

ISSN 2307-6348



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС

№ 4, 2017

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);
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); К. Ланге, профессор (Германия); Е.А. Лядов (Новоалтайск); О.В. Мироненко, д. м. н. (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. (Москва); Д.Ю. Рузанов, к. м. н., доц. (Гомель, Беларусь);
Е.Г. Соколович, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); А.А. Старшинова, д. м. н. (Санкт-Петербург); В.А. Стаканов, д. м. н. (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. Тюрина, д. м. н., проф. (Москва); В.А. Цинзерлинг, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Н.В. Эйсмонт, д. м. н. (Москва);
А.А. Яковлев, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

Редакционный совет:

В.А. Аксенова, д. м. н., проф. (Москва); Н.А. Беляков, д. м. н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург); И.А. Васильева, д. м. н., проф. (Москва);
О.М. Драпкина, д. м. н., проф., чл.-кор. РАН (Москва); А.М. Дыгай, д. м. н., проф., акад. РАН (Томск); Р. Залескис (Латвия);

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

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

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

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011

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

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

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

Редактор Т.В. Руксина

Корректор Н.П. Першакова

Дизайн и верстка Н.Г. Комова

Подписано в печать 29.11.2017. Формат 60×90 $\frac{1}{8}$. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 16.5. Тираж 3000 экз. № заказа 1712532

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

ISSN 2307-6348



НАЦІОНАЛЬНА
АССОЦІАЦІЯ
ФІЗІАТРОВ

MEDICAL ALLIANCE

N 4, 2017

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);
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 (Kaliningrad); C. Lange, PhD, MD, professor (Germany); E.A. Lyadov (Novoaltaysk); O.V. Mironenko, PhD, MD (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 (Moscow); D.U. Ruzanov, PhD, MD (Gomel, Belarus);
E.G. Sokolovich, PhD, MD, professor (St. Petersburg); A.A. Starshinova, PhD (St. Petersburg); V.A. Stahanov, PhD, MD (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);
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 Phthisiatrists. Director V.V.Loktionova

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

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

Editor T.V. Ruksina

Corrector N.P. Pershakova

Design and layout N.G. Komova

Signed print 29.11.2017. Format 60×90^{1/8}. Offset printing. Paper coated. Pr. list 16,5. 3000 copies. N 1712532
Journal published by OOO «Lesnik-Print». 192007, Saint-Petersburg, Ligovsky pr., 201/ A, 3H

Дорогие читатели, друзья, коллеги!

Редакция научно-практического журнала «Медицинский альянс» поздравляет вас с наступающим Новым 2018 годом и светлым праздником Рождества Христова.

Новый год — это всегда новые надежды, новые планы и уверенность в том, что завтрашний день будет лучше.

Уходящий год был для нас плодотворным. Мы стараемся предоставлять нашим читателям самую актуальную информацию о результатах применения лучших практик в диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний, проведении клинических испытаний и фундаментальных исследований в медицине; анализа заболеваемости, смертности, нетрудоспособности для помощи в принятии организационных решений. Журнал является платформой для проведения профессиональных дискуссий по актуальным вопросам медицины с привлечением к обсуждению широкого круга специалистов.

С гордостью сообщаем, что решением Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации журнал «Медицинский альянс» включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, доктора наук.

Руководствуясь Распоряжением Правительства РФ от 30 декабря 2012 г. № 2620-р «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности образования и науки», мы поставили перед собой достаточно амбициозные задачи по вхождению «Медицинского альянса» в перечень журналов, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science, что, безусловно, будет способствовать повышению уровня публикуемых научных статей.

В 2018 году мы планируем не только расширить уже существующие рубрики и разделы журнала, но и представить вам новые проекты.

Друзья, новогодние праздники обычно связывают с надеждами на перемены к лучшему. Пусть все удачные начинания 2017 года найдут свое продолжение в году 2018-м, а Новый год подарит вам и вашим близким благополучие, исполнит ваши заветные мечты и даст силы идти вперед, к новым целям и свершениям!

Мы рады, что вы были с нами в 2017 году, и надеемся, что останетесь нашими читателями и в наступающем году!

Желаем вам полностью реализовать себя и не переставать чувствовать себя счастливыми в наше время стремительных перемен!

Искренне желаем вам счастья и здоровья в Новом 2018 году, исполнения всех планов и добрых начинаний, стабильности и семейного благополучия!

Редакция журнала «Медицинский альянс»

Содержание

6 А.Л. Чужов, Б.М. Ариэль, М.С. Сердобинцев

Жизнь, отданная науке. Памяти профессора Эдуарда Николаевича Беллендира (1926–2010)

Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины

15 Н.В. Багишева, А.В. Мордык, Д.И. Мордык

Оценка влияния курения на развитие и течение специфического процесса в легких (обзор литературы)

Фтизиатрия

23 М.В. Павлова, Е.С. Ершова, Т.И. Виноградова,

Н.В. Сапожникова, Н.В. Заболотных, А.Н. Гришко

Современные тенденции в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза

30 В.Б. Галкин, С.А. Стерликов, Р.С. Яруллина, Е.А. Юхнова,

А.К. Свичарская, О.А. Подгайная, Н.Д. Пирогова,

Н.И. Панкова, О.А. Овчинникова, О.В. Овсянкина,

П.А. Милютина, И.В. Кустова, Ю.С. Кононенко,

О.Г. Зырянова, А.Е. Зеленина

Эффективность курсов химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

44 О.Н. Пулькина, Д.В. Куклин, А.А. Вишневский,

И.Г. Роднова

Алгоритмы периоперационного лечения боли у больных туберкулезным спондилитом

51 Е.Н. Беляева, И.В. Чернохаева, Н.В. Сапожникова,

М.М. Назаренко, А.А. Старшинова, П.К. Яблонский

Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

57 Ф.М. Гусейнова, Д.А. Ниури, Т.И. Виноградова,

Т.В. Кольцова, А.М. Гзгзян, Л.Х. Джемлиханова,

П.К. Яблонский

Особенности нарушения репродуктивной функции женщин, больных генитальным туберкулезом

67 М.А. Стукова, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных,

А.-П.С. Шурыгина, М.В. Сергеева, М.Л. Витовская,

М.З. Догонадзе, Ж.В. Бузецкая

Бивалентная композиция рекомбинантных штаммов вируса гриппа, экспрессирующих белки различных фаз жизненного цикла *Mycobacterium tuberculosis*, для профилактики туберкулеза легких

75 А.О. Гюсан, Л.И. Арчакова, Б.Б. Ураскулова

Дифференциальная диагностика заболеваний гортани при туберкулезе легких

Пульмонология

80 О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Д.Б. Склярова, В.А. Волчков,

А.Ю. Гичкин, Е.В. Волчкова

Влияние длительной кислородотерапии на системное воспаление, функцию диафрагмы и легочно-сердечную гемодинамику у больных хронической обструктивной болезнью легких

88 О.В. Лаврова, М.А. Петрова

Первые результаты анализа распространенности аллергических заболеваний у женщин детородного возраста в г. Санкт-Петербурге

Хирургия, трансплантомология, рентгенология

92 И.С. Афанасьева, В.Е. Савелло, Т.А. Шумакова,

Ю.В. Беляков

Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника в отделении экстренной медицинской помощи

103 П.К. Яблонский, И.В. Васильев, Л.Д. Кирюхина,

А.О. Аветисян, О.С. Володич, П.В. Гаврилов,

В.Ю. Журавлев, Г.Г. Кудряшов, В.Ф. Ли, Т.А. Новицкая,

И.Б. Савин, И.С. Серезвин, Е.Г. Соколович, О.П. Соколова,

В.В. Сысоева, И.А. Табанакова

Непосредственные результаты пневмонэктомий у больных с односторонней локализацией деструктивного туберкулеза легких. Результаты проспективного нерандомизированного исследования

Стоматология

112 Ю.В. Степанова, М.С. Цыплакова, А.С. Усольцева

Первичная ринопластика при лечении детей с врожденными расщелинами верхней губы

Краткие сообщения

119 И.Е. Григорьев, О.А. Суховская

О нормах потребления основных пищевых веществ

Юбилеи

123 Борис Михайлович Ариэль. К 80-летию со дня рождения

125 Борис Израилевич Вишневский. К 85-летию со дня рождения

Сообщения

128 Информация учебного отдела Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии

130 Информация консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака

131 Правила для авторов

Content

6 A. Chuzhov, B. Ariel', M. Serdobintsev

Life entirely devoted to science. In memory of Professor Edward N. Bellendir (1926–2010)

Public health and healthcare, history of medicine

15 N. Bagisheva, A. Mordyk, D. Mordyk

Assessment of the impact of smoking on development and current specific process in the lungs

Phthisiatry

23 M. Pavlova, E. Ershova, T. Vinogradova, N. Sapozhnikova, N. Zabolotnykh, A. Grishko

Modern trends in treatment of drug-resistant tuberculosis

30 V. Galkin, S. Sterlikov, R. Jarullina, E. Juhnova, A. Svircharskaja, O. Podgajnaja, N. Pirogova, N. Pankova, O. Ovchinnikova, O. Ovsjankina, P. Miljutina, I. Kustova, Ju. Kononenko, O. Zyrjanova, A. Zelenina

Treatment outcomes in patients with tuberculosis, combined with HIV-infection

44 O. Pulkina, D. Kuklin, A. Vishnevskiy, I. Rodnova

Algorithms treatment of perioperative pain by patients with spondilitis of tuberculosis

51 E. Belyaeva, I. Chernokhaeva, N. Sapozhnikova, M. Nazarenko, A. Starshinova, P. Yablonskiy

Factors predisposing to the development of extensive drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

57 F. Guseinova, D. Niaury, T. Vinogradova, T. Koltsova, A. Gzgzyan, L. Dzhemlihanova, P. Yablonskiy

The characteristics of disorders of reproductive function in women with genital tuberculosis

67 M. Stukova, T. Vinogradova, N. Zabolotnykh, M. Sergeeva, A.-P. Shurygina, M. Vitovskaya, M. Dogonadze, Zh. Buzitskaya

Bivalent composition of recombinant influenza viruses expressing proteins of various phases of *Mycobacterium tuberculosis* life cycle for prevention of lung tuberculosis

75 A. Gyusan, L. Archakova, B. Uraskulova

Differential diagnostics of diseases of a larynx at a pulmonary tuberculosis

Pulmonology

80 O. Titova, N. Kuzubova, D. Sklyarova, V. Volchkov, A. Gichkin, E. Volchkova

The influence of long-term oxygen treatment on systemic inflammation, the function of the diaphragm and hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease

88 O. Lavrova, M. Petrova

The first results of the analysis of the prevalence of allergic diseases in women of childbearing age in St. Petersburg

Surgery, transplantology, roentgenology

92 I. Afanaseva, V. Savello, T. Shumakova, Yu. Belyakov

The computer and magnetic resonance tomography in the diagnosis of inflammatory diseases of the spine in the emergency room

