004. Sep. Vol. 127. N 3. P. 706–713.
- St. Croix C.M., Leelavanichkul K., Watkins S.C. Intravital fluorescence microscopy in pulmonary research // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2006. Sep. 15. Vol. 58. N 7. P. 834–840.
- Thiberville L., Moreno-Swirc S., Vercauteren T. et al. In vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Jan. 1. Vol. 175. N 1. P. 22–31.
- Аверьянов А.В., Данилевская О.В., Сазонов Д.В. и др. Конфокальная лазерная эндомикроскопия дыхательных путей — проблемы и перспективы // Клиническая практика. 2011. № 4. С. 4–12. Averyanov A.V., Danilevskaya O.V., Sazonov D.V. i dr. Konfokal'naya lazernaya ehndomikroskopiya dyhatel'nyh putej — problemy i perspektivy // Klinicheskaya praktika. 2011. N 4. S. 4–12.
- Thiberville L., Salaün M., Lachkar S. et al. Confocal fluorescence endomicroscopy of the human airways // Proc. Am. Thorac. Soc. 2009. Aug. 15. Vol. 6. N 5. P. 444–449.
- Last J.A., Gelzleichter T.R., Pinkerton K.E. et al. A new model of progressive pulmonary fibrosis in rats // Am. Rev. Respir. Dis. 1993. Aug. Vol. 148. N 2. P. 487–494.
- Hoff C.R., Perkins D.R., Davidson J.M. Elastin gene expression is upregulated during pulmonary fibrosis // Connect Tissue Res. 1999. Vol. 40. N 2. P. 145–153.
- Meng P., Tan G.L., Low S.Y. et al. Fibred confocal fluorescence microscopy in the diagnosis of interstitial lung diseases // J. Thorac Dis. 2016. Dec. Vol. 8. N 12. P. 3505–3514.
- Salaün M., Roussel F., Bourg-Heckly G. et al. In vivo probe-based confocal laser endomicroscopy in amiodarone-related pneumonia // Eur. Respir. J. 2013. Dec. Vol. 42. N 6. P. 1646–1658.
- Mariani T.J., Crouch E., Roby J.D. et al. Increased elastin production in experimental granulomatous lung disease // Am. J. Pathol. 1995. Oct. Vol. 147. N 4. P. 988–1000.
- Newton R.C., Kemp S.V., Yang G.Z. et al. Imaging parenchymal lung diseases with confocal endomicroscopy // Respir Med. 2012. Jan. Vol. 106. N 1. P. 127–137.
- Salaün M., Roussel F., Hauss P.A. et al. In vivo imaging of pulmonary alveolar proteinosis using confocal endomicroscopy // Eur. Respir. J. 2010. Aug. Vol. 36. N 2. P. 451–453.
- Danilevskaya O., Averyanov A., Lesnyak V. et al. Confocal laser endomicroscopy for diagnosis and monitoring of pulmonary

Другой важной перспективой развития конфокальной лазерной эндомикроскопии является накопление данных и создание атласа заболеваний с описанием характерной визуальной картины, который позволит достаточно точно предположить наличие той или иной патологии.

## Заключение

Конфокальная лазерная эндомикроскопия является перспективным инструментом в дифференциальной диагностике диссеминированных заболеваний легких и в совокупности с другими методами исследования может помочь в установлении диагноза. Основные направления дальнейшего приложения данного метода — поиск специфичных паттернов для различных заболеваний, дополнительных экзогенных флюорофоров, разработка применения для навигации при чрезбронхиальной биопсии легких. Поскольку данный метод относится к малоинвазивным, он важен для категории больных с наличием тяжелой сопутствующей патологии, у которых чрезбронхиальная биопсия может иметь высокий риск осложнений.

- alveolar proteinosis // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2015. Jan. Vol. 22. N 1. P. 33–40.
20. *Yserbyt J., Alamé T., Dooms C., Ninane V.* Pulmonary alveolar microlithiasis and probe-based confocal laser endomicroscopy // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2013. Apr. Vol. 20. N 2. P. 159–163.
21. *Vasilev I., Mamenko I., Tabanakova I. et al.* Probe-based Confocal Laser Endomicroscopy in Metastatic Pulmonary Calcification // *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2018. Jan. Vol. 25 (1). P. 60–62.
22. *Newton R.C., Kemp S.V., Yang G.Z. et al.* Tracheobronchial amyloidosis and confocal endomicroscopy // *Respiration.* 2011. Vol. 82. N 2. P. 209–211.
23. *Thiberville L., Salaün M., Lachkar S. et al.* In vivo confocal endomicroscopy of peripheral lung nodules using 488 nm / 660 nm induced fluorescence and topical methylene blue // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32, Suppl. 52. 263 s.
24. *Fuchs F.S., Zirlit S., Hildner K. et al.* Fluorescein-aided confocal laser endomicroscopy of the lung // *Respiration.* 2011. Vol. 81. N 1. P. 32–38.
25. *Fuchs F.S., Zirlit S., Hildner K. et al.* Confocal laser endomicroscopy for diagnosing lung cancer *in vivo* // *Eur. Respir. J.* 2013. Jun. Vol. 41 (6). P. 1401–1408.
26. *Obstoy B., Salaün M., Veresecan L. et al.* Safety and performance analysis of acriflavine and methylene blue for *in vivo* imaging of precancerous lesions using fibered confocal fluorescence microscopy (FCFM): an experimental study // *BMC Pulm. Med.* 2015. Mar. 31. Vol. 15. P. 30.
27. Соколов В.В., Соколов Д.В., Пирогов С.С. и др. Современная бронхоскопическая диагностика раннего центрального рака легкого (обзор литературы) // Медицинский совет. 2016. № 15. С. 65. Sokolov V.V., Sokolov D.V., Pirogov S.i dr. Sovremennaya bronhoskopicheskaya diagnostika rannego central'nogo raka legkogo (obzor literatury) // Medicinskij sovet. 2016. N 15. S. 65.
28. *Hassan T., Piton N., Lachkar S. et al.* A Novel Method for In Vivo Imaging of Solitary Lung Nodules Using Navigational Bronchoscopy and Confocal Laser Microendoscopy // *Lung.* 2015. Oct. Vol. 193. N 5. P. 773–778.

Поступила в редакцию 28.12.2017 г.

### Сведения об авторах:

Маменко Игорь Сергеевич — врач-эндоскопист Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; аспирант кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: dr.mamenko.is@gmail.com;

Васильев Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, торакальный хирург, врач-эндоскопист Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: dr.vasilyev@gmail.com;

Табанакова Ирина Андреевна — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, заведующая отделением эндоскопии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: tabbronch@mail.ru;

Соколович Евгений Георгиевич — доктор медицинских наук, заместитель директора Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии по научной работе, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: sokole@mail.ru;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, профессор кафедры госпитальной хирургии, декан медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: glhirurgb2@mail.ru.

УДК 614.251:616-084

# Система доприемного информирования пациента в работе поликлиники онкологического центра

**П.Б. Зотов, А.Ю. Кудряков, В.Ю. Зуев, В.Н. Ощепков**

Тюменский государственный медицинский университет

Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», г. Тюмень

## System of pre-hospital informing of the patient in the work of polyclinic of cancer center

**P. Zotov, A. Kudryakov, V. Zuev, V. Oshepkov**

Tyumen State Medical University  
Tyumen medical center «Medical city»

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Обоснована, разработана и предложена для практического внедрения система доприемного информирования пациента (СДИП). Непосредственная форма — перед приемом: предварительное информирование пациента о планируемых вопросах, которые будут заданы врачом на предстоящем приеме. Это позволяет сократить длительность непосредственного опроса пациента, увеличить время на консультирование, повысить качество получаемых ответов и приверженность к лечению. Дистанционная форма СДИП (СМС и др.) предлагает пациенту учесть предпочтения в одежде, напоминает о необходимости выполнения других предварительных мероприятий. По мнению авторов, такой подход позволит улучшить работу амбулаторно-поликлинического звена, минимизировать психологический дискомфорт.

**Ключевые слова:** система доприемного информирования пациента (СДИП), амбулаторно-поликлини-

ческий прием, поликлиника, модернизация здравоохранения

### Summary

The system of pre-hospital information of the patient (SpHIP) is substantiated, developed and proposed for practical implementation. Direct form — prior to admission — preliminary informing of the patient on the planned questions which will be asked by the doctor on the forthcoming reception. This reduces the duration of the patient's direct examination; increases the time to consult; and improves the quality of responses and adherence to treatment. Remote form SpHIP (SMS, etc.) offers the patient to take into account the preferences in clothing, recalls the need to perform other preliminary activities. According to the authors, this approach will improve the work of outpatient care, minimize psychological discomfort.

**Keywords:** system of pretrial information of the patient

Повышение качества оказания медицинской помощи представляет собой одну из важнейших задач проводимой в настоящее время в России модернизации системы здравоохранения [1, 2]. Улучшение рабо-

ты онкологической службы в этом аспекте не является исключением. Последние два десятилетия отмечены внедрением современных методов лучевой и генетической диагностики, ядерной медицины, инновацион-

ных подходов в лекарственной терапии и малоинвазивных форм хирургического лечения. На этом фоне вопросы организации работы врача амбулаторно-поликлинического звена онкологической службы не всегда привлекают внимание специалистов. Тем не менее клинический опыт и данные литературы показывают, что на этом этапе, в период проведения диагностических процедур и постановки диагноза, не только формируется отношение пациента к клинике и медицинскому персоналу, но и во многом определяется степень приверженности к терапии [3, 4]. Недостаточное внимание к эмоциональному состоянию, непроявление соучастия в сложной для больного жизненной ситуации может явиться причиной выраженных аффективных реакций, в том числе ведущих к нередким случаям отказа от лечения, суициdalной активности [5].