103 P. Yablonskiy, I. Vasilev, L. Kirjuhina, A. Avetisjan, O. Volodich, P. Gavrilov, V. Zhuravlev, G. Kudrashov, V. Li, T. Novickaja, I. Savin, I. Serezvin, E. Sokolovich, O. Sokolova, V. Sysoeva, I. Tabanakova

Immediate results of pneumonectomies in patients with unilateral localization of destructive pulmonary tuberculosis. Results of the prospective, non-randomized study

Stomatology

112 Yu. Stepanova, M. Cyplakova, A. Usol'ceva

Primary rhinoplasty in the treatment of children with congenital clefts of the upper lip

Short message

119 I. Grigor'ev, O. Suhovskaya

About norms of consumption of the main feedstuffs

Anniversaries

123 Boris Mikhaylovich Ariel. To the 80th anniversary

125 Boris Izrailevich Vishnevsky. To the 85th anniversary

Messages

128 Information of educational department St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

130 Information of the advisory telephone center help in refusal of tobacco consumption

131 Rules for authors

Жизнь, отданная науке. Памяти профессора Эдуарда Николаевича Беллендира (1926–2010)

А.Л. Чужов¹, Б.М. Ариэль², М.С. Сердобинцев²

¹ Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3,
Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Life entirely devoted to science. In memory of professor Edward N. Bellendir (1926–2010)

A. Chuzhov¹, B. Ariel², M. Serdobintsev²

¹ TB dispensaries № 3 Petrogradsky and Primorsky districts, St. Petersburg

² St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

В статье излагаются научная методология и система представлений Эдуарда Николаевича Беллендира (1926–2010) о патогенезе внелегочного туберкулеза, сложившиеся на протяжении полувекового изучения его различных локализаций и клинических форм.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, патогенез, Эдуард Николаевич Беллендир

Summary

The article presents the scientific methodology and the system of concepts Edward N. Bellendir (1926–2010) on the pathogenesis of extrapulmonary tuberculosis that has developed over half a century of study of its various localizations and clinical forms.

Keywords: extrapulmonary tuberculosis, pathogenesis, Eduard Nikolaevich Bellendir

Время оценит лучше нашего — и наши убеждения, и наши действия,
и если мы верно служили идее, которая вела нас к истине,
то и поток времени не унесет ее вместе с нами.

Н.И. Пирогов

Среди отечественных ученых, посвятивших свою жизнь исследованию фундаментальных проблем туберкулеза, Э.Н. Беллендир¹ занимает достойное место. Этому ученому нет равных в понимании сущности внелегочного туберкулеза, его этиологии и патогенеза как отраслей знания, которые имеют огромное научно-практическое значение. Как личность

универсальная, Э.Н. Беллендир является замечательным представителем славной Санкт-Петербургской научной школы, на трудах которой успешно воспитывается не одно поколение молодых специалистов. Его ученики в настоящее время работают в противотуберкулезных учреждениях как Санкт-Петербурга, так и всей России. К их числу принадлежит и Межрайон-

¹ Эдуард Николаевич Беллендир (1926–2010) — ведущий специалист по внелегочному туберкулезу в СССР и России, доктор медицинских наук (1969), профессор (1971), лауреат Государственной премии Российской Федерации (1993), был избран председателем Координационного совета по внелегочному туберкулезу в РСФСР (1990), член проблемных комиссий по РСФСР и странам СНГ.

ный Петроградско-Приморский ПТД № 3 (главный врач — В.В. Козлов).

Без малейшего преувеличения скажем, что Э.Н. Беллендир — своего рода рыцарь без страха и упрека; иными словами, исключительно чистый, светлый и принципиальный человек и ученый, беззаветно преданный науке. Эта преданность не знала предела. В ней он обрел ту «радость духа», которой восхищался Шекспир: «The soul's joy is doing» («Радость духа — в деятельности»)¹, а потому и любой аспект человеческих отношений представлялся ему второстепенным в сравнении с решением научных задач.

С момента поступления в аспирантуру при Ленинградском институте хирургического туберкулеза (ЛИХТе)² в 1958 г. вся трудовая деятельность Э.Н. Беллендира была связана с этим учреждением. За время работы в СПб НИИФ им опубликовано 215 научных работ, он явился автором 25 изобретений, за способ костной пластики был награжден серебряной медалью ВДНХ СССР, внес 30 рационализаторских предложений, два из которых признаны отраслевыми по Министерству здравоохранения СССР. Под его руководством подготовлены 28 кандидатских и четыре докторские диссертации.

В течение 15 лет Э.Н. Беллендир был одним из ближайших учеников и сотрудников основоположника хирургии костно-суставного туберкулеза, академика АМН СССР П.Г. Корнева (рис. 2, а). Идеи учителя, включая патогенетическую направленность борьбы с туберкулезом и примат хирургического лечения костно-суставного туберкулеза, Э.Н. Беллендир отстаивал и развивал все последующие годы [1, 2]. Верность этим идеям и своему учителю он пронес через всю свою жизнь (рис. 2, б).



Рис. 1. Эдуард Николаевич Беллендир, 1966 г.

Так, уже в своей кандидатской диссертации «Васкуляризация кости в процессе регенерации при туберкулезе коленного сустава в эксперименте» (1962) Э.Н. Беллендир начал разработку оригинальной модификации экспериментальной модели туберкулезного остеита дистального эпифиза бедра. С апреля 1964 г. в организованной и возглавленной им лаборатории экспериментальной патологии и хирургии внелегочного туберкулеза ЛИХТа он целенаправленно разрабатывал методы моно-, би- и поликомпонентной пластики в костно-суставной хирургии. Этот подход базировался на двух основных принципах:

- 1) кость как орган есть поликомпонентная система, состоящая из ряда совершенно разных по биологическим свойствам тканей, которые должны оцениваться и пересаживаться



а

Рис. 2. Э.Н. Беллендир и П.Г. Корнев, 1965 г. (а); Э.Н. Беллендир у портрета П.Г. Корнева, 2006 г. (б)



б

¹ Шекспир У. «Троил и Крессида», акт I, сцена III.

² В 1983 г. ЛИХТ был преобразован в Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии.

дифференцированно и целенаправленно, исходя из задач данного оперативного вмешательства и состояния воспринимающего ложа;

2) отдельные тканевые компоненты костного органа используются либо изолированно, либо в комбинации друг с другом, причем каждый из них получают, готовят и применяют адекватными способами в соответствии с его биологическими свойствами и пластическими возможностями.

В 1969 г. Эдуард Николаевич Беллendir защитил докторскую диссертацию «Особенности восстановительных процессов при пластическом замещении костных полостей после удаления туберкулезных очагов в эксперименте» [3]. Это исследование положило начало циклу работ по реконструктивно-восстановительной хирургии воспалительных заболеваний (туберкулеза и остеомиелита) позвоночника, за которые в составе группы хирургов-клиницистов СПб НИИФ в 1993 г. Э.Н. Беллendir был удостоен Государственной премии Российской Федерации¹.

Имея как разностороннюю клиническую подготовку по внелегочному туберкулезу всех основных локализаций, так и богатейший опыт хирурга, Э.Н. Беллendir планировал свои научные разработки в соответствии с актуальными запросами клинической практики, нередко черпая идеи в неформальном общении с практикующими врачами. Уже на этих начальных этапах работы по моделированию различных форм внелегочного туберкулеза он проникся мыслью, что прямой перенос данных эксперимента на клиническую практику контрпродуктивен.

В 1960 г. вышла в свет книга «Воспроизведение болезней человека в эксперименте», с авторами которой, Д.С. Саркисовым и П.И. Ремезовым, учениками известного патологоанатома С.С. Вайля, Э.Н. Беллendir не мог не найти общего языка.

Как и они, он исходил из того, что возможность воспроизведения у животных того или иного заболевания человека может оказаться существенную помочь в разработке мероприятий по борьбе с этим страданием. Так называемые экспериментальные модели заболеваний человека широко используются для выяснения различных факторов внешней и внутренней среды в возникновении и развитии патологических процессов, давая возможность подробно изучить их патогенез и изыскать средства для активного терапевтического вмешательства.

Со времен И.И. Мечникова накопился огромный опыт создания всевозможных методов моделирования у животных болезней человека. Одной из трудностей является установление принципа отбора и систе-

матизации разных методов. При этом оптимальными считали лишь те из них, которые давали репрезентативные результаты, наиболее близкие соответствующему заболеванию человека.

В патогенетическом отношении трудности создания таких моделей определяются не только биологическими различиями человека и животных. Воспроизведя какое-либо заболевание, экспериментатор не обладает полным представлением о патогенезе данного заболевания у человека, поэтому приходится применять несколько методов получения в эксперименте модели одной и той же болезни, отражающих различные представления о ее патогенезе.

Принципиально важным оказался выбор лабораторного животного, на котором могла бы быть получена не только этиологическая модель туберкулеза, но и, главным образом, его патогенетическая модель. И только при соблюдении этого основного условия с учетом видовых особенностей реакции тканей на внедрение микобактерий туберкулеза мог быть применен метод экспериментально-клинических параллелей.

Именно такой путь Э.Н. Беллendir считал единственным ведущим к успеху, тогда как все прочие — уводящими в сторону и потому контрпродуктивными. Продвижение по этому пути было немыслимым без непосредственного участия представителей различных клинических специальностей, таких как остеология, хирургия, урология, гинекология, офтальмология, дерматология.

Э.Н. Беллendir полагал, что туберкулез представляет собой общее заболевание, поражающее весь организм, то есть изначально полиорганное моноэтиологическое инфекционное заболевание с многогранным патогенезом. Иными словами, целесообразность выделения синдромов внелегочных поражений при туберкулезе обусловлена патогенетическими особенностями местных проявлений общего туберкулезного заболевания целостного организма [4].

В отношении основных локализаций внелегочного туберкулеза (за исключением лимфатических узлов) было установлено, что для их патогенеза характерны:

- гематогенный путь инфицирования;
- единый способ инвазии, связанный с микропиркуляцией;
- ведущая роль первоначальных очаговых поражений;
- наличие латентного периода в развитии заболевания;
- прямая зависимость клинико-анатомических проявлений внелегочного туберкулеза от иммунного статуса организма.

¹ Помимо Э.Н. Беллendir в эту группу вошли А.Е. Гарбуз, К.Н. Коваленко, А.Ф. Ракитянская и С.А. Тиходеев.

В результате обширных экспериментальных исследований на более чем 5000 подопытных животных и сотен клинических наблюдений за больными год за годом шло накопление данных о патогенезе основных форм внелегочного туберкулеза и разрабатывались оригинальные методики микроциркуляторных исследований. В результате у Э.Н. Беллендира сложилась система представлений о патогенезе внелегочного туберкулеза, в оформленном виде представленная в разработанной им схеме (рис. 3).

При всем многообразии механизмов развития повреждений на различных уровнях: органном, тканевом и клеточном — удалось выделить два основных, которые в одних случаях действовали совместно, а в других — тот или иной преобладал. Этими двумя механизмами оказались развитие гранулематозного воспаления и гиперергическая реакция ткани ввиду хронической сенсибилизации.

Дуализмом патогенеза удалось объяснить вариабельность морфологической картины при различных формах поражений определенной ткани или органа. Данную ситуацию Эдуард Николаевич образно называл «двуликим Янусом». На примере туберкулезно-аллергического синовита он предложил оригинальную

концепцию патогенеза туберкулезно-аллергических форм внелегочного туберкулеза, раскрыв их сущность и показав, насколько она глубока и многогранна [5, 6]. Продолжение работ по изучению этих форм туберкулеза привлекло внимание к так называемым «ревматическим маскам туберкулеза», а также к изучению туберкулеза лимфатической системы и кожи.

Известно, что наряду с прогрессированием туберкулезного процесса и последовательным развитием заболевания, начиная от первичного очагового поражения до тотального разрушения органа туберкулезом, закономерно развиваются и неспецифические, в том числе «параспецифические» (по А.И. Струкову) патологические изменения. К ним относится иммунное воспаление в сенсибилизированном к туберкулезным антигенам организме, в основе которого чаще всего лежат туберкулезно-аллергические васкулиты.

Отличаясь завидной широтой кругозора, не в пример иным вполне ординарным ученым, Э.Н. Беллендир убедительно показал, что наряду с иммунным воспалением следует учитывать ряд прочих, не менее важных факторов. Так, неспецифическое воспаление может быть обусловлено токсическим воздействием содержимого туберкулезного очага и продуктов

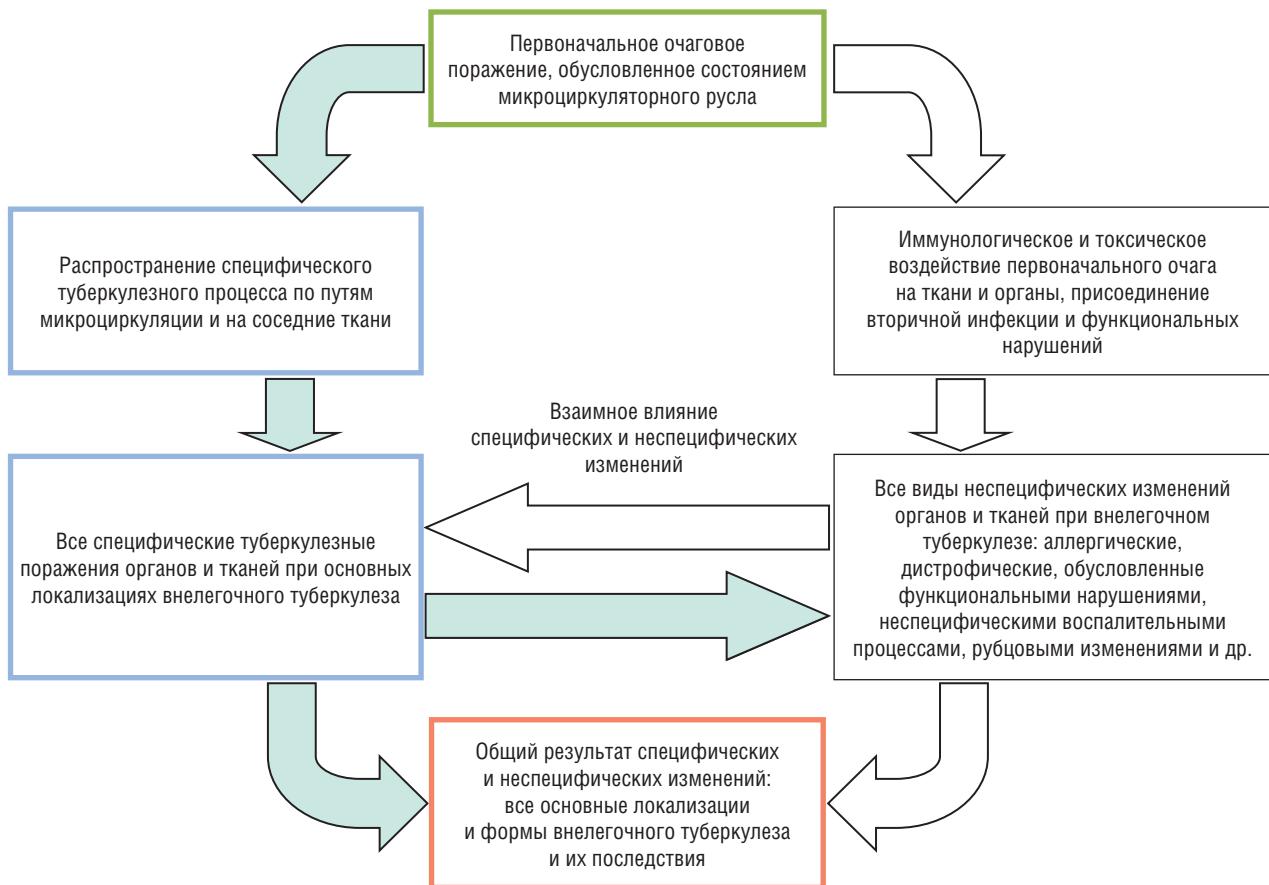


Рис. 3. Патогенез внелегочного туберкулеза по Э.Н. Беллендиру

жизнедеятельности микобактерий на близлежащие ткани. Кроме того, большое значение имеют нейротрофическое влияние очага (например, мышечная атрофия и остеопороз при костно-суставном туберкулезе) и связанные с этим микроциркуляторные расстройства.

В ряде случаев важную роль играет присоединение вторичной инфекции. Оно ярко проявляется, например, при свищевых формах костно-суставного туберкулеза и лимфадените, а также при неспецифических метатуберкулезных нефропатиях и пиелонефрите, приводящих к хронической почечной недостаточности. Избыточный фиброз, рубцовые процессы, нарушающие функцию органа (почек, маточных труб и др.), также осложняют течение заболевания, нередко вызывая гибель органа, даже при успешном лечении самого специфического туберкулезного процесса вплоть до его ликвидации.

Взаимное влияние специфических и неспецифических факторов, нередко в одном и том же органе, определяет исключительную сложность внелегочного туберкулеза и связанные с этим диагностические и лечебные проблемы, возникающие перед лечащим врачом.

В то же время в каждом случае внелегочного туберкулеза отдельные звенья патогенетической цепи могут быть выражены в различной степени или отсутствовать вовсе. Например, существуют туберкулезно-аллергические формы внелегочного туберкулеза (поражения глаз, синовиальной оболочки, кожи и др.), при которых собственно туберкулезные очаги, находясь в неактивном состоянии, играют лишь роль источников специфической сенсибилизации организма. С другой стороны, встречаются такие туберкулезные поражения органов, когда быстрое прогрессирование специфического воспаления приводит к полному их разрушению при минимальном развитии «параспецифического» аллергического воспаления и других неспецифических осложнений.

При этом во всех случаях клинически манифестирующего внелегочного туберкулеза ведущую роль играет первоначальное очаговое поражение, устранение которого наиболее надежно достигается посредством хирургического вмешательства, прерывающего патогенетическую цепь и предупреждающего развитие описанных патологических механизмов.

Еще одной причиной патогенетического многообразия внелегочного туберкулеза являются местные анатомо-функциональные особенности различных органов, их частей и отдельных тканей. Ведущую роль при этом играют строение сосудистой системы и особенности сосудисто-тканевых взаимоотношений. Здесь воззрения Э.Н. Беллендира перекликаются с одной из важнейших установок великого экспериментатора Клода Бернара, изложенной в монографии

«Введение к изучению опытной медицины» следующим образом: «Так как наука устанавливается только путем сравнения, то познание патологического, или ненормального, состояния не может быть получено без познания нормального состояния».

Э.Н. Беллендир, его ученики и последователи доказали, что для формирования первоначального очагового поражения органа необходимо наличие не только вирулентных микобактерий в кровеносном русле и соответствующего иммунного статуса организма, но и особых условий микроциркуляции, таких как:

- 1) обширность микроциркуляторного бассейна;
- 2) замедленный кровоток;
- 3) интимный контакт кровеносного русла с тканями (полузамкнутый характер системы микроциркуляции, наличие пор, фенестр и брешей в стенках микрососудов). Это способствует выходу МБТ из кровеносного русла в ткани.

Поскольку эти условия имеются *toto coelo* (в целом) только в немногочисленных, четко ограниченных анатомических зонах, каждой локализации внелегочного туберкулеза свойственно свое, строго определенное место расположения первоначальных туберкулезных поражений, а именно: в костях и суставах — миелоидный костный мозг, в почках — кортикальный слой почечной паренхимы, перигломеруллярная зона, в мужских половых органах — область лозовидного венозного сплетения придатка яичка (*s. plexus ramipliformis*), в женских половых органах — фимбриально-ампулярные отделы маточных труб, в глазах —uveальный тракт, область хориоидеи (хориокапиллярный слой), в коже — папиллярный субэпидермальный слой.

Также были изучены процессы дальнейшего развития поражений под влиянием общих и местных факторов, прежде всего иммунных, когда происходит реактивация туберкулезного процесса с последующим распространением, в том числе по путям микроциркуляции.

Отдельное место в работах Э.Н. Беллендира занимает туберкулез лимфатических узлов [7, 8]. Они поражаются, как правило, лимфогенно при первичном туберкулезе и определяют группу регионарных туберкулезных лимфаденитов в соответствии с законом локализации Корнета. В то же время возможно и гематогенное поражение туберкулезом лимфатических узлов, чаще всего при полиорганных формах. Лимфогенный механизм распространения инфекции играет ведущую роль в патогенезе не только туберкулеза периферических лимфатических узлов, относимого к внелегочному туберкулезу, но и в развитии абдоминального туберкулеза, в том числе мезаденита и его тяжелейшей формы — *tuberculosis mesenterica*.

На основе изучения сосудистого аспекта патогенеза и общих закономерностей возникновения и разви-

тия основных локализаций внелегочных поражений при туберкулезе в 1986 г. Э.Н. Беллендир предложил оригинальную эволюционную патогенетическую классификацию внелегочного туберкулеза, выделив четыре этапа его патогенеза [5].

1-й этап — формирование первичного очага туберкулезного воспаления в пораженном органе.

2-й этап — начальное распространение туберкулезного процесса из первичного очага на другие отделы пораженного органа.

3-й этап — разгар клинических проявлений пораженного органа.

4-й этап — резко выраженное субтотальное или тотальное распространение процесса в пораженном органе.

Новые аспекты патогенеза органического туберкулеза и особенностей его клинического проявления нашло достойное место во фтизиатрии. На их основе удалось прогнозировать тенденции развития эпидемиологического процесса как в целом, так и в том, что касается внелегочных поражений. Одним из первых в отечественной литературе, еще в 80-х годах прошлого века, Э.Н. Беллендир предупреждал о турбулентном внедрении в эпидемиологию туберкулеза такого опасного фактора, как ВИЧ-инфекция.