Общий вывод из этого не нов: необходимо повышать степень сотрудничества врача и пациента. Известны и механизмы: со стороны врача — искреннее соучастие, чувство такта, терпение; со стороны пациента — переработка информации, принятие сложной жизненной ситуации, желание бороться. В реальных условиях поликлиники реализация этих механизмов во многом имеет жесткое ограничение — время длительности приема (обычно это 15–20 мин). И поэтому одна из возможностей повышения эффективности работы и взаимодействия с пациентом, помимо улучшения психологического фона — это перераспределение времени внутри приема, в том числе сокращение малоинформативных этапов, ненужных технологических пауз и др.

Данные литературы свидетельствуют о том, что у врача общей практики этап сбора жалоб и опроса составляет 46,8%, аускультации — 14,4%, измерение АД — 11,7%, а период консультирования занимает лишь — 13,1% от общего времени приема [6]. То есть длительность ответов врача, за чем собственно и пришел пациент, не превышает двух минут. Простой взгляд на соотношение затраченного им доприемного времени (может быть несколько дней) и период получения рекомендаций, явно свидетельствует не в пользу медицинских работников и учреждения в целом.

Специализированный прием в условиях онкологического центра, конечно, отличается от общей практики. Врач тратит меньше времени на общие вопросы, уделяя больше внимания своему направлению. У всех специалистов значительная часть времени приема тратится на профильный осмотр.

В этих условиях поиск возможных путей реструктуризации процедуры амбулаторного приема и повышения комплаентности является важной задачей общей системы модернизации системы здравоохранения.

С учетом отмеченных выше проблем нами предложена модель системы доприемного информирования пациентов (СДИП) [7].

При разработке модели мы исходили из следующих базовых положений.

При посещении врача поликлиники пациент:

- плохо представляет характер задаваемых вопросов — это требует расширения когнитивного поиска актуальной для врача информации, нередко выходящий за традиционные рамки мыслительной деятельности пациента (увеличивается время поиска актуальной информации);
- испытывает стресс (тревога, страх), что является дополнительным сдерживающим фактором когнитивной активности;
- с учетом преимущественного возрастного контингента — у первичных онкологических больных высока частота нарушений памяти на текущие события (органическая основа: сосудистые заболевания).

В качестве ведущего объекта СДИП, требующего инновации, рассматривается время и качество ответов пациента на вопросы врача.

Цель внедрения: повышение качества оказания медицинской помощи на этапе амбулаторно-поликлинического приема.

Принцип инновационного подхода СДИП: перенос части информационной работы с пациентом на внеприемное время — предварительное информирование о планируемых вопросах, которые будут заданы ему врачом на предстоящем приеме. Информирование пациента производится в поликлинике непосредственно перед приемом.

Условия информирования:

- 1) перечень специально разработанных (по профилю специалиста) вопросов (10–20).
- 2) предъявление может быть в виде:
  - анкеты на бумажном носителе;
  - монитор со звуковым сопровождением чтения задаваемых вопросов:
    - а) как вариант технического решения: полученный в регистратуре талон может быть ключом, активизирующим определенный тип анкеты, соответствующий профилю принимаемого специалиста;
    - б) регистрация этого талона (в мониторе) и прохождения доприемного информирования может быть обязательным условием последующего приема врача.

Данный подход позволяет:

- 1) сократить длительность непосредственного опроса пациента, увеличивая время на консультирование (повышение качества приема и удовлетворенности пациентом);

- 2) значительно повышает качество получаемых ответов, что сокращает количество дополнительных вопросов и расширяет диагностический диапазон;
- 3) повышение приверженности к лечению;
- 4) уменьшение рутинной работы у врача.

Другим объектом, способным выделить дополнительное время на приеме, является профильный осмотр, проводимый каждым специалистом. При более внимательном анализе ситуации можно отметить, что от момента предложения сделать осмотр до непосредственно осмотра пациент затрачивает определенное время, которое может включать: период заминки (смущения), раздевания, укладывания на кушетку, гинекологическое кресло и т.д. Каждый из этих этапов может длиться индивидуально, зависеть от личностных особенностей пациента, эргономики кабинета и др. В рамках анализируемой нами темы предметом оптимизации может быть доприемное дистанционное информирование пациента об особенностях предстоящего осмотра. В отличие от предыдущего варианта, в данном случае требуется заблаговременное информирование пациента.

#### Технические решения:

- 1) отправление СМС пациенту с профильной информацией;
- 2) характер информации может определяться профилем специалиста (вариант: номер кабинета), куда записан пациент.

#### Варианты дистанционного информирования:

- 1) предпочтения в одежде:
  - рубашки/кофты — на замке-молнии (вместо пуговиц и крючков);
  - исключение сложных поясных ремней на пряжке;
  - исключение обуви с замками, пряжками (требующими времени на расстегивание);
  - на прием к маммологу: предпочтение бюстгальтера с застежкой спереди или беззастежных форм (бюстгальтер-топ, бра);
  - на прием к гинекологу: исключение брюк и предпочтение свободного платья;
  - на прием к урологу, хирургу: предпочтение брюк без ремня или на резинке;
- 2) необходимость иметь с собой дополнительную медицинскую документацию (можно указать перечень) и др.

- 3) могут включать дополнительную информацию о рекомендованных мерах подготовки к отдельным видам исследования и т.д.

Данный вид информирования также позволит воздействовать на ряд других элементов приема. Например, указанные предпочтения в одежде сократят на приеме подготовительный период до непосредственного осмотра, позволят минимизировать психологический дискомфорт. Набор медицинской документации в случае необходимости даст возможность предоставления их специалисту и т.д.

Предложенные два варианта доприемного информирования пациентов, конечно, не исчерпывают перечень возможных мер повышения эффективности работы амбулаторно-поликлинического приема онкологической клиники. Есть возможность расширение этого списка, что требует дополнительных исследований.

В качестве объекта исследования могут выступать:

- 1) время до ответа (хронометраж);
- 2) длительность ответа (хронометраж);
- 3) полнота ответа (по баллам: 1 — минимальный, 2 — средний, 3 — полный);
- 4) количество заданных врачом уточняющих вопросов;
- 5) степень комплаентности и др.;
- 6) длительность отдельных элементов приема (опрос, осмотр, манипуляции и др.) у специалистов различных профилей.

С другой стороны, данный подход благодаря универсальности может быть реализован и в работе других «узких» специалистов. Возможные ограничения по внедрению СДИП могут быть в работе психиатрической службы, экспертной работе и других случаях, когда предварительное информирование, напротив, может дать некоторые преимущества пациенту и исказить реальные результаты работы медицинской службы.

## Заключение

Повышение качества помощи больным злокачественными новообразованиями на этапе амбулаторного приема является важным условием модернизации онкологической службы. Одним из вариантов развития данного направления может быть предложенная система доприемного информирования пациентов, включающая непосредственные и дистанционные формы.

## Список литературы

1. Агаларова Л.С. Совершенствование технологии работы участковых терапевтов городских поликлиник в условиях модернизации здравоохранения // Вестник ДГМА. 2015. № 1 (14).

С. 42–46. Agalarova L.S. Sovrshenstvovanie tekhnologii raboty uchastkovykh terapevtov gorodskikh poliklinik v usloviyah modernizacii zdravoohraneniya // Vestnik DGMA. 2015. N 1 (14). S. 42–46.

2. Дудник В.Ю. Модель персонализированного медицинского обслуживания пациентов // Академический журнал Запад-

- ной Сибири. 2016. Т. 17, № 1. С. 98–101. *Dudnik V.Yu. Model' personalizirovannogo medicinskogo obsluzhivaniya pacientov // Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri.* 2016. Т. 17, N 1. S. 98–101.
3. Артемьева М.А. Удовлетворенность пациентов медицинской помощью в различных условиях ее предоставления // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017. № 2. С. 389–399. *Artem'eva M.A. Udvletvorennost' pacientov medicinskoj pomosh'yu v razlichnyh usloviyah eyo predostavleniya // Nauka molodyh (Eruditio Juvenium).* 2017. N 2. S. 389–399.
4. Бабенко В.П., Бахметьев В.И. К вопросу о значении психологического контакта и терапевтического сотрудничества врача и пациента при оказании медицинской помощи в поликлинике // Достижения вузовской науки. 2015. № 14. С. 36–40. *Babenko V.P., Bahmet'ev V.I. K voprosu o znachenii psichologicheskogo kontakta i terapevticheskogo sotrudnichestva vracha i pacienta pri okazanii medicinskoy pomoshchi v poliklinike // Dostizheniya vuzovskoj nauki.* 2015. N 14. S. 36–40.
5. Зотов П.Б. Суицидальное поведение онкологических больных. Отношение врачей-онкологов // Суицидология. 2011. № 4. С. 18–25. *Zotov P.B. Suicidal'noe povedenie onkologicheskikh bol'nyh. Otnoshenie vrachej-onkologov // Suicidologiya.* 2011. N 4. S. 18–25.
6. Вечорко В.И. Распределение рабочего времени на амбулаторном приеме врача-терапевта участкового с медицинской сестрой в поликлинике города Москвы (фотохронометражное наблюдение) // Электронный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». С. 1–11. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/789/30>. *Vechorko V.I. Raspredelenie rabochego vremeni na ambulatornom priyome vracha-terapevta uchastkovogo s medicinskoj sestroj v poliklinike goroda moskvy (fotochronometrazhnoe nablyudenie) // Ehlektronnyj zhurnal «Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya».* S. 1–11. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/789/30>.
7. Зотов П.Б., Зотова Е.П. Система доприемного информирования пациента // Академический журнал Западной Сибири. 2018. Т. 14, № 1. С. 56–58. *Zotov P.B., Zotova E.P. Sistema dopriemnogo informirovaniya pacienta // Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri.* 2018. Т. 14, N 1. S. 56–58.