Трудно переоценить вклад Э.Н. Беллендира в развитие хирургии костно-суставного и других локализаций внелегочного туберкулеза. Доказавший свою стойкую приверженность необходимости включения хирургических методов в комплексное лечение больных туберкулезом на всех этапах развития этого процесса, Эдуард Николаевич создал уникальную школу экспериментального моделирования и обоснования основных оперативных вмешательств при туберкулезе. Моделирование патогенеза различных видов синовита представлено в диссертациях И.С. Сулейманова (1965), К.Н. Коваленко (1969), В.И. Горяшиной (1990). Комплексная оценка роли изменений синовиальной оболочки и ее васкуляризации в патогенезе деформирующего артроза при костно-суставном туберкулезе представлена в диссертации Г.Д. Наконечного (1968). Моделированию туберкулезного коксита и омартиита посвящена диссертация Т.И. Молдавер (1971) и С.И. Мазуренко (2005). Проблемы костной и хрящевой трансплантации изучались в диссертационных исследованиях: Н.А. Советовой «Костная ато- и гомопластика при задней фиксации позвоночника в эксперименте» (1967), Н.К. Нестеровой «Трансплантаты суставного хряща в эксперименте» (1969), Б.С. Турсунова «Влияние оперативных вмешательств и туберкулезного процесса в телах позвонков на рост и формирование позвоночника» (1969), И.У. Салмагамбетова «Значение костного вещества и мягких тканей спонгиозных гомотрансплантатов при хирургиче-

ском лечении в эксперименте» (1970), Т.А. Лукашевич «Корпородез позвоночника в эксперименте» (1970), И.Н. Плодника «Сравнительная характеристика свободной и несвободной костной пластики при хирургическом лечении костно-суставного туберкулеза в эксперименте» (1972), С.К. Бояркиной «Остеогенез и костная пластика в условиях туберкулезной и неспецифической смешанной инфекции в эксперименте» (1981), В.В. Тропина «Трансплантаты надкостницы в хирургии туберкулеза позвоночника» (1986) [9], И.У. Салмагамбетова в докторской диссертации «Моно- и поликомпонентная аллопластика в восстановительной хирургии костно-суставного туберкулеза» (1989) [10, 11], А.А. Иванова «Иммобилизация позвоночника быстротвердеющей пластмассой при костно-пластиических операциях у больных туберкулезным спондилитом» (1989), Л.А. Дорофеева «Роль костного мозга в компонентной пластике и его применение при переднем спондилодезе» (1996), в экспериментальном фрагменте докторской диссертации И.Г. Маракуши «Очаговая костно-хрящевая гомопластика в восстановительной хирургии туберкулеза тазобедренного сустава» (1974), И.Ю. Малenkova (2000), М.С. Сердобинцева в докторской диссертации «Эффективность восстановительной хирургии туберкулеза тазобедренного и коленного суставов и ее повышение с помощью методов реваскуляризации кости и перихондриопластики» (2003). В 2003 г. под руководством Беллендира была разработана универсальная и экономичная методика быстрой оценки биосовместимости новых пластических материалов в условиях эксперимента на лабораторных животных [12].

Под руководством Э.Н. Беллендира были созданы новые модели и проведены экспериментальные исследования: в области туберкулеза глаз — И.Н. Песчанская (1977), В.М. Хокканен (1990), в области мочеполового туберкулеза — М.Б. Мазаев «Особенности антибактериальной терапии туберкулеза единственной почки» (1981); Р.К. Ягафарова «Физиоэнзимотерапия в комплексном лечении туберкулеза почек» (кандидатская диссертация) (1986); Р.К. Ягафарова «Особенности клиники, диагностики и оптимизация этиопатогенетической терапии мочеполового туберкулеза в современных эпидемиологических условиях» (докторская диссертация) (1999). В этот же период выполнялся экспериментальный фрагмент докторской диссертации А.Г. Шапкина, изучалась прижизненная микроциркуляция в почках в норме и при туберкулезном процессе Г.Д. Наконечным, Н.Ю. Селянгиным разработана модель туберкулеза мужских половых органов, туберкулезу лимфатической системы посвящена диссертация Т.А. Савиной (1998).

Последние работы Э.Н. Беллендира, завершившие изучение основных форм внелегочного туберкулеза,

были связаны как с разработкой новых методов компонентной пластики с трансплантацией перихондрия [13], так и с изучением туберкулеза кожи, в котором принимал активное участие А.Л. Чужов. Здесь исследования Э.Н. Беллендира развивали и уточняли ранее опубликованные работы по экспериментальному моделированию различных форм туберкулеза кожи, выполненные М.Р. Бороком (1927), С.С. Вайлем (1929), Я.Л. Рапопортом (1937). В ходе этих экспериментальных исследований, проведенных на кроликах, был изучен патогенез туберкулезного поражения основных клинических форм туберкулеза кожи у человека.

При изучении экспериментальных данных результаты не переносились на клинические аспекты механически, а анализировались методом экспериментально-клинических параллелей. В частности, сопоставление экспериментальных данных и клинико-морфологических особенностей туберкулеза кожи у нескольких тысяч больных, наблюдавшихся в течение многих лет, проводилось совместно с такими высокоталантливыми фтизиодерматологами, как А.М. Чихарь, Н.Э. Кронберг, Р.И. Гракович [14]. В результате была разработана целостная система представлений о существовании двух основных патогенетических механизмов развития туберкулеза кожи.

Морфологическое многообразие туберкулеза кожи, которое необходимо учитывать при его клинической диагностике, было предметом особого интереса Э.Н. Беллендира. Оно рассматривалось как результат действия двух сложных патогенетических механизмов — гранулемообразования и сосудистой гиперергии.

Важным итоговым научным результатом этого цикла работ стала подготовка главы «Туберкулез кожи»¹ для руководства по внелегочному туберкулезу и публикация монографии, обобщившей многолетний опыт изучения этой патологии [15]. Таким образом, работы Э.Н. Беллендира по фтизиодерматологии служат удачным примером тесной связи теоретических разработок и клинической практики, взаимно обогащающих друг друга². Иное трудно себе представить, ибо клинические наблюдения (собственно клинические, биохимические, морфологические, иммунологические и т. п.), по словам Клода Бернара, должны «предшествовать и подчинять себе экспериментальные исследования». На понимании этой своеобразной патологии и разработанных Э.Н. Беллендиром подходах к классификации и подходах к диагностике базируется практическая работа, в частности, в Межрайонном Петроградско-Приморском ПТД № 3. Большую работу

Э.Н. Беллендир проводил также в области эпидемиологии и борьбы с внелегочным туберкулезом в СССР и России. Он возглавлял экспедиционные бригады сотрудников института в различных регионах страны, руководил конференциями, совещаниями на различных уровнях, включая руководство секцией внелегочного туберкулеза на I (XI) съезде врачей-фтизиатров в 1992 г. Э.Н. Беллендир был автором научных работ по организационным вопросам и эпидемиологии внелегочного туберкулеза, составителем и редактором ряда методических рекомендаций, публиковал программные аналитические статьи [16]. В 1990 г. он был избран председателем Координационного совета по внелегочному туберкулезу в РСФСР, был также членом соответствующих проблемных комиссий по РСФСР и странам СНГ. В 1960–70-х гг. был редактором издаваемой и переиздаваемой П.Г. Корневым монографии «Хирургия костно-суставного туберкулеза», за которую автор был удостоен Ленинской премии. В разные годы Э.Н. Беллендир являлся ученым секретарем по фтизиатрии, членом бюро проблемной комиссии союзного значения «Внелегочный туберкулез» при Президиуме АМН СССР.

Умение доносить до неподготовленного читателя сущность сложных проблем медицины — еще одна грань дарования Э.Н. Беллендира. Популярные издания, предназначенные для массового читателя, он использовал также и для высказывания тех гипотез, которые на том этапе еще не были поддержаны в научном сообществе. Например, анализируя результаты экспериментов с зараженными туберкулезом животными, у которых иммунодефицит был индуцирован введением глюкокортикоидных гормонов и цитостатиков, он пришел к выводу, что распространение ВИЧ-инфекции приведет к росту заболеваемости туберкулезом с вовлечением лимфатических узлов³. Наблюдаемое в настоящее время распространение ВИЧ/туберкулез блестяще подтвердило эту догадку.

Сегодня мы с полным правом можем говорить о школе Беллендира, сформировавшейся в результате его настойчивой и целеустремленной работы с молодежью, прежде всего, в качестве руководителя диссертационных исследований. При общении с учениками он сохранял верность идеалам своей молодости, а точнее, идеалам вечным — тем нормам общения между учеником и учителем, которые сформировались еще в годы его совместной работы с П.Г. Корневым. Этих принципов Э.Н. Беллендир придерживался столь неукоснительно, что мы в полном праве назвать их «категорическим моральным императивом Беллен-

¹ Глава не была опубликована. Основные ее положения вошли в монографию, посвященную патогенезу, диагностике и лечению туберкулеза и других микобактериальных инфекций кожи (2007).

² После закрытия в 1991 г. Ленинградского люпозория в поселке Вырица эта работа продолжалась на базе 3-го отделения Пушкинского ПТД.

³ Беллендир Э.Н., Надежников А.Т. Редкая болезнь многих // Твое здоровье. 1989. № 6. С. 53–68.

дира». Его основные положения могут быть сформулированы следующим образом.

«Никогда не забывайте доброжелательно относиться к своим подопечным, если обладаете какой-то властью».

«Никогда не оскорбляйте человека резкими словами, ожидая одобрения со стороны других».

«Никогда не позволяйте себе чрезмерной фамильярности».

«Никогда не забывайте говорить правду».

«Никогда не обещайте того, что не сделаете».

«Никогда не говорите о себе слишком много».

Приступая к описанию научной деятельности Э.Н. Беллендира, мы сразу же отметили его исключительность и беззаветную преданность науке. К этому следует вернуться и еще раз подчеркнуть в заключение. Воспользуемся для этого словами В.И. Вернадского: «Нет ничего сильнее жажды познания, силы сомнения... И это искалье, это стремление — есть основа всякой ученой деятельности... ищешь правды, и я вполне чувствую, что могу умереть, могу сгореть, ища ее, но мне важно найти, и если не найти, то стремиться найти ее, эту правду, как бы горька, призрачна и скверна она ни была!».

По отношению к науке Эдуарда Николаевича, пожалуй, можно назвать страстным и даже азартным человеком. Под внешней невозмутимостью, а иногда



Рис. 4. Эдуард Николаевич Беллендир

и холодностью скрывалась натура тонко чувствующего человека, а порой не чуждого и контрастам. Ярый поклонник футбола и тонкий ценитель музыки, подлинный врач-философ и любитель поэзии, сам не лишенный дара стихосложения, в котором удивительно сочетались строгий аналитический ум и неизбытный романтизм, — все это составляло подлинную натуру этого неординарного и мудрого человека. *Sapienti sat.*

Список научных трудов Э.Н. Беллендира

1. Беллендир Э.Н. История и современное состояние проблемы костно-суставного туберкулеза // Костно-суставной туберкулез: монография / под ред. Ю.Н. Левашева и А.Е. Гарбуза. М.: Медицина и жизнь, 2003. С. 13–18. *Bellendir E.N. Istorija i sovremennoe sostoyanie problemy kostno-sustavnogo tuberkuleza // Kostno-sustavnoi tuberkulez: monografiya / pod red. Yu.N. Levasheva i A.E. Garbuza. Moscow: Meditsina i zhizn', 2003. S. 13–18.*
2. Левашев Ю.Н., Беллендир Э.Н. Значение научных трудов академика П.Г. Корнева для решения современных проблем фтизиатрии и хирургии // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2005. № 11. С. 62–64. *Levashev Yu.N., Bellendir E.N. Znachenie nauchnykh trudov akademika P.G. Korneva dlya resheniya sovremenennykh problem ftiziatrii i khirurgii // Probl. tuberkuleza i boleznei legikh. 2005. N 11. S. 62–64.*
3. Беллендир Э.Н. Особенности восстановительных процессов при пластическом замещении костных полостей после удаления туберкулезных очагов в эксперименте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1968. 28 с. *Bellendir E.N. Osobennosti vosstanovitel'nykh protsessov pri plasticheskem zameschenii kostnykh polostei posle udaleniya tuberkuleznykh ochagov v eksperimente: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Leningrad, 1968. 28 s.*
4. Беллендир Э.Н. Патогенез внелегочных локализаций туберкулеза // Внелегочный туберкулез: руководство для врачей / под ред. А.В. Васильева. СПб., 2000. С. 36–49. *Bellendir E.N. Patogeneticheskie predposylki k razrabotke evolyutsionnoi klassifikatsii vnelegochnogo tuberkuleza // Probl. tub. 1986. N 8. S. 64–68.*
5. Беллендир Э.Н. Патогенетические предпосылки к разработке эволюционной классификации гематогенных («метастатических») форм внелегочного туберкулеза // Пробл. туб. 1986. № 8. С. 64–68. *Bellendir E.N. Patogeneticheskie predposylki k razrabotke evolyutsionnoi klassifikatsii gematogennykh («metastaticeskikh») form vnelegochnogo tuberkuleza // Probl. tub. 1986. N 8. S. 64–68.*
6. Беллендир Э.Н., Голубева Т.М., Ягафарова Р.К., Салмагамбетов И.У. Возможности организации хирургического лечения внелегочного туберкулеза (О патогенетической классификации) // Вестник хирургии им. Грекова. 1993. № 1–2. С. 37–41. *Bellendir E.N., Golubeva T.M., Yagafarova R.K., Salmagambetov I.U. Vozmozhnosti organizatsii khirurgicheskogo lecheniya vnelegochnogo tuberkuleza (O patogeneticheskoi klascifikatsii) // Vestnik khirurgii im. Grekova. 1993. N 1–2. S. 37–41.*
7. Беллендир Э.Н., Ариэль Б.М., Шендерова Р.И. и др. Патогенез и дифференциальная диагностика туберкулеза периферических лимфатических узлов: пособие для врачей / под ред. засл. деят. науки РФ, проф. Ю.Н. Левашева. СПб.: ГПАБ, 2003. 32 с. *Bellendir E.N., Ariel' B.M., Shenderova R.I. i dr. Pato-genez i differentials'naya diagnostika tuberkuleza perifericheskikh limfaticeskikh uzlov: posobie dlya vrachei / pod red. zasl. deyat. nauki RF, prof. Yu.N. Levasheva. St. Petersburg: GPAB, 2003. 32 s.*
8. Беллендир Э.Н., Савина Т.А. Туберкулезный лимфаденит как актуальная проблема фтизиатрии // Пробл. туб. 1997. № 4.

- C. 43–44. *Bellendir E.N., Savina T.A.* Tuberkuleznyi limfadenit kak aktual'naya problema ftiziatrii // *Probl. tub.* 1997. N 4. S. 43–44.
9. Беллендир Э.Н., Иванов А.А., Салмагамбетов И.У., Тропин В.В. Значение переднего спондилодеза и жесткой задней фиксации позвоночника для блокирования тел позвонков // Ортопед., травматол. 1987. № 12. С. 12–15. *Bellendir E.N., Ivanov A.A., Salmagambetov I.U., Tropin V.V.* Znachenie perednego spondilodeza i zhestkoi zadnei fiksatsii pozvonochnika dlya blokirovaniya tel pozvonkov // Ortoped., travmatol. 1987. N 12. S. 12–15.
 10. Беллендир Э.Н., Салмагамбетов И.У. Теоретические обоснования применения компонентной пластики в костно-суставной хирургии // Вестн. хирург. 1990. № 8. С. 30–35. *Bellendir E.N., Salmagambetov I.U.* Teoreticheskie obosnovaniya primeneniya komponentnoi plastiki v kostno-sustavnoi khirurgii // Vestn. khirurg. 1990. N 8. S. 30–35.
 11. Беллендир Э.Н., Салмагамбетов И.У. Способы применения компонентной аллопластики в костно-суставной хирургии // Вестн. хирург. 1990. № 10. С. 87–91. *Bellendir E.N., Salmagambetov I.U.* Sposoby primeneniya komponentnoi alloplastiki v kostno-sustavnoi khirurgii // Vestn. khirurg. 1990. N 10. S. 87–91.
 12. Беллендир Э.Н., Аджамов Б.М., Долгова И.Б. Экспериментальная оценка новых пластических материалов в хирургии костного туберкулеза // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2003. № 5. С. 45–48. *Bellendir E.N., Adzhamov B.M., Dolgova I.B.* Eksperimental'naya otsenka novykh plasticheskikh materialov v
 13. Беллендир Э.Н., Ариэль Б.М. Экспериментально-морфологические особенности перихондриального хондрогенеза // Морфология. 2005. Т. 127, № 3. С. 63–67. *Bellendir E.N., Ariel' B.M.* Eksperimental'no-morfologicheskie osobennosti perikhondrial'nogo khondrogeneza // Morfologiya. 2005. T. 127, N 3. S. 63–67.
 14. Беллендир Э.Н., Наконечный Г.Д., Чихарь А.М., Жаров Ю.Г. Изменения микроциркуляторного кровеносного русла при развитии локализованного туберкулеза кожи // Пробл. туберкулеза. 1979. № 6. С. 59–64. *Bellendir E.N., Nakonechnyi G.D., Chikhar' A.M., Zharov Yu.G.* Izmeneniya mikrotsirkulyatornogo krovenosnogo rusla pri razvitiyu lokalizovannogo tuberkuleza kozhi // Probl. tuberkuleza. 1979. N 6. S. 59–64.
 15. Чужов А.Л., Беллендир Э.Н. Туберкулез и другие микобактериальные инфекции кожи (патогенез, диагностика, лечение) / под ред. чл.-кор. проф. Ю.Н. Левашева. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. 128 с. *Chuzhov A.L., Bellendir E.N.* Tuberkulez i drugie mikobakterial'nye infektsii kozhi (patogenez, diagnostika, lechenie) / pod red. chl.-kor. prof. Yu.N. Levasheva. St. Petersburg: ELBI-SPb, 2007. 128 s.
 16. Беллендир Э.Н. Значение внелегочных локализаций туберкулеза для современной фтизиатрии // Пробл. туберкулеза. 2001. № 6. С. 47–48. *Bellendir E.N.* Znachenie vnelelegochnykh lokalizatsii tuberkuleza dlya sovremennoi ftiziatrii // Probl. tuberkuleza. 2001. N 6. S. 47–48.

Поступила в редакцию 26.10.2017 г.

Сведения об авторах:

Чужов Александр Львович — кандидат медицинских наук, заведующий 4-м отделением с дневным стационаром (стационаром на дому) Межрайонного Петроградско-Приморского противотуберкулезного диспансера № 3; 197343, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16, лит. А; e-mail: ptd3@zdrav.spb.ru, chuzhov@mail.ru;

Ариэль Борис Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, научный консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, председатель консультативно-методического экспертного совета патолого-анатомической службы Санкт-Петербурга при СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро»; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: arielboris@rambler.ru;

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

УДК 613.846:616.24

Оценка влияния курения на развитие и течение специфического процесса в легких (обзор литературы)

Н.В. Багишева, А.В. Мордык, Д.И. Мордык

Омский государственный медицинский университет

Главное бюро медико-социальной экспертизы по Омской области

Assessment of the impact of smoking on development and current specific process in the lungs

N. Bagisheva, A. Mordyk, D. Mordyk

Omsk State Medical University

Main bureau of medico-social examination in the Omsk region

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

Россия относится к числу стран с высокой распространенностью курения. Воздействие табачного дыма на бронхолегочную систему оказывает неблагоприятное влияние на ее развитие и функционирование, способствует ослаблению защитных свойств слизистой оболочки, местного иммунитета, что предрасполагает к развитию, прогрессированию и рецидивированию инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза легких. Существование микобактерии туберкулеза в условиях постоянного действия табачного дыма ведет к формированию лекарственно-устойчивых форм, особенно на фоне общего иммунодефицита у лиц с ВИЧ-инфекцией, число которых с каждым годом в мире увеличивается. По результатам обзора литературы показано неблагоприятное влияние табачного дыма как на состояние организма человека, так и на микобактерию туберкулеза, что ведет к росту заболеваемости среди курящих. Сочетание курения и туберкулеза ухудшает процесс лечения, способствует хронизации, рецидивированию процесса и инвалидизации пациентов. Решение проблемы отказа от курения является частью профилактики и лечения многих инфекционных, включая туберкулез, и неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: курение, туберкулез, распространенность, факторы риска, последствия

Summary

Russia is among the countries with a high prevalence of smoking. The effect of tobacco smoke on the bronchopulmonary system has an adverse effect on its development and functioning, contributes to a weakening of the protective properties of the mucosa, local immunity, which predisposes to the development and progression and recurrence of infectious diseases, including pulmonary tuberculosis. The existence of mycobacterium tuberculosis in conditions of constant exposure to tobacco smoke leads to the formation of drug-resistant forms, especially against the background of general immunodeficiency in people with HIV infection, the number of which in each year in the world increases. According to the results of literature review, the adverse effect of tobacco smoke on the human body and on the mycobacterium of tuberculosis is shown, which leads to an increase in the incidence among smokers. Combination of smoking and tuberculosis worsens the process of treatment, contributes to chronic diseases, recurrence of the process and disability of patients. The solution to the problem of quitting is part of the prevention and treatment of many infectious and non-infectious diseases.

Keywords: smoking, tuberculosis, prevalence, risk factors, consequences

Введение

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу (ТБ) в России улучшается. Однако высокая распространенность возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) среди заболевших, в том числе и ВИЧ-инфицированных, сдерживает сроки по искоренению данного инфекционного заболевания в нашей стране [1, 2]. Курение широко распространено в популяции. Целый ряд авторов рассматривают его как фактор риска развития туберкулеза, в том числе и на фоне ВИЧ-инфекции [1]. Направления профилактики туберкулеза, как социально значимого заболевания, включают формирование здорового образа жизни, что невозможно без отказа от вредных привычек, профилактику формирования и избавление от никотиновой зависимости [1–3].

Целью данного обзора литературы является рассмотрение всех аспектов влияния курения на специфический процесс для формирования направлений по предупреждению его развития.