Поступила в редакцию 26.02.2018 г.

### Сведения об авторах:

Зотов Павел Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Тюменского государственного медицинского университета; г. Тюмень, Одесская ул., д. 24; e-mail: note72@yandex.ru;  
Кудряков Андрей Юрьевич — кандидат медицинских наук, главный врач Многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город»; г. Тюмень, Барнаульская ул., д. 32; e-mail: note72@yandex.ru;  
Зуев Владимир Юрьевич — кандидат медицинских наук, руководитель хирургической службы Многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город»; г. Тюмень, Барнаульская ул., д. 32; e-mail: note72@yandex.ru;  
Ощепков Василий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Тюменского государственного медицинского университета, заместитель главного врача Многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город», 625041, Тюмень, Барнаульская ул., д. 32; e-mail: basile-os@yandex.ru.

УДК 614.2

# Организация кабинета эндосонографии в условиях областного онкологического диспансера

**И.Л. Киселев, Е.А. Подольская, В.В. Подольский**

Курский областной клинический онкологический диспансер

## Organization of the endosonographic cabinet in the conditions of a regional oncological center

**I. Kiselev, E. Podolskaia, V. Podolskiy**

Kursk Regional Clinical Oncology Center

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Статья посвящена организации эндосонографического кабинета онкологического диспансера. Эндосонография — метод, объединяющий возможности эндоскопии и ультрасонографии, только начинает внедряться в работу областных онкологических диспансеров, не имея под собой твердой нормативной базы. Автор предлагает свою модель организации эндосонографического кабинета, пути дальнейшего развития.

**Ключевые слова:** эндоультрасонография, тонкоигольная аспирационная биопсия, организация здравоохранения, онкология

### Summary

The article is devoted to the organization of the endoultrasoundographic office of the oncological center. Endoultrasoundography is a method that combines the possibilities of endoscopy and ultrasonography, it only begins to be introduced into the work of regional oncological centers, without having a firm regulatory framework. The author offers their model of organization of the endosonographic cabinet, the ways of further development.

**Keywords:** endoultrasoundography, fine needle aspiration biopsy, organization of public health services, oncology

### Введение

Онкологическая патология средостения, подслизистых образований верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поджелудочной железы, как правило, диагностируется на уровне первичного звена при компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), фибро-, видеоэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС), ультразвуковой диагностики (УЗД). Далее для дифференциальной диагностики и морфологической верификации пациенты направляются в онкологический диспансер. Торакотомия, торакоскопия, медиастиноскопия, лапаротомия, лапароскопия — довольно инвазивный

диагностический ряд [1]. Методы верификации под КТ- и ультразвуковым контролем не всегда возможны из-за интерпозиции органов и сосудов. Эндоультрасонография (ЭУС) дает возможность осмотреть органы средостения, верхнего этажа брюшной полости и забрюшинного пространства, включая желчевыводящие пути и стенки полых органов, получить материал для цитологической и гистологической диагностики, определить дальнейшую диагностическую и лечебную тактику, избежав операционной травмы. ЭУС представляет собой уникальный метод, сочетающий в себе возможности внутрипросветной эндоскопии и УЗД. Эндоскопический компонент, благодаря «скошенной» оптике, обеспечивает доступ и

навигацию по верхним отделам ЖКТ. Ультразвуковой датчик, расположенный на дистальном конце аппарата, позволяет сканировать в радиальном или продольном направлении, в зависимости от модели аппарата, контролировать выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Забор материала для цитологического и гистологического исследований производится специальными эхоконтрастными иглами 18G–22G через инструментальный канал эхоскопа [2].

Законодательная база по организации кабинета для проведения ЭУС далека от совершенства. В списке номенклатуры медицинских услуг широко представлена диагностическая эндосонография, однако нет упоминания об инвазивных манипуляциях под ЭУС-контролем [3]. В приказе Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “онкология”» рекомендовано наличие кабинета ультразвуковых эндоскопических исследований в составе отделения внутрипросветной диагностики онкологического диспансера [4]. Рекомендаций по планированию помещения, расчетам нагрузки, специализации врачей в указанном документе не содержится. В действующем приказе Министерства здравоохранения и медицинской промышленности от 31 мая 1996 г. № 222 «О совершенствовании службы эндоскопии в учреждениях здравоохранения Российской Федерации», регламентирующем работу эндоскопической службы, упоминания об ЭУС вообще отсутствуют [5].

### **Цель исследования**

Проанализировать работу эндоультрасонографического кабинета с января 2016 по январь 2018 г. в плане обследования пациентов с онкологической патологией.

### **Материалы и методы исследования**

Для оптимизации обследования онкологических больных в 2016 г. в Курском областном клиническом онкологическом диспансере (КОКОД) оборудован кабинет ЭУС. Под данный кабинет выделены помещения, соответствующие рекомендациям для проведения эзофагогастродуоденоскопии (эхоскоп представляет собой гастроинтестинальный аппарат с ультразвуковым датчиком на дистальном конце): процедурная 18 м<sup>2</sup>, кабинет врача 10 м<sup>2</sup> [6]. Исследования проводились с января 2016 по январь 2018 г. на видеостойке EVIS EXERA III Olympus, совмещенной с ультразвуковым сканером ALOKA ALPHA 7, конвексным ультразвуковым эхоскопом GF UCT 180, радиальным эхоскопом GF VE 160 AL5. Накануне про-

цедуры пациентам проводилась премедикация 1 мл 0,1% раствора атропина сульфата подкожно и 1 мл 1% раствора димедрола внутримышечно. Анестезия осуществлялась внутривенным введением раствора пропофола. В течение исследования больной располагался на операционном столе. Аппарат заводился через рот. По стандартной методике выполнялось сканирование вдоль верхних отделов ЖКТ [2]. В зоне интереса обнаруживалось опухолевое образование или метастатические лимфатические узлы.

Опухолевые образования представляли собой гетерогенную группу в зависимости от гистогенеза. При исследовании использовались допплеровские методики для оценки расположения крупных сосудов и выявления особенностей васкуляризации опухоли. Признаками, подозрительными на специфическое поражение лимфатического узла, считались: увеличение лимфатического узла в размерах, округлая или овальная форма, преимущественно гомогенная внутренняя структура, гипоэхогенность, отсутствие кортикомедуллярной дифференцировки, тенденция к слиянию в конгломераты.

ТАБ производилась через инструментальный канал одноразовыми иглами «Olympus», «Boston Scientific» размером 19 и 22G. Показаниями к пункции были: наличие эндосонографических признаков опухоли, опухолевого поражения лимфатических узлов, отсутствие интерпозиции крупных сосудов на планируемой траектории продвижения иглы, отсутствие верификации менее инвазивными методами. ТАБ производилась под ультразвуковой визуализацией в реальном режиме времени поступательными движениями с постоянной аспирацией. Препараторы направлялись в цитологическую и гистологическую лаборатории. После манипуляции проводилась профилактическая гемостатическая терапия внутримышечным введением раствора дицинона 2 мл и антибиотикотерапия внутримышечным введением раствора цефтриаксона 2 г. Манипуляцию осуществляла бригада врачей, имеющих специализацию «эндоскопия», специализацию «ультразвуковая диагностика» и/или подготовку по эндосонографии. Активно привлекались для совместной работы специалисты ультразвуковой диагностики. Среднее время проведения исследования — 30 мин, ТАБ — 15 мин, написания протокола, коллегиального обсуждения — 15 мин, обработки оборудования машинным способом — 60 мин.

### **Результаты и их обсуждение**

Проанализированы истории болезни 157 пациентов, которым была выполнена ЭУС с января 2016 по январь 2018 г. Показанием к исследованию было

наличие признаков поражения лимфатических узлов средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, опухолей верхних отделов ЖКТ, поджелудочной железы, выявленных при обследовании лучевыми методами (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ), фибро-, видеоэзофагогастродуоденоскопии.

Сканирование в конвексном режиме проводилось в 40% (63) случаев, в радиальном режиме — в 60% (94) случаев.

В структуре выявленной патологии преобладали подслизистые образования верхних отделов ЖКТ — 36,9% (58) случаев, в 29,3% (46) случаев диагностированы эпителиальные образования верхних отделов ЖКТ, в 21,7% (34) случаев — патологические процессы поджелудочной железы, в 7% (11) случаев — метастатическая лимфаденопатия брюшной полости и забрюшинного пространства, в 3,2% (5) случаев — образования средостения, 1,9% (3) случаев — опухоли желчевыводящих путей (таблица).

Таблица

#### Структура патологии, выявленной при ЭУС

| Клинический диагноз  | Количество больных |      |
|--|--------------------|------|
|  | абс. число         | %    |
| Подслизистые образования                                   | 58                 | 36,9 |
| Эпителиальные образования                                  | 46                 | 29,3 |
| Образования поджелудочной железы                           | 34                 | 21,7 |
| Лимфаденопатия брюшной полости и забрюшинного пространства | 11                 | 7,0  |
| Образования средостения                                    | 5                  | 3,2  |
| Образования желчевыводящих путей                           | 3                  | 1,9  |
| Итого  | 157                | 100  |

Из 157 исследований в 35,8% (55) случаев производилась ТАБ в конвексном режиме. Исследования в радиальном режиме имели только дифференциально-диагностическую цель. В 36,4% случаев (20 из 55), кроме аспираторов, удалось получить материал для гистологического исследования в виде цитоблоков (22G) или трепанов (19G).

Манипуляцию пациенты переносили хорошо. Самостоятельно возвращались из палаты пробуждения в палату отделения под присмотром медицинского персонала. Осложнений не наблюдалось.

Внедрение нового метода всегда сопровождается значительными трудностями. Серьезными проблемами являлись отсутствие нормативной базы,

скучное количество публикаций в отечественной литературе, малое количество клиник в Российской Федерации, внедривших ЭУС в свою деятельность. Важным условием полноценной реализации метода является тесное сотрудничество с лечащими врачами. Именно они владеют целостной клинической картиной, осуществляют разработку тактики обследования и лечения больных, выполняют профилактику осложнений. Со своей стороны, врачи-эндоскописты участвовали в консилиумах, активно вели научно-просветительскую деятельность: выступали с докладами на внутренних конференциях, на обществах хирургов, ультразвуковых диагностов, публиковали свои материалы в печати. Параллельно совершенствовали собственную технику, разрабатывали детали методики.

#### Выводы

1. Кабинет для эндоультрасонографии занимает важное место в диагностическом процессе при обследовании больных с онкологической патологией. Организация кабинета позволяет произвести высокоинформационное исследование в кратчайшие сроки, избежать операционной травмы при хирургической биопсии. Мы рекомендуем внедрение нашей модели кабинета ЭУС в другие клиники, занимающиеся данной проблемой:
  - состав помещений: процедурная — 18 м<sup>2</sup>, кабинет врача — 10 м<sup>2</sup>;
  - оборудование: видеостойка с ультразвуковым сканером или ультразвуковым центром, эхоскопы с радиальным и конвексным датчиками, наборы ультразвуковых зондов, операционный стол, аппарат ИВЛ;
  - персонал: два врача, подготовленные по специальностям «эндоскопия», «ультразвуковая диагностика», прошедшие цикл усовершенствования по эндосонографии, эндоскопическая медсестра, анестезиолог, анестезистка;
  - пропускная способность кабинета — 4 пациента в рабочую смену;
  - общая (внутривенная) анестезия с предшествующей премедикацией.
2. Перспективами развития данного вида деятельности в КОКОД является введение сканирования ультразвуковыми зондами через просвет классического эндоскопа, в том числе прямой и ободочной кишки, и разработка показаний и организация ЭУС в амбулаторных условиях.

## Список литературы

1. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 560 с. Chissov V.I., Darjalova S.L. Onkologija. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 560 s.
2. Нечипай А.М., Орлов С.Ю., Федоров Е.Д. ЭУС-бука. М.: Практическая медицина, 2013. 400 с. Nechipaj A.M., Orlov S.Ju., Fjodorov E.D. JeUS-buka. Moscow: Prakticheskaja medicina, 2013. 400 s.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг. URL: <https://minjust.consultant.ru/documents/37309> (дата обращения: 04.01.2018). Prikaz Ministerstva zdravooohranenija Rossijskoj Federacii ot 13.10.2017 g. N 804n «Ob utverzhdenii nomenklatury medicinskikh uslug». URL: <https://minjust.consultant.ru/documents/37309> (data obrashhenija: 04.01.2018).
4. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология»: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 № 915н. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9137-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossijskoy-federatsii-ot-15-nojabrya-2012-g-915n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-naseleнию-po-profilju-onkologiya> (дата обращения: 23.01.2018). Ob utverzhdenii Porjadka okazanija medicinskoj pomoshhi naseleniju po profilju «onkologija»: Prikaz Ministerstva zdravooohranenija Rossijskoj Federacii ot 15 nojabrja 2012 N 915n.
5. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности от 31 мая 1996 г. № 222 «О совершенствовании службы эндоскопии в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» URL: <http://www.endoscopy.ru/doctor/222.html> (дата обращения: 23.10.2016). Prikaz Ministerstva zdravooohranenija i medicinskoj promyshlennosti ot 31 maja 1996 g. N 222 «O sovershenstvovanii sluzhbby jendoskopii v uchrezhdenijah zdravooohranenija Rossijskoj Federacii». URL: <http://www.endoscopy.ru/doctor/222.html> (data obrashhenija: 23.10.2016).
6. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2659-10 «Изменения и дополнения № 1 к санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.1275-03 «Профилактика инфекционных заболеваний при эндоскопических манипуляциях». URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102141277&rdk=&backlink=1> (дата обращения: 10.10.2016). Sanitarno-jepidemiologicheskie pravila SP 3.1.2659-10 «Izmenenija i dopolenija N 1 k sanitarno-jepidemiologicheskim pravilam SP 3.1.1275-03 «Profilaktika infekcionnyh zabolевanj pri jendoskopicheskikh manipulacijah». URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102141277&rdk=&backlink=1> (data obrashhenija: 10.10.2016).

Поступила в редакцию 01.03.2018 г.

## Сведения об авторах:

Киселев Игорь Леонидович — кандидат медицинских наук, главный врач Курского областного клинического онкологического диспансера; 305035, г. Курск, ул. Пирогова, д. 20; e-mail: kursk\_ood@mail.ru;

Подольская Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением Курского областного клинического онкологического диспансера; 305035, г. Курск, ул. Пирогова, д. 20; e-mail: eap25@mail.ru;

Подольский Владимир Владиславович — врач-эндоскопист Курского областного клинического онкологического диспансера; 305035, г. Курск, ул. Пирогова, д. 20; e-mail: doc\_podolskiy@mail.ru.

УДК 616.24-006.6-089:616.24-002.5

# Случай успешного хирургического лечения сочетания центрального плоскоклеточного рака легкого с прорастанием в предсердие и активного деструктивного туберкулеза легких с применением аппарата искусственного кровообращения

**П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>, А.О. Аветисян<sup>1</sup>, А.В. Чausов<sup>1</sup>, И.В. Чернохаева<sup>1</sup>,  
Л.Д. Кирюхина<sup>1</sup>, А.Б. Шляховой<sup>3</sup>, И.В. Васильев<sup>1</sup>, О.П. Соколова<sup>1</sup>,  
Л.И. Арчакова<sup>1</sup>, Г.Г. Кудряшов<sup>1</sup>, И.А. Табанакова<sup>1</sup>, Н.Ю. Скибарь<sup>1</sup>**

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

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

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

## The case of successful surgical treatment of a combination of central squamous cell lung cancer with invasive into the atrium and active destructive pulmonary tuberculosis with the use of an cardiopulmonary bypass

**P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>, A. Avetisyan<sup>1</sup>, A. Chausov<sup>1</sup>, I. Chernochaeva<sup>1</sup>, L. Kiryuchina<sup>1</sup>,  
A. Shlyachovoy<sup>3</sup>, I. Vasil'ev<sup>1</sup>, O. Sokolova<sup>1</sup>, L. Archakova<sup>1</sup>, G. Kudryashov<sup>1</sup>,  
I. Tabanakova<sup>1</sup>, N. Skibar<sup>1</sup>**

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

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

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

Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Рассмотрен случай успешного лечения сочетания у больного рака и активного туберкулезного процесса. Описаны сложности оценки распространенности обоих процессов. Представлен эффективный выбор тактики лечения обоих заболеваний у пациента.

**Ключевые слова:** туберкулез легких; рак легкого; комбинированное лечение; сочетание рака и туберкулеза

### Summary

Combination of cancer and tuberculosis simultaneously in one patient. There are difficulties in diagnosis and detection of this combination. This report is to present diagnostic peculiarities in the case of pulmonary tuberculosis and lung cancer combination, to demonstrate effective combination treatment as well: anti-tuberculosis drug therapy plus surgery.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis; lung cancer; complex therapy; mixture of tuberculosis and lung cancer

## Введение

О возможном развитии у больных одновременно рака и туберкулеза легких известно давно. В последнее время случаи сочетания этих заболеваний стали выявляться все чаще в связи с повышением заболеваемости населения раком легких и увеличением продолжительности жизни больных туберкулезом [1, 2]. В свою очередь, диагностика и своевременное выявление сочетания этих заболеваний затруднительно, так как при подтвержденном диагнозе туберкулеза легких снижается онкологическая настороженность [3, 4]. К сожалению, у пациентов с активным туберкулезом легких диагноз рака легкого устанавливается на поздней стадии или посмертно, несмотря на все диагностические мероприятия. В случае выявления рака легкого, распространяющегося на магистральные сосуды или имеющего инвазию в структуры сердца, больным предпочитают проводить химиолучевую терапию [4–7]. По данным литературы крупные центры помощи больным с патологией легких имеют возможность оперировать в условиях применения аппарата искусственного кровообращения (АИК) [8], в основном это резекции легких при раке. Однако описаний операций с резекцией предсердий при сочетании рака и туберкулеза в источниках литературы не найдено. АИК имеет тонкости подключения и запуска, такие как стерильность и аблстика. В представляющем случае, когда операция выполнялась в условиях специфической эмпиемы, условно инфицированной плевральной полости, со вскрытием перикарда интраоперационно для верификации распространенности процесса, подключение АИК было нецелесообразным, так как имелась высокая вероятность гематогенного распространения специфического процесса [9].