Курение и туберкулез: возможные риски

Курение табака, в силу высокой распространенности в большинстве стран мира, входит в число пока нерешенных ведущих проблем здравоохранения, так как оказывает отрицательное влияние на развитие и течение легочных, внелегочных острых и хронических заболеваний. Туберкулез в данном контексте не являются исключением [3]. Негативное воздействие табака, с одной стороны, обусловлено развитием хронической интоксикации продуктами распада, ослаблением иммунной системы, способствующим развитию патологии различных органов и систем, а с другой — формированием необратимых изменений в бронхах и легких с формированием бронхообструктивного синдрома, фиброза, эмфиземы легких [1].

Табачный дым может способствовать инфицированию микобактерией туберкулеза (МБТ), увеличивая восприимчивость слизистой оболочки, в связи с ослаблением защитных свойств, с другой стороны, изменяет биологические свойства микобактерий, увеличивая их агрессивность, с возможным формированием лекарственно-устойчивых форм [1, 2].

По данным литературы, наличие курения и спровоцированных им сопутствующих заболеваний усложняет процесс своевременной диагностики туберкулеза, увеличивает процент бактериовыделения и лекарственной устойчивости, в том числе множественной, ведет к ухудшению эффективности противотуберкулезной терапии, увеличивает продолжительность лечения и ухудшает его результаты, приводит к высокому проценту формирования посттуберкулезного

бронхообструктивного синдрома, фиброза и цирроза легкого [2, 5].

Постоянно курят в России 39,1–30,0% взрослого населения, заболеваемость ТБ в 2013 г. составляла 63,0 на 100 тыс. взрослого населения, в 2017 г. — 54,4 случая, в связи с чем вопросы взаимовлияния этих состояний остаются актуальными [6, 7]. По данным Н.М. Корецкой и соавт., курение более чем в 15 раз увеличивает риск потенциального развития специфического процесса, а степень риска повышается с ростом количества выкуриваемых сигарет и продолжительностью курения, причем наибольшее значение имеет сам факт курения, а не его характеристики [8]. Начало курения в раннем возрасте и высокий индекс курения увеличивают количество тяжелых, распространенных форм ТБ и ухудшают результаты лечения [8].

На территории Омской области, несмотря на то, что с 2009 по 2015 г. наблюдается снижение основных показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу: заболеваемости (на 25,4%), распространенности (на 55,5%), смертности (на 53,1%), растет число случаев заболевания с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, увеличивается заболеваемость ВИЧ-инфекцией, а также возрастает число случаев ТБ у ВИЧ-инфицированных и увеличение распространенности курения среди заболевших ТБ, что позволяет предполагать возможность развития нового периода ухудшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в регионе [9].

Среди пациентов противотуберкулезных диспансеров, госпитализированных с впервые выявленным туберкулезом, 73,9% оказались курильщиками, при этом 32,2% уже имели ХОБЛ, а в группе курящих эта доля достигала 89,2% (стаж курения $32,1 \pm 2,3$, количество выкуриваемых сигарет — 14,7, индекс курения — 17,6), что также подтверждает негативное влияние курения и сопутствующей бронхолегочной патологии на развитие ТБ, а расчетный риск заболеваемости ТБ у группы курящих ХОБЛ был в 14,4 раза выше, чем без ХОБЛ (расчетная заболеваемость туберкулезом на 100 тыс. больных с ХОБЛ при этом составила 1241,2 случая, а по статистике в Омской области — 86,4) [10, 11].

Факторы, ассоциированные с курением, у пациентов с туберкулезом

Курение является одной из ведущих предотвратимых причин преждевременной смерти, провоцирующей около 6 млн смертей в год. В настоящее время в среднем около 33% населения мира курит, главным образом, в странах с высокой распространенностю туберкулеза. В свою очередь, туберкулез вызвал 9,6 млн случаев заболевания и 1,5 млн смертей

в 2014 г. [12]. Связь между курением и туберкулезом была признана давно, но влияние активного и пассивного курения было продемонстрировано только в последнее десятилетие [13].

В исследовании в Испании проанализировали 5846 случаев (62% мужчин, средний возраст 39 лет, 33% иностранцев): 2300 (39,3%) пациентов были курильщиками, 23,4% злоупотребляли алкоголем, 1,3% потребители инъекционных наркотиков, 4,6% инфицированы ВИЧ, 7,5% перенесли ТБ, 6,6% имели резистентность к одному, 0,8% — к нескольким противотуберкулезным препаратам соответственно. Туберкулез в 71% случаев был представлен легочной формой, в 32,8% с полостями распада, 82% случаев были подтверждены бактериологически, в 54% случаев был положительный мазок мокроты. Выделены следующие значимые факторы риска, связанные с курением: мужской пол (ОШ 2,26; ДИ 1,97–2,60), испанское происхождение (ОШ 2,79; ДИ 2,40–3,24), алкоголизм (ОШ 2,85; ДИ 2,46, 3,31), инъекционные наркотики (ОШ 2,78; ДИ 1,48–5,52), отсутствие постоянного места жительства (ОШ 1,99; ДИ 1,14–3,57), туберкулез легких (ОШ 1,61; ДИ 1,16–2,24), наличие полостей распада (ОШ 1,99; ДИ 1,43–2,79) и положительная микроскопия мазка на момент постановки диагноза (ОШ 1,39; ДИ 1,14–1,17) [14].

При этом неблагоприятные тенденции увеличения потребления табака в мире сохраняются, особенно среди больных ТБ. Это показано в исследованиях, проводимых в различных странах. В Китае среди больных ТБ распространность курящих 54,6% [15]. В Южной Африке 56% людей с активным ТБ были курильщиками [16]. В Индии 81,5% пациентов с ТБ ранее курили [17]. В Грузии среди нынешних курильщиков диагноз ТБ выставлен 45,9% [18]. В Каталонии (Испания) в период с 1996 по 2002 г. распространность курения составила 34,9% среди страдающих ТБ [19]. Воздействие табачного дыма ведет к иммунологическим нарушениям, воздействуя на альвеолярные макрофаги, уменьшается продуцирование ФНО- α , гамма-интерферона, нарушается мукоцилиарный клиренс, что замедляет негативацию мазка, способствует прогрессированию заболевания [20]. У курящих отмечается сложность в постановке диагноза, так как кашель типичен для курильщиков и не мотивирует пациентов к обращению за медицинской помощью, поэтому к моменту постановки диагноза имеют место диссеминированные распространенные процессы, резистентность к одному или нескольким лекарственным препаратам, следовательно, худшие результаты лечения [21].

Важными факторами риска развития ТБ помимо курения в ряде исследований рассматривается употребление алкоголя. В одном из штатов Индии прове-

ден кросс-секционный опрос, собрана информация о курении и потреблении алкоголя. Мужчины имели выше шанс развития ТБ по сравнению с женщинами (ОШ 3,2; 95% ДИ 486,4–1358,4; $p=0,01$). Курильщики и потребители алкоголя имели выше шансы развития ТБ по сравнению с некурящими и употребляющими алкоголь соответственно (ОШ 3,2; 95% ДИ 516,4–1986,4; $p=0,003$); (ОШ 3,2; 95% ДИ 480,8–2254,8; $p=0,009$). У курящих и употребляющих алкоголь шансы развития ТБ были выше в сравнении с некурящими и не имеющими пристрастия к алкоголю (ОШ 4,1; 95% ДИ 477,6–2581,6; $p=0,001$). Следовательно, мероприятия, направленные на борьбу с курением и употребление алкоголя, важны и для сокращения распространенности ТБ [22].

Распространенность и последствия курения и туберкулез

Эпидемия курения табака и ТБ являются встречными. С каждым годом все больше доказательств того, что курение связано с повышенным риском развития активного ТБ [23].

Однако, несмотря на накопленные данные, свидетельствующие о причинно-следственной связи между курением и туберкулезной инфекцией, вопрос о прекращении курения на общественном уровне как способ борьбы с ТБ остается предметом дискуссий, поскольку большинство опубликованных исследований были ограничены особыми группами населения с высоким риском заражения туберкулезом, в том числе заключенные, мигранты, не имеющие определенного места жительства [24]. Некоторые исследования даже сообщили об отрицательной связи между курением сигарет и туберкулезной инфекцией (Замбия, Южная Африка) [25]. В другом многоцентровом проспективном популяционном исследовании, проведенном в сельских районах Китая, посвященном поиску причинно-следственной связи между курением и туберкулезной инфекцией, было обнаружено, что ежегодный риск заражения туберкулезом среди курильщиков в 1,53 раза выше, чем у некурящих [26].

Всемирная организация здравоохранения опубликовала монографию, посвященную объявлению интеграции борьбы против табака в программы борьбы с туберкулезом в 2007 г. [27]. Тем не менее влияние курения на туберкулезную инфекцию продолжает изучаться. Китай не только имеет наибольшее количество курильщиков, но и одни из самых высоких показателей заболеваемости ТБ. Данное исследование направлено на изучение потенциальной связи между курением и туберкулезной инфекцией с помощью базового крупномасштабного популяционного проспективного исследования в сельских районах Китая.

В период с 1 июля по 30 сентября 2013 г. в сельских районах Китая была изучена взаимосвязь между курением и туберкулезной инфекцией, оцененная с помощью анализов на высвобождение гамма-интерферона среди общего числа обследованных и только среди курильщиков. В анализ были включены 21 008 зарегистрированных сельских жителей из четырех сельских мест. Постоянные курильщики имели более высокую вероятность развития ТБ (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,21–1,49) в сравнении с некурящими. Среди всех курильщиков наблюдалась значимая линейная зависимость доза-эффект между продолжительностью курения (по годам) и положительными тестами ($p<0,001$). Стратифицированный анализ предполагает, что на такую ассоциацию не влияют пол и возраст [28]. Результаты данного исследования согласуются с несколькими исследованиями в Южной Африке и Америке, которые также показали положительную связь между курением и развитием ТБ [29].

Между курением и ТБ существует положительная зависимость от дозы. Негативные последствия воздействия табачного дыма на иммунную систему легких объясняют большую восприимчивость курящей популяции к туберкулезной инфекции [30]. Курение сигарет ослабляет механизмы защиты хозяина, снижая продукцию специфичных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками, ИЛ-12 и ФНО-α макрофагами [31]. Кроме того, нарушение структуры легких у пожилых пациентов также может повысить их восприимчивость к туберкулезной инфекции, что возникает из-за большей длительности и интенсивности курения.

Исследование, проведенное в Тайване, показало исчезновение влияния от курения на активный туберкулез только в возрасте 65 лет и старше [32].

В исследовании в Китае продемонстрировано, что распространенность туберкулезной инфекции увеличилась с 2,79% среди курящих менее 20 лет до 39,32% среди курящих более 60 лет (классифицированных на 20 лет), а корреляции между количеством сигарет, выкуренных в день, и туберкулезной инфекцией среди курящих популяций выявлено не было. По сравнению с никогда не курившими ассоциация доза-эффект наблюдалась при ОШ от 1,19 до 1,44 после контроля по возрасту, полу, ИМТ, а если взять группы курящих, то четкой корреляции не было обнаружено между количеством сигарет, выкуренных в день, и туберкулезной инфекцией среди курящих популяций. Это может быть связано с фактом постоянного увеличения интенсивности курения с годами, поэтому годы курения могут стать лучшим показателем, отражающим интенсивность влияния сигарет на туберкулезную инфекцию. Полученные результаты дают дополнительные доказательства необходимости борьбы с курением, так как оно повышает восприимчивость к туберкулезной

инфекции. Группы населения с высоким риском заражения, такие как пожилые курильщики, должны с определенной регулярностью обследоваться на туберкулез [33].