Подключение АИК связано с некоторыми рисками. Некоторые из них обусловлены введением высоких доз антикоагулянтов, как в представляющем случае. У больных с туберкулезом легких на фоне подключения АИК и введения гепарина развивается гипокоагуляция, что сопряжено с риском развития кровотечения во время и после операции [10], так как пациенты со специфическим поражением склонны к послеоперационным коагулопатиям. Кроме того, перенесенный ранее плеврит у пациента вызвал полную облитерацию плевральной полости [11]. Это вынуждает выделять легкое в экстраплевральном слое во избежание контаминации плевральной полости. После выделения легкого в экстраплевральном слое остается обширная кровоточащая раневая поверхность [1], что в условиях гипокоагуляции влечет за собой риск развития диапедезного кровотечения.

Кроме того, в процессе химиотерапии отмечено снижение коагулирующих свойств крови за счет

понижения противосвертывающего компонента и протромбиновой активности I, связанной с токсическим воздействием на печень химиопрепаратов.

Увеличенные лимфатические узлы также представляют трудность для интерпретации, так как лимфаденопатия может сопровождать оба этих заболевания. В представленном случае больному, помимо рентгенологических методов диагностики (КТ, ПЭТ-КТ), выполнены инвазивные методы диагностики для определения дальнейшей тактики лечения [12, 13].

## Материалы и методы исследования

Больной О., 65 лет, поступил в хирургическое отделение ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России 29.11.2016 г. с жалобами на слабость, ночную потливость, одышку при умеренной физической нагрузке, кашель с небольшим количеством мокроты слизистого характера, непостоянны боли в левой половине грудной клетки. Отмечал потерю массы тела на 20 кг в течение последних 2 лет. Из анамнеза жизни: бытовые условия расценивают как удовлетворительные. Ранее работал водителем, профессиональных вредностей не отмечал. Пребывание в местах лишения свободы отрицает. Обращает на себя внимание длительный стаж курения (50 пачка-лет) и наличие сопутствующей патологии: язвенной болезни желудка (резекция 2/3 желудка в 1973 г.), хронического вирусного гепатита В, ишемической болезни сердца, стенокардии напряжения II–III функционального класса, гипертонической болезни II степени с риском сердечно-сосудистых осложнений 3, начальная возрастная катаракта, агиосклероз сетчатки.

При анализе истории заболевания выяснилось, что в 2007 г. больной имел семейный контакт с сыном, умершим от туберкулеза спустя год. Изменения в легких впервые были выявлены у больного при профилактической флюорографии в 2013 г. в виде образования в S<sub>5</sub> левого легкого. При обследовании по месту жительства пациента данных, свидетельствующих о туберкулезе и онкопатологии, не получено. Рекомендовано динамическое наблюдение с последующим контрольным рентгенологическим обследованием. Рекомендации больной не выполнял.

Повторно обратился за медицинской помощью в конце 2015 г. в связи с жалобами на колющие боли в грудной клетке, одышку инспираторного характера. По результатам обследования по месту жительства по данным МСКТ ОГК от февраля 2016 г. отмечено нарастание инфильтративных изменений в левом легком. С целью верификации процесса выполнялась чрезбронхиальная и трансторакальная биопсия легкого (05.05.2016 и 12.05.2016 соответственно). Патоморфологическое заключение: опухолевые структуры не обнаружены, фрагменты плевры с эпителиоидно-клеточными гранулемами, с лимфо-эпителиоидным компонентом, с единичными гигантскими многоядерными клетками Лангханса. Морфологическая картина гранулематозного воспаления, возможно туберкулезного генеза. При окраске по Цилю–Нильсену

кислотоустойчивые бактерии не выявлены. При повторной биопсии обнаружены фрагменты казеозного некроза, таким образом верифицирован диагноз туберкулеза, данных за опухолевый процесс не получено.

По данным МСКТ ОГК (30.06.2016) с контрастированием отмечалась дальнейшая отрицательная динамика легочных изменений. В корневом отделе слева дифференцировалось дополнительное образование с пониженным накоплением контрастного препарата размерами 23×34×40 мм, плотно прилегающее к средостению с подозрением на обтурацию нижней легочной вены до уровня впадения в левое предсердие. Отмечалось также нарушение проходимости нижнедолевого бронха с частичным обтурационным ателектазом базальных сегментов левого легкого. В язычковых сегментах левого легкого определялось округлое образование с полостью распада с четкими наружными контурами 53×39×35 мм. Визуализировались полиморфные очаги диссеминации в обоих легких и внутригрудная лимфоаденопатия слева.

С целью дообследования и установления диагноза пациент госпитализирован в дифференциально-диагностическое отделение ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в июне 2016 г.

Данные объективного обследования: состояние больного удовлетворительное. Большой достаточного питания. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Костно-мышечная система без видимой патологии. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. Аускультативно: дыхание жесткое, выслушиваются влажные разнокалиберные хрюпы в правой половине грудной клетки. Частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 130/80 мм рт.ст. Пульс 80 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Диурез в норме.

По результатам проведенного комплекса диагностических мероприятий выявлен плевральный выпот слева, выполнена пункция плевральной полости (анализ цитограммы плевральной жидкости: нейтрофилы 2%, лимфоциты 98%, белок 5,0, плотность 1,005, глюкоза 2,8, аденоzinдинезаминаза 50,3 ед./л, 2-дезоксиаденоzinдинезаминаза 17,6 ед./л, обнаружена ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*). В анализе мокроты методом люминесцентной микроскопии выявлены МБТ, ДНК МБТ и при молекулярно-генетическом исследовании определены мутации методом ПЦР, ведущие к устойчивости к рифампицину (R). При бронхологическом осмотре определялись признаки увеличения внутригрудных лимфатических узлов, перибронхиальное образование левого легкого в бронхах базальной пирамиды с переходом на шестой сегментарный бронх, верхнедолевой бронх слева и медиальную стенку левого главного бронха. С целью гистологической верификации выявленного образования проведена биопсия шпоры 9, 10 сегментарных бронхов левого легкого. Патоморфологическое заключение: фрагменты стенки бронха; данных, свидетельствующих об опухолевом росте, не выявлено.

Таким образом, на основании полученных данных у больного подтвержден диссеминированный туберкулез

легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ(+), МЛУ МБТ, в связи с чем переведен в терапевтическое отделение для получения основного курса химиотерапии. Однако с учетом данных лучевого и эндоскопического исследования сохранялась онкологическая настороженность: подозрение на наличие центрального рака левого легкого, рекомендовано проведение повторной биопсии подозрительного участка левого нижнедолевого бронха.

Пациенту была назначена химиотерапия согласно данным спектра лекарственной чувствительности МБТ (определенна устойчивость к стрептомицину (S), изониазиду (H), рифампицину (R), пиразинамиду (Z), этионамиду (Et) — методом посева Bactec). Пациент получал 6ПТП — этамбутол (E) 0,8, левофлоксацин (Lfx) 0,75, циклосерин (Cs) 0,75, парааминосалициловую кислоту (PAS) 12,0, канамицин (Cm) 1,0, тиоуреидоминометилпиридиния перхлорат (перхлозон, Трр) 600 мг. Переносимость противотуберкулезных препаратов удовлетворительная, выраженных побочных реакций не отмечалось за весь период стационарного лечения.

В связи с наличием сопутствующей сердечной патологии после дообследования выполнена коронаровентрикулография (23.09.2016). Результаты исследования: левая коронарная артерия: кальциноз устья ствола. Стеноз устья — 30%. Передняя межжелудочковая ветвь: диффузно стенотически изменена после отхождения крупной диагональной ветви с максимальным стенозом — 60%. Протяженные стенотические изменения в дистальном сегменте — 60%. Огибающая ветвь: без гемодинамически значимых стенозов. Правая коронарная артерия: малого калибра. Окклюзия ретровентрикулярной ветви с ретроградным заполнением из бассейна ЛКА. Показания к эндоваскулярной реваскуляризации не установлены, рекомендована медикаментозная терапия, абсолютных противопоказаний к предполагаемым хирургическим вмешательствам со стороны сердечно-сосудистой системы не выявлено.

С целью продолжающегося диагностического поиска больному дважды выполнялась фибробронхоскопия с биопсией подозрительного участка нижнедолевого бронха левого легкого. При первом исследовании (11.08.2016) (рис. 1) данных за опухолевый процесс не было получено, и только при повторной бронхоскопии с биопсией (28.10.2016) были выявлены группы атипичных умеренно полиморфных клеток немелкоклеточного рака.

Через два месяца на фоне проводимой терапии в мокроте МБТ не обнаружены методом бактериоскопии, к сентябрю 2016 г., по данным МСКТ отмечалось уменьшение объема деструктивных изменений.

МСКТ ОГК (24.10.2016): отмечается уменьшение количества жидкости в левом гемитораксе. Частичная регрессия явлений бронхиолита в обоих легких. Уменьшается в объеме каверна в S<sub>3</sub> (S<sub>4-5</sub>) левого легкого. В нижней доле сохраняются явления лимфангиита, центральное образование в ее медиальном отделе. Слева в плевральной полости определяется жидкость полосой 9 мм. В полости перикарда накапливается жидкость (до 5 мм).

Заключение: КТ-картина частичного обратного течения фиброзно-кавернозного туберкулеза на фоне центрального рака в левом легком.

КТ-ангиопульмография (08.11.2016): центральное прикорневое образование слева, сужающее просвет нижнедолевого бронха до нитевидного, с распространением перибронхиального роста на бронхи язычковой группы и дистальный отдел левого главного бронха,  $B_{1-2}$ ,  $B_3$ . Субсегментарные бронхи  $B_9$ ,  $B_{10}$  не прослеживаются. Образование обрастиает нижнедолевую ветвь легочной артерии, сужая ее до нитевидной, подрастает к левому предсердию, с конической ампутацией левой нижнедолевой ветви в проксимальном отделе. Подозрение на прорастание к нисходящему отделу аорты, по переднелатеральной стенке на протяжении 2,0 см.

С целью N-стадирования выполнена УЗИ-ФБС (EBUS-TNBA, 14.11.2016): проведена визуализация нижних па-

тракеальных групп лимфоузлов, в бифуркационной зоне увеличение лимфоузлов до 20 мм. Из групп 7, 4L выполнена аспирационная биопсия. Заключение гистологического исследования: клетки воспалительного ряда, большое количество эозинофильных лейкоцитов, данных за опухоловый процесс в лимфатических узлах нет.

Выполнен шестиминутный тест ходьбы (6MWT): пройденная дистанция 334,5 м (должный показатель 490 м),  $SO_2$  98% до нагрузки, 88% после пройденной дистанции. Заключение: II функциональный класс.

ЭКГ (08.11.2016): синусовый ритм с ЧСС 69 уд./мин, горизонтальное положение электрической оси сердца с поворотом против часовой стрелки (левым желудочком кпереди), гипертрофия левого желудочка, диффузные изменения процессов реполяризации.

Эхокардиография (07.11.2016): аорта не расширена, уплотнена, камеры не расширены, сократимость не

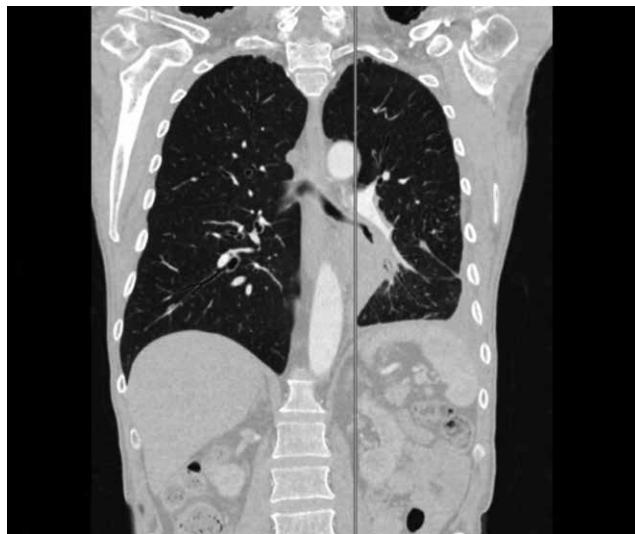
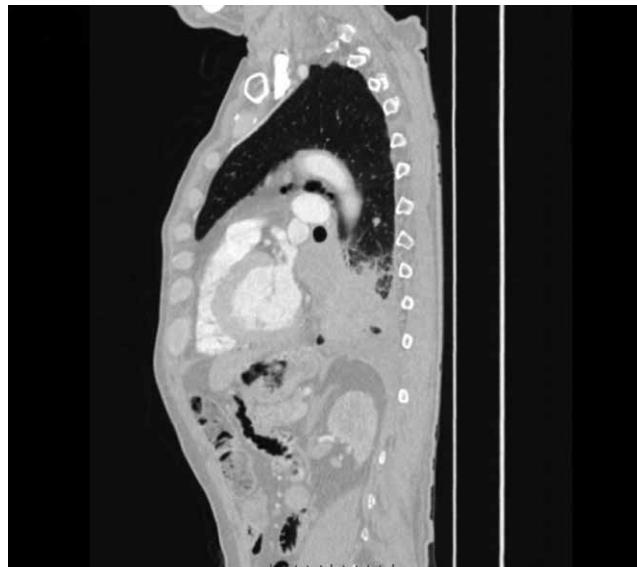
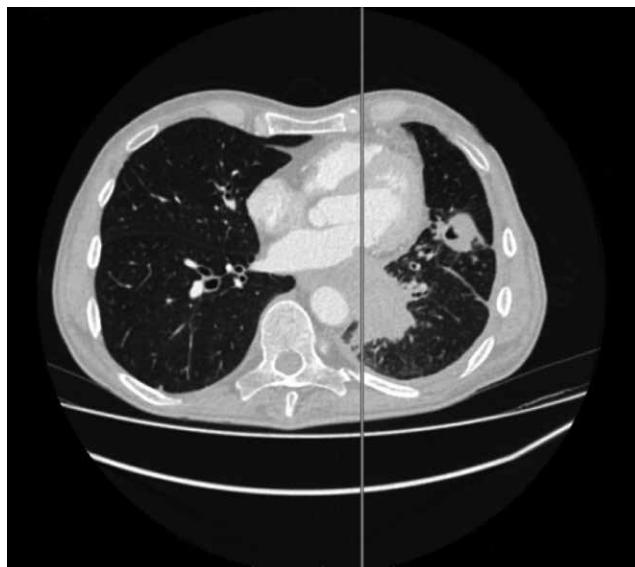


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием

нарушена, фракция выброса левого желудочка 65%, систолическое давление в легочной артерии 17 мм рт.ст.

Комплексное исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузационной способности легких, 08.11.2016): проходимость дыхательных путей в пределах нормы (ОФВ<sub>1</sub> 3,06 л, 93% должного, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 82,5%), умеренное повышение остаточного объема легких (135% данной величины), наличие значимого невентилируемого объема легких (1,04 л), умеренное снижение легочного газообмена, частично за счет гипогемоглобинемии (диффузационная способность легких 64,2% должного, с коррекцией по гемоглобину 97 г/л — 77,5% должного).

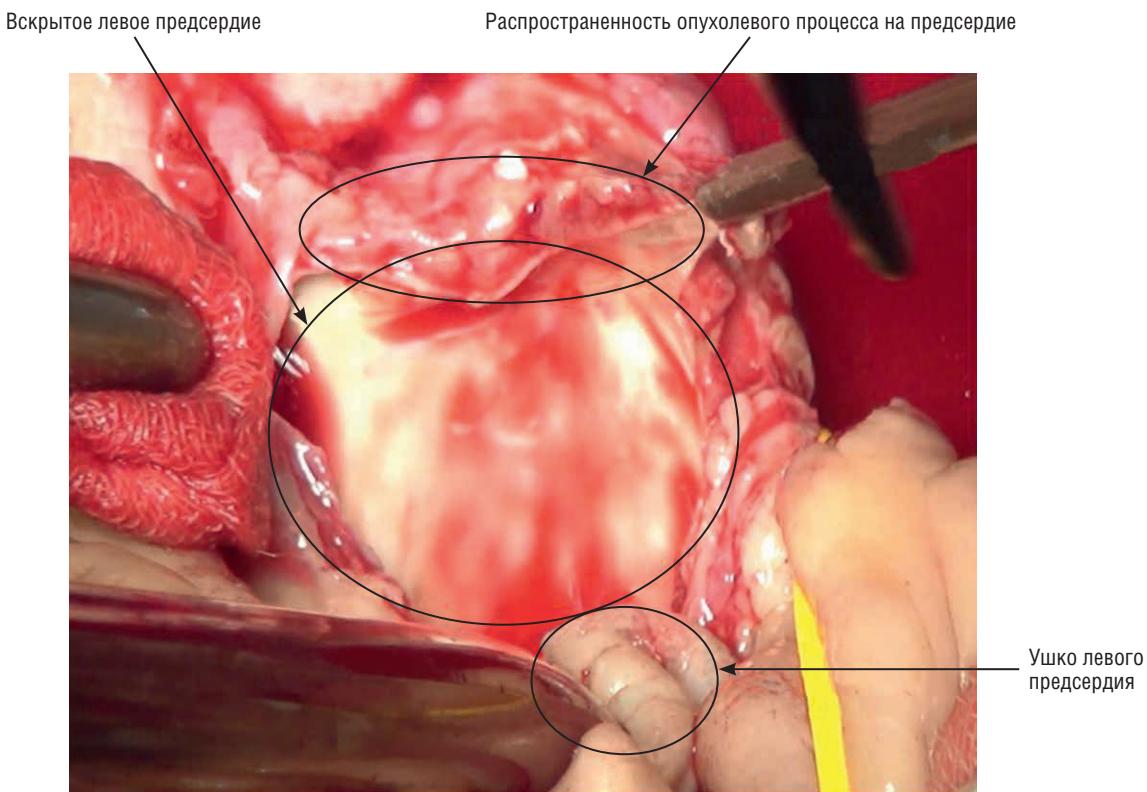
Фиброгастродуоденоскопия (07.11.2016): оперированый желудок по Бильрот-1, недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит, поверхностный гастрит.

Больной обсужден на хирургическом совете, и принято решение о выполнении оперативного вмешательства.