Так как табак является важным фактором риска развития ТБ, попытки мотивации к отказу от курения могут оказывать положительное влияние на развитие и прогрессирование как ХОБЛ, так и ТБ. В Южной Индии проведено перекрестное исследование среди больных ТБ в возрасте ≥ 18 лет. Учитывались данные о возрасте, поле, употреблении табака и видах табака, попытках бросить курить с 1 года и готовности посетить клинику для прекращения курения. История употребления табака за последний месяц считалась «употреблением табака». Опрошены 424 пациента в возрасте старше 18 лет. Употребление табака за последний месяц отмечено у 176 (41,5%; 95% ДИ 36,9–46,3%) выявленных больных ТБ. У 78 (18%) больных ТБ был положительный мазок мокроты, из них 63 (80%) употребляли табак. Выявленные больные туберкулезом были в возрасте ≥ 30 лет, мужского пола и с низким образовательным уровнем (<10 лет обучения), употребляли табак. Из 176 большинство (132 — 75%) использовали ту или иную форму курения. Из общего числа 132 курильщиков 70 (53%) были готовы воспользоваться услугами по прекращению курения. Потребление табака среди пациентов с вновь выявленным туберкулезом было высоким (Индия). Следовательно, готовность бросить курить среди определенных групп пациентов позволяет использовать эту возможность для улучшения прогноза лечения ТБ [34].

Курение и туберкулез: результаты лечения

Исследование, проведенное в Иране, подтвердило худшие результаты лечения впервые выявленного туберкулеза у курящих. Оценивалась негативизация мазка и статус курения у 183 курильщиков и 151 некурящего. Частота излечения в конце 6 мес с прекращением бактериовыделения была значительно выше среди некурящих ($p=0,004$) и бросивших курить в течение последних 2 мес ($p=0,049$), чем среди постоянных курильщиков (83,4, 80,8 и 67,6% соответственно). Следовательно, рекомендации по прекращению курения, возможно, следует включать в программы борьбы с туберкулезом для улучшения качества и сокращения сроков лечения ТБ [35]. Пассивное курение для членов семьи в 9 раз увеличивает риск развития ТБ в сравнении с не имеющими постоянного контакта с дымом [36].

В таких странах как Индия обнаружено, что распространенность курения среди больных ТБ достаточно высока — 52,5%. Среди них выше процент

бактериовыделения, чаще формируются полости распада, в исходе большие остаточные изменения в виде фиброза в сравнении с некурящими. Умеренная и высокая степень распространенности рентгенологических инфильтратов была также более распространена среди курильщиков (52,4 и 26,2%) по сравнению с некурящими (16,7 и 4,2%). Курение чаще приводило к фиброзу (98,07 и 9,6% соответственно). У курильщиков был ниже показатель эффективности лечения (69%) по сравнению с некурящими и бывшими курильщиками (93,8 и 90,9% соответственно, $p=0,001$). Курение и ТБ затрагивают более молодую часть населения, в основном мужчин, поэтому недостаточные результаты лечения могут быть связаны еще и с низкой приверженностью, высоким процентом отказов от терапии в силу психологических особенностей. Следовательно, оценка психосоциального статуса пациентов может помочь понять их поведение, что позволит увеличить комплаенс и также улучшить результат лечения [37].

Курение, ХОБЛ: факторы риска рецидива туберкулеза

В ретроспективном исследовании, проведенном в Тегеране, обследованы пациенты ТБ с точки зрения частоты развития рецидивов. Они сравнивались с больными ТБ, которые не имели рецидивов в течение этого периода. 146 пациентов имели рецидив в течение трех лет после завершения первого курса лечения, средний возраст 51,6 лет, из них 78 (53,5%) мужчины. Однофакторный анализ выявил статус брака, курение, курения опиума и медицинские сопутствующие заболевания (ХОБЛ, ВИЧ) в качестве факторов риска. Конечная модель логистической регрессии показала статус замужества и показатели курения (ОШ 0,478; 95% ДИ 0,310–0,737 N^o ; $p=0,001$) и (ОШ 1,932; 95% ДИ 1,269–2,941; $p=0,002$) соответственно, как основные факторы риска рецидива ТБ. Прогнозируемая вероятность рецидива туберкулеза составила 31% для активных курильщиков [38].

Рецидивы туберкулеза увеличивают расходы здравоохранения на лечение, в связи с чем работа по вовлечению пациентов в процесс прекращения курения может оказаться важным фактором для снижения частоты повторной госпитализации у больных туберкулезом.

В продолжение рассмотрения факторов риска проведено демографическое исследование в Корее, направленное на изучение ТБ как фактора риска нарушения функции легких. Проанализированы данные 13 522 субъектов в возрасте 40 лет и старше, которым была проведена спирометрия и рентгенография грудной клетки (РГР). Лица с активным ТБ на РГР (с туберкулезом или без туберкулеза в анамнезе) были старше,

чаще мужчины, курильщики и низким социально-экономическим статусом, чем лица с ранее перенесенным туберкулезом без признаков наличия активного ТБ. Обструкция воздушного потока была связана с перенесенным ранее туберкулезом (ОШ 1,53; 95% ДИ 0,95–2,46), с вновь выявленным ТБ на РГР (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,80–3,12), с наличием ТБ в анамнезе и свежим туберкулезом на РГР (ОШ 4,47; 95% ДИ 3,07–6,51), после корректировки по полу, возрасту, индексу массы тела, образованию, доходу и количеству курения ($p<0,001$). Следовательно, курение может быть отнесено и к факторам риска рецидива ТБ [39].

ВИЧ и туберкулез: курение как фактор риска

ВИЧ чаще других сопутствует ТБ, вопросы их взаимовлияния, особенно в странах с высокой распространенностью ВИЧ и ТБ, становятся актуальными. Будучи одной из беднейших провинций Китая, Гуанси имеет высокий показатель распространенности ВИЧ и туберкулеза, а ежегодно выявляемое число случаев ТБ/ВИЧ, по данным департамента здравоохранения, является самым высоким в стране.

Обследование проведено среди 1019 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших помощь в трех отделах профилактики и контроля СПИДа в период 2013–2015 гг. Исследовали кумулятивную распространенность туберкулеза в течение 2 лет. Для того чтобы проанализировать факторы риска, связанные с активным туберкулезом, провели исследование с контролем совпадения по паре 1:1 для недавно зарегистрированных пациентов с ТБ/ВИЧ. Контролем служили пациенты с ВИЧ без активного туберкулеза, скрытой туберкулезной инфекции или других заболеваний легких, которые соответствовали группе случаев по признаку пола и возраста (± 3 года). У 160 (15,70%) человек был диагностирован туберкулез, в том числе 85 клинически диагностированных случаев и 75 подтвержденных случаев. Согласно многофакторному анализу курение (ОШ 2,996; 95% ДИ 0,992–9,053), более низкий показатель CD4⁺ Т-клеток (ОШ 3,288; 95% ДИ 1,161–9,311), длительность ВИЧ-инфекции (ОШ 5,946; 95% ДИ 2,221–15,915) и отказ от антиретровирусной терапии (АРТ) (ОШ 7,775; 95% ДИ 2,618–23,094) были независимыми факторами риска ТБ у людей, живущих с ВИЧ/СПИДом. Распространенность активного ТБ среди людей, живущих с ВИЧ, была в 173 раза выше, чем среди населения в Гуанси без ВИЧ. Обнаружение активного туберкулеза и раннее начало АРТ необходимы для сведения к минимуму бремени ТБ среди пациентов с ВИЧ [40].

Достаточно доказательств того, что курение увеличивает риск заболевания туберкулезом, масштабы

воздействия на риск ТБ среди ВИЧ-инфицированных лиц требуют дальнейшего изучения. Учитывая, что определенная доля больных туберкулезом инфицирована ВИЧ, риски, связанные с курением, туберкулезом и ВИЧ/СПИДом, имеют ключевое значение для политики борьбы против табака.

Исследование «случай–контроль» проводилось для оценки связи ТБ с курением табака среди мужчин с ВИЧ в Южной Африке, не получавших антиретровирусной терапии с подтвержденной ВИЧ-инфекцией. Случаи имели лабораторно подтвержденный ТБ, в группе сравнения не было доказательств активного туберкулеза. Зарегистрировано 146 мужчин с диагнозом ТБ и 133 человека в группе контроля. В целом 33% участников в момент исследования курили (курение сигарет в течение 2 мес, 34% против 32% контроля, $p=0,27$). Медиана CD4 была ниже (60 против 81 кл/мм³, $p=0,03$), а средняя вирусная нагрузка была выше (173 против 67 копий/мкл на тысячу, $p<0,001$) среди случаев по сравнению с контролем. В скорректированных анализах курение в настоящее время утроило шансы ТБ (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,3–7,9; $p=0,01$), а прежнее курение удвоило шансы ТБ (ОШ 1,8; 95% ДИ 0,8–4,4; $p=0,18$) по сравнению с теми, кто никогда не курил. Мужчины с ВИЧ, которые курят, имеют большие шансы на развитие ТБ, чем некурящие. Следовательно, необходимы программы прекращения курения для снижения вероятности туберкулеза и укрепления здоровья среди людей, живущих с ВИЧ [41].

Успех в лечении ВИЧ-инфекции и ТБ зависит от интенсивности вирусной нагрузки ($VL>100\ 000$ сПит/мл) и ответа на антиретровирусную терапию. При изучении факторов риска неблагоприятного прогноза в группе пациентов с ВИЧ (Вьетнам) (курили 36,3%, употребляли алкоголь 20,1%) выявлено, что мужской пол, низкая масса тела, низкий уровень CD4, предшествующий туберкулез и курение сигарет ассоциировались с высокой вирусной нагрузкой. У тех, кто курил 1–10 сигарет в день, было больше шансов иметь высокий уровень VL (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,15–3,45), тогда как меньшее количество пациентов, которые курили >10 сигарет в день, имели незначительную тенденцию к более высокой VL (ОШ 1,41; 95% ДИ 0,75–2,66). Потребление алкоголя существенно не ассоциировалось с высокой VL. Потребление табака все шире признается как фактор преждевременной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов.

В данном исследовании курение сигарет за последние 30 дней ассоциировалось с более чем в 1,5–2 раза более высокими шансами наличия ВИЧ $VL>100\ 000$ сПит/мл среди пациентов, получавших АРТ. Эти данные свидетельствуют о негативных последствиях употребления табака ВИЧ-инфицированными пациентами [42].