**Операция 05.12.2016 г.:** торакотомия слева. Плеврэктомия, декортикация левого легкого. Интраоперационно выявлено: свободная плевральная полость отсутствует в связи с тотальным заражением. Легкое выделено в экстраплевральном слое. В нижних отделах и над диафрагмой париетальная плевра резко утолщена до 1,0 см, местами плотно сращена с висцеральной, выполнена декортикация легкого, удален протяженный участок плевры с осумкованной жидкостью. При пальпаторной ревизии: в прикорневой зоне нижней доли опу-

холевый конгломерат, плотно спаянный с перикардом, нисходящим отделом аорты, множественные очаговые поражения легкого, имеющие разную степень плотности. В верхней доле пальпировалось плотноэластическое образование размерами 3×4 см — по рентгенологическим данным зона деструкции в окружении плотных очагов. Распространения опухоли на ствол левой легочной артерии, на проксимальную часть левого главного бронха, на экстраперикардиальную часть верхней легочной вены не выявлено. В области грудного отдела аорты — прорастание адвентициальной оболочки. После полного выделения легкого пальпаторно выяснилось, что опухоль распространялась на нижнюю легочную вену до интраперикардиальной части. Вскрыт перикард. Распространение опухолевого процесса до левого предсердия, с интрапредсердным распространением (рис. 2), занимающим более обширную часть, что требовало бы резекции предсердия. Принято решение о левосторонней пневмонэктомии с резекцией предсердия и адвентициальной оболочки аорты с предварительным подключением АИК.

С учетом травматичного выделения легкого, высокого риска внутриплеврального кровотечения на этапе работы АИК принято решение о завершении операции дренированием плевральной полости, выполнении второго этапа операции из sternotomyного доступа с бригадой кардиохирургов. Таким образом, ввиду распространенного опухолевого процесса и вовлечения в процесс предсердия показано выполнение расширенной,



**Рис. 2.** Интраоперационное фото: вскрытое предсердие, участок прорастания опухолевого процесса в стенку предсердия

комбинированной, левосторонней плевропневмонэктомии в условиях искусственного кровообращения из дополнительного стернотомного доступа. Время между операциями позволит достигнуть оптимального гемостаза — и биологического, и медикаментозного — после экстраплеврального выделения легкого, так как подключение АИК предполагает введение больших доз антикоагулянтов, что может вызвать внутриплевральное кровотечение [13].

**Операция 09.12.2016 г.:** выполнена стернотомия, подключен АИК, выполнена комбинированная, расширенная левосторонняя плевропневмонэктомия с резекцией левого предсердия.

Гистологическое исследование удаленного участка осумкованного плеврита от 05.12.2016 г.: фрагменты плевры с фиброзом, смешанно-клеточной воспалительной инфильтрацией, эпителиоидно-клеточными гранулемами с гигантскими многоядерными клетками Лангханса, участками казеозного некроза. При окраске по Цилю–Нильсену МБТ(+). Заключение: морфологическая картина туберкулезного воспаления плевры, МБТ(+).

Гистологическое исследование операционного материала от 09.12.2016 г.: участок предсердия — среди жировой ткани группы кардиомиоцитов с очаговой гипертрофией и дистрофическими изменениями; опухоль врастает в стенку прилежащей вены на всю толщину стенки; бронх (резекция) и перибронхиальный лимфатический узел — стенка бронха типичного строения, в лимфатическом узле гистиоцитоз синусов, полнокровие; опухоль (5,5 см) — среди фиброзной ткани мелкие пластины и псевдожелезистые структуры, образованные атипичными полиморфными клетками плоскоклеточного рака с эндо- и периневральным ростом. Туберкулезный инфильтрат, окруженный фиброзной и грануляционной тканью с распадом, по периферии компактные лимфонодули; при окраске по методу Циля–Нильсена типичных МБТ не выявлено. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак T4N0M0, G2; фиброзно-кавернозный туберкулез, степень активности специфического процесса 2–3, МБТ(+).

Окончательный послеоперационный диагноз:

- 1) центральный плоскоклеточный рак нижнедолевого бронха левого легкого T4N0M0, G2, IIIA стадия с прорастанием в нижнюю легочную вену, стенку перикарда, левого предсердия, адвентицию аорты;
- 2) фиброзно-кавернозный туберкулез левого легкого в фазе инфильтрации, МБТ(+), МЛУ (SH R Eth Z), A15.

Сопутствующий диагноз: атеросклероз с поражением коронарных артерий. Гипертоническая болезнь II степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Ишемическая болезнь сердца. Стеноз 60% передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Окклюзия задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии. Стенокардия напряжения II–III функционального класса. Язвенная болезнь желудка, ремиссия. Оперативное лечение от 1973 г. — резекция 2/3 желудка.

Хронический гепатит В, вне обострения. Начальная возрастная катаракта, ангиосклероз сетчатки.

## Результаты и их обсуждение

Таким образом, у больного имело место сочетание центрального рака легкого с активным туберкулезным процессом. Отмечались трудности на этапе диагностики: пациенту длительное время не был установлен диагноз, несмотря на достаточный спектр проводимых диагностических мероприятий. Выявленные визуальные эндобронхиальные изменения при фибробронхоскопии, подозрительные на наличие онкологического процесса, не были сразу подтверждены данными гистологического исследования. Такие макроскопические изменения могут соответствовать как туберкулезу бронха, так и перибронхиально-узловой форме рака легкого. Патоморфологические признаки рака легкого при ФБС биопсии подозрительного участка нижнедолевого бронха в данном случае обнаружены в материале, полученном только с четвертой попытки!

При МСКТ органов грудной клетки выявлены увеличенные лимфатические узлы, что требовало обязательного инвазивного стадирования, так как при сочетанной патологии лимфаденопатия средостения может иметь как онкологическую, так и туберкулезную этиологию. В ходе обследования данного пациента признаков опухолевого поражения лимфоузлов средостения не выявлено по результатам гистологического исследования биоптатов, полученных при EBUS-TBNA.

При рентгенологическом исследовании сложность представляли картина распространения опухолевого и туберкулезного процессов и оценка степени вовлечения в процесс смежных структур. В данном случае это были нисходящая часть аорты, нижняя легочная вена, левое предсердие. Только полное экстраплевральное выделение легкого и вскрытие полости перикарда с целью пальпаторной ревизии позволило адекватно оценить степень вовлечения в процесс соседних органов и структур.

Одномоментное выполнение левосторонней комбинированной пневмонэктомии с резекцией предсердия после травматичного тотального экстраплеврального выделения легкого с подключением АИК потребовало выполнения операции в два этапа для предотвращения массивной кровопотери и гематогенного распространения специфической инфекции.

## Заключение

Данный случай демонстрирует возможности радикального лечения сочетания местнораспростра-

ненного рака и деструктивного туберкулеза легкого с МЛУ МБТ. Сложности на этапах диагностики потребовали неоднократного проведения диагностических процедур. При правильном подходе на диагностическом и лечебном этапе этой категории больных может быть проведено успешное лечение в специализированном стационаре. Демонстрируемый случай подтверждает необходимость более внимательного наблюдения и тщательной диагностики у длительно болеющих больных туберкулезом, особенно в старшей возрастной группе, имеющих длительный стаж курения и сопутствующую патологию. Степень распространенности процесса требует привлечения специалистов разных сфер, в том числе и кардиохирургов.

Пациенты, которым предстоит перенести расширенное хирургическое вмешательство с резекцией

крупных сосудистых структур, должны быть подготовлены к таким операциям, даже если вмешательство проводится в два этапа. В данном случае принято решение о выполнении двухэтапного хирургического вмешательства в связи с наличием у больного туберкулезного плеврита и высоким риском гематогенного распространения инфекции. Двухэтапность хирургического вмешательства представлена как вынужденная мера, так как объем операции с тотальной плеврэктомией в сочетании с антикоагулянтной терапией при подключении АИК вызвал бы обильную кровопотерю, если бы не удалось достигнуть адекватного гемостаза.

В данном случае комбинированное лечение — операция в два этапа — явилось оптимальным методом выбора. Вмешательство выполнялось на фоне полноценной химиотерапии до и после операции.

## Список литературы

1. Богуш Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. М., 1979. 109 с. Bogush L.K. Hirurgicheskoe lechenie tuberkuleza legkih. Moscow, 1979. 109 s.
2. Мельник В.М. Внутриплевральное кровотечение после операций на бронхах, легком, плевре и грудной стенке // Грудная хирургия. 1983. № 5. С. 30–34. Mel'nik V.M. Vnutriplevral'noe krovotekhenie posle operacij na bronhah, legkom, plevre i grudnoj stenke // Grudnaya hirurgiya. 1983. N 5. S. 30–34.
3. ESMO Guidelines. <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours>.
4. Cicenas S., Vencavicius V. Lung cancer in patients with tuberculosis // World J. Surg. Oncol. 2007. Vol. 5. P. 22.
5. Lim E., Baldwin D., Beckles et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer // Thorax. 2010. Vol. 65, N 3. P. 1–27.
6. Vansteenkiste J., De Ruysscher D., Eberhardt W.E.E., Lim E. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of oncology. 2013. Vol. 24, Suppl 6. P. 89–98.
7. Бородулин Б.Е., Буйлина Е.Е., Бородулина Е.А., Менашева Л.Е. Сочетание рака и туберкулеза легких // Вопросы онкологии. 2006. № 52 (1). С. 105–106. Borodulin B.E., Bujlina E.E., Borodulina E.A., Menashova L.E. Sochetanie raka i tuberkuleza legkih // Voprosy onkologii. 2006. N 52 (1). S. 105–106.
8. Muralidaran A., Detterbeck F.C., Boffa D.J., Wang Z., Kim A.W. Long-term survival after lung resection for non-small cell lung cancer with circulatory bypass: A systematic review // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2011. Vol. 142, Issue 5. P. 1137–1142.
9. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB. World Health Organization, 2014. 23 p.
10. Исаев Д.С. Коагулопатические осложнения у больных с туберкулезом легких: дис. ... канд. мед. наук. М., 1981. 179 с. Isaev D.S. Koagulopaticheskie oslozhneniya u bol'nyh s tuberkulezom legkih: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1981. 179 s.
11. Лушникова А.В. Туберкулезный плеврит у лиц пожилого и старческого возраста в современных условиях: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 133 с. Lushnikova A.V. Tuberkuleznyj plevrit u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta v sovremenennyh usloviyah: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2010. 133 s. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19337015>.
12. Разнатовская Е.Н., Просветов Ю.В., Писаренко Т.Д. Актуальность проблемы сочетанного течения туберкулеза и рака легких // Запорожский медицинский журнал. 2011. Т. 13, № 2. С. 42–43. Raznatovskaya E.N., Prosvetov Yu.V., Pisarenko T.D. Aktual'nost' problemy sochetannogo techeniya tuberkuleza i raka legkih // Zaporozhskij medicinskij zhurnal. 2011. T. 13, N 2. S. 42–43.
13. Hammen I. Tuberculosis mimicking lung cancer // Respir. Med. Case Rep. 2015. Vol. 16. C. 45–47.

Поступила в редакцию 29.03.2018 г.

## Сведения об авторах:

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: glhirurgb2@mail.ru; декан медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru;

Аветисян Армен Оникович — кандидат медицинских наук, заведующий туберкулезным легочно-хирургическим (торакальным) отделением № 3 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: armen@spbniif.ru;

Чаусов Александр Владимирович — младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: Cheuzjr@mail.ru;

Чернохаева Ирина Владиславовна — заведующая отделением терапии туберкулеза легких № 1 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: chernokhaev@mail.ru;

Кирюхина Лариса Дмитриевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: kiruyhina\_larisa@mail.ru;

Шляховой Андрей Борисович — кандидат медицинских наук, хирург кардиохирургического отделения Городской многопрофильной больницы № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: b2@zdrav.spb.ru;

Васильев Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: dr.vasilyev@gmail.com;

Соколова Ольга Павловна — кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: opsokolova@gmail.com;

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; e-mail: spbniif\_a@mail.ru;

Кудряшов Григорий Геннадьевич — врач торакальный хирург легочно-хирургического отделения № 3 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: dr.kudriashov.gg@yandex.com;

Табанакова Ирина Андреевна — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, заведующая отделением эндоскопии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: tabbronch@mail.ru;

Скибарь Наталья Юрьевна — врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: n.skibar@mail.ru.



# Diaskintest®



**ТЕСТ,  
КОТОРОМУ  
ДОВЕРЯЮТ**

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

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

**ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН**

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

**ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН**

Специфичность теста составляет 90–100% ( $p<0,05$ ).  
Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

\* Статья «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

# ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ

Новый химический класс противотуберкулезных препаратов группы Тиосемикарбазонов



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

Перхлозон.рф

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД  
**ФАРМАСИНТЕЗ**

# Информация Консультативного телефонного центра 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 специ-

алистов 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



# Правила для авторов

## Общие положения

Журнал «Медицинский альянс» принимает статьи для публикации в разделы: «Физиатрия», «Пульмонология», «Хирургия и трансплантология», «Общественное здоровье и здравоохранение», «История медицины», «Стоматология».

Все статьи, поступающие в журнал для публикации, подвергаются рецензированию. Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции, и также на условиях конфиденциальности. Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора. В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование, в том числе статистическое и методологическое рецензирование. Рукописи, признанные не соответствующими тематике журнала или не соответствующими требованиям актуальности, отклоняются, о чем редакция оповещает авторов без детальных объяснений.

Редакция оставляет за собой право на сокращения и стилистическую правку текста без дополнительных согласований с авторами.

Плата за публикацию рукописей не взимается.

Статьи должны быть оформлены с учетом защиты прав больного на сохранение конфиденциальности («Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», 2004 г.). Больной имеет право на сохранение конфиденциальности, которое не должно нарушаться без его согласия. Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (письменные описания, фотографии, биографические данные), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие. Несущественные детали, помогающие установить личность больного, должны быть опущены, однако запрещается искажать или фальсифицировать данные для достижения анонимности.

Журнал принимает к публикации статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. В некоторых случаях журнал принимает дублирующие статьи, материалы которых во многом совпадают с уже опубликованными. В этих случаях авторы предоставляют

официальное письменное заявление о том, что статья публикуется повторно согласно решению автора или редактора и эта повторная публикация не нарушает международных и российских законов об авторских правах и этических норм, при этом статья содержит ссылку на первичную публикацию («Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», 2004 г.). Это требование не распространяется на статьи, представленные на научной конференции, но не опубликованные в полном объеме, а также на те, которые приняты к публикации в виде материалов научной конференции (обычно в форме тезисов).

## Направление материалов в редакцию

Статьи направляются в адрес редакции по электронной почте (e-mail): medalliance@inbox.ru или посредством использования специального поля электронной версии журнала <http://Journal.spbnif.ru>. Для отправки статей через интернет-версию журнала и проверки статуса отправленных статей автору необходимо зарегистрироваться и войти в систему под своей учетной записью, следуя инструкциям на сайте.

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа (отсканированная копия) с визой руководителя учреждения или руководителя, ответственного за научную деятельность учреждения, направляющего работу в редакцию журнала, скрепляясь печатью учреждения. Направление подписывается всеми авторами статьи.

В официальном направлении приводится полное название статьи и данные всех авторов. В нем должно быть указано, что статья не содержит сведений, запрещенных к публикации в открытой печати, не была ранее опубликована (или представлены ссылка на публикацию и заявление о повторной публикации) и не находится на рассмотрении для публикации в других изданиях, и дано согласие на передачу авторских прав на публикацию. При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. Все существенные конфликты интересов или их отсутствие должны быть также отражены в направлении.

## Правила оформления статей

Электронные версии статей должны быть представлены в формате Word (Microsoft Office 2007 или более поздняя версия) (шрифт Times New Roman).

Титульная страница должна содержать: название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, город и страну (если это не вытекает из названия учреждения). Если все авторы статьи работают в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно. Данные приводятся на русском и английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать по системе BSI (British Standard Institute (UK), для транслитерации удобно использовать сайт <http://www.translit.ru>.

На второй странице приводятся:

- 1) резюме на русском и английском языке (200–250 слов);
- 2) ключевые слова (от 3 до 10 слов) на русском и английском языке;
- 3) тематическая рубрика (код), код УДК.

На последней странице статьи должны содержаться сведения обо всех авторах с указанием фамилии, имени, отчества, научного звания и степени, должности и учреждения, электронного адреса. Указывается контактный автор для переписки с редакцией, приводятся его полный почтовый адрес, номер телефона, факс и e-mail.

В тексте статьи все сокращения (кроме общепринятых) расшифровываются при первом упоминании. Величины измерений должны указываться в соответствии с международной системой единиц СИ.

Объем оригинальных статей, как правило, не должен превышать 10–12 страниц, обзоров — 18 страниц, кратких сообщений — 6 страниц.

Рекомендуется придерживаться следующей рубрикации: *введение* (кратко освещаются актуальность вопроса со ссылками на наиболее важные публикации, а также цель и задачи исследования); *материалы и методы* (приводятся количественные и качественные характеристики исследованных материалов и/или больных с указанием или ссылками на проведенные методы исследования, включая методы статистической обработки данных); *результаты или результаты и обсуждение*, *обсуждение результатов; выводы*.

Все страницы должны быть пронумерованы. Таблицы и рисунки даются в тексте. В тексте статьи обязательно делается ссылка на таблицу в круглых скобках с указанием ее порядкового номера, например (табл. 1).

Применяемые лекарственные препараты и методы их введения должны быть утверждены в установленном порядке и разрешены для клинического использования. Лекарственные препараты, указанные в статьях (за исключением статей, имеющих рекламный характер), должны иметь международные непатентованные названия, и их дозировки должны быть тщательно выверены автором.

Публикации клинических исследований должны сопровождаться указанием, что работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией и (или) одобрена этическим комитетом направляющего статью учреждения или иного медицинского учреждения (указать какого). Проведение клинических исследований должно быть разрешено Минздравом РФ.

## **Список литературы**

Ссылки на литературные источники для всех типов статей оформляются одинаково. **Источники располагаются в порядке цитирования.** Все источники литературы нумеруются, а ссылки на них обозначаются в квадратных скобках в тексте статьи. Список литературы должен быть оформлен строго в соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка». За точность библиографических ссылок ответственность несет автор. **В списке литературы надо указывать фамилии и инициалы всех авторов статьи**, так как сокращение авторского коллектива до двух-трех фамилий влечет за собой потерю цитируемости у неназванных соавторов. В оригинальной статье рекомендуется использовать от 3 до 10 литературных источников (желательно — за последние 3–5 лет).

Единый список литературы должен быть представлен на русском языке и в транслитерации. Обязательная англоязычная версия каждой ссылки размещается в статье сразу за русскоязычной (исходной) ссылкой. Транслитерация подготавливается автором статьи из русскоязычных ссылок, транслитерированных в системе BSI [British Standard Institute (UK) & ISI — Institute for Scientific Information (USA)].

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать их doi (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие doi статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения doi нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо doi, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 г., зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный doi. Нежелательно ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

**Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются.**