Однако в исследовании, проведенном в Танзании — стране, затронутой пандемией ВИЧ и одним из крупнейших производителей табака, из 518 опрошенных лишь 3,3% курили в момент опроса, 18,5% были бывшими курильщиками, остальные 78,2% не курили. Это исследование показывает низкий уровень текущего курения сигарет среди ВИЧ-инфицированных в Танзании и говорит о том, что курение сигарет является одним из факторов риска, не связанных с ВИЧ, что не совпадает с данными других исследований, согласно которым привычка курения широко распространена среди ВИЧ-инфицированных людей [43].

Заключение

Таким образом, отрицательное влияние воздействия табачного дыма на течение специфического воспаления в большинстве исследований все же является неоспоримым. При этом речь идет об ухудшении процессов диагностики, лечения и исходов данного заболевания. Проблема связи курения и туберкулеза не решена и, по-прежнему, привлекает к себе большое внимание исследователей. В работах последних лет доказана прямая связь между курением и туберкулезом у лиц, живущих с ВИЧ. Курение рассматривается в качестве фактора, препятствующего реализации стратегии ВОЗ «End TB». Отказ от курения является положительным моментом в предупреждении и лечении многих заболеваний, однако, учитывая личностные особенности пациентов [44–46] с ТБ и ХОБЛ, представляется весьма сложным, следовательно, разработка направлений отказа от курения с использованием всех возможных дисциплинарных, психотерапевтических и фармацевтических методов является весьма актуальной и требует дальнейших научных и практических усилий.

Данный обзор подготовлен в рамках гранта РФФИ по теме «Разработка системы мероприятий по профилактике развития туберкулеза у лиц, курящих и страдающих хронической обструктивной болезнью легких» № 17-16-55012/17.

Список литературы

- Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Табакокурение и активный туберкулез: влияние и лечение // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22, № 5. С. 366–371. Antonov N.S., Sakharova G.M.

Tabakokurenje i aktivnyi tuberkulez: vliyanie i lechenie // Russkii meditsinskii zhurnal. 2014. T. 22, N 5. S. 366–371.

- Kruishaar M.E., Lipman M., Essink-Bot M.L. et al. Health status of UK patients with active tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2010. Vol. 14, N 3. P. 296–302.

3. Яблонский П.К., Суховская О.А. Туберкулез и табакокурение. Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации // Материалы I Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. СПб., 2012. С. 322–323. *Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. Tuberkulez i tabakokurenje. Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya protivotuberkuleznoi sluzhby v Rossiiskoi Federatsii // Materialy I Kongressa Natsional'noi assotsiatsii ftiziatrov.* St. Petersburg, 2012. S. 322–323.
4. Шпривков А.С. Клинические особенности туберкулеза легких у курящих больных // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 9. С. 11–14. *Shprivkov A.S. Klinicheskie osobennosti tuberkuleza legkikh u kuryashchikh bol'nykh // Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2011. N 9. S. 11–14.
5. Sun H.J., Golub J.E., Jo J. et al. Smoking and risk of tuberculosis incidence, mortality, and recurrence in South Korean // Am. J. Epidemiol. 2009. Vol. 170, N 12. P. 1478–1485.
6. Яблонский П.К., Суховская О.А. Туберкулез и табакокурение (обзор литературы) // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 12. С. 51–56. *Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. Tuberkulez i tabakokurenje (obzor literatury) // Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2012. N 12. S. 51–56.
7. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация. М.: Росстат, 2009. 172 с. *Global'nyi opros vzrosloga naseleniya o potreblenii tabaka. Rossiiskaya Federatsiya.* Moscow: Rosstat, 2009. 172 s.
8. Корецкая Н.М., Наркевич А.Н., Наркевич А.А., Гринь Е.Н. Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных // Пульмонология. 2017. Т. 27, № 1. С. 51–55. *Koretskaya N.M., Narkevich A.N., Narkevich A.A., Grin' E.N. Tuberkulez i tabakokurenje: risk razvitiya spetsificheskogo protsessa i ego osobennosti u kuryashchikh bol'nykh // Pul'monologiya.* 2017. T. 27, N 1. S. 51–55.
9. Пузырева Л.В., Мордык А.В., Иванова О.Г. и др. Динамика основных показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Омской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 4 (95). С. 87–92. *Puzyрева L.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G. et al. Dinamika osnovnyi pokazatelei, kharakterizuyushchikh epidemiologicheskuyu situatsiyu po tuberkulezu v Omskoi oblasti // Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2017. T. 16, N 4 (95). S. 87–92.
10. Багищева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батишцева Т.Л. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014. Т. 9, № 4 (36). С. 329–331. *Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Batishcheva T.L. Tuberkulez i KhOBL: problemy komorbidnosti // Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* 2014. T. 9, N 4 (36). S. 329–331.
11. Руденко С.А., Пузырева Л.В., Мордык А.В. и др. Особенности бактериологической диагностики туберкулеза у пациентов, коморбидных по хронической обструктивной болезни легких // Медицинский альманах. 2017. № 2 (47). С. 113–116. *Rudenko S.A., Puzyrev L.V., Mordyk A.V. et al. Osobennosti bakteriologicheskoi diagnostiki tuberkuleza u patsientov, komorbidnykh po khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh // Meditsinskii al'manakh.* 2017. N 2 (47). S. 113–116.
12. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2015. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf. Accessed 11 Sep 2016.
13. Van Zyl Smit R.N., Pai M., Yew W.W. et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD // Eur. Respir. J. 2010. Vol. 35. P. 27–33. doi: 10.1183/09031936.00072909.
14. Jiménez-Fuentes M.A., Rodrigo T., Altet M.N. et al. Factors associated with smoking among tuberculosis patients in Spain // BMC Infectious Diseases. 2016. Vol. 16. P. 486–494. doi 10.1186/s12879-016-1819-1.
15. Wang J., Shen H. Review of cigarette smoking and tuberculosis in China: intervention is needed for smoking cessation among tuberculosis patients // BMC Public Health. 2009. Vol. 9. P. 292. doi: 10.1186/1471-2458-9-292.
16. Brunette L., Pai M., Davids V. et al. High prevalence of smoking among patients with suspected tuberculosis in South Africa // Eur. Respiratory J. 2011. N 38. P. 139–146. doi: 10.1183/09031936.00137710.
17. Gajalakshmi V., Peto R. Smoking, drinking and incident tuberculosis in rural India: population-based case-control study // Int J. Epidemiol. 2009. N 38. P. 1018–1145. doi: 10.1093/ije/dyp225.
18. Gegia M., Magic M., Kempker R. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia // Bull World Health Organ. 2015. Vol. 93, N 6. P. 390–399. doi: 10.2471/BLT.14.147439.
19. Altet-Gómez M.N., Alcaide J., Godoy P., Romero M. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13038 cases // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2005. Vol. 9, N 4. P. 430–436.
20. O'Leary S.M., Coleman M.M., Chew W.M. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to mycobacterium tuberculosis // Amer. J. Respir. Crit Care Med. 2014. Vol. 190, N 12. P. 1430–1436. doi: 10.1164/rccm.201407-1385OC.
21. Van Zyl-Smit R.N., Pai M. Smoking and tuberculous infection: chasing associations with imperfect exposure and outcome measures // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2013. Vol. 17, N 11. P. 1375–1376. doi: 10.5588/ijtd.13.0559.
22. Rao V.G., Bhat J., Yadav R. Smoking and alcohol consumption: Risk factors for pulmonary tuberculosis among the tribal community in central India // Indian J. Tuberc. 2017. Jan. Vol. 64, N 1. P. 40–43.
23. Aryapur M., Masjedi M.R., Mortaz E. et al. Intention to Quit Smoking and Associated Factors in Smokers Newly Diagnosed with Pulmonary Tuberculosis // Tanaffos. 2016. Vol. 15, N 1. P. 17–24.
24. Plant A.J., Watkins R.E., Gushulak B. et al. Predictors of tuberculin reactivity among prospective Vietnamese migrants: the effect of smoking // Epidemiol Infect. 2002. Vol. 128, N 1. P. 37–45.
25. Shanaube K., Hargreaves J., Fielding K. et al. Risk factors associated with positive QuantiFERON-TB Gold In-Tube and tuberculin skin tests results in Zambia and South Africa // PLoS One. 2011. Vol. 6, N 4. doi: 10.1371/journal.pone.0018206.
26. Gao L., Bai L., Liu J. et al. Annual risk of tuberculosis infection in rural China: a population-based prospective study // Eur. Respir. J. 2016. Vol. 48, N 1. P. 168–178. doi: 10.1183/13993003.00235–2016.
27. World Health Organization. International Union against Tuberculosis and Lung Disease. A WHO/the Union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. 2007.
28. Den Boon S., van Lill S.W., Borgdorff M.W. et al. Association between smoking and tuberculosis infection: a population survey in a high tuberculosis incidence area // Thorax. 2005. Vol. 60, N 7. P. 555–557.
29. Horne D.J., Campo M., Arentz M. et al. Association between smoking and latent tuberculosis in the U.S. population: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 11. P. e49050.
30. Feng Y., Kong Y., Barnes P.F. et al. Exposure to cigarette smoke inhibits the pulmonary T-cell response to influenza virus and Mycobacterium tuberculosis // Infect Immun. 2011. Vol. 79, N 1. P. 229–237.
31. Robbins C.S., Dawe D.E., Goncharova S.I. et al. Cigarette smoke decreases pulmonary dendritic cells and impacts antiviral im-

- mune responsiveness // Am. J. Resp. Cell Mol. 2004. Vol. 30, N 2. P. 202–211.
32. Lin H.H., Ezzati M., Chang H.Y., Murray M. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study // Am. J. Resp. Crit Care. 2009. Vol. 180, N 5. P. 475–480.
33. Zhang H., Xin H., Li X. et al. A dose-response relationship of smoking with tuberculosis infection: A cross-sectional study among 21008 rural residents in China // PLoS One. 2017. Apr 6. Vol. 12, N 4. P. e0175183.
34. Kanakia K.P., Majella M.G., Thekkur P. et al. High Tobacco Use among Presumptive Tuberculosis Patients, South India: Time to Integrate Control of Two Epidemics // Osong Public Health Res Perspect. 2016. Vol. 7, N 4. P. 228–232.
35. Masjedi M.R., Hosseini M., Aryanpur M. et al. The effects of smoking on treatment outcome in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc Lung Dis. 2017. Vol. 21, N 3. P. 351–356. doi: 10.5588/ijtld.16.0513.
36. Lin H.H., Ezzati M., Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // PLoS Med. 2007. N 4. P. e20.
37. Rathee D., Arora P., Meena1 M. et al. Comparative study of clinico-bacterio-radiological profile and treatment outcome of smokers and nonsmokers suffering from pulmonary tuberculosis // Lung India. 2016. Vol. 33, N 5. P. 507–511.
38. Shamaei M., Samiei-Nejad M., Nadernejad M., Baghaei P. Risk factors for readmission to hospital in patients with tuberculosis in Tehran, Iran: three-year surveillance // Int. J. STD AIDS. 2017. Jan. 1. 956462417691442.
39. Choi C.J., Choi W.S., Lee S.Y., Kim K.S. The Definition of Past Tuberculosis Affects the Magnitude of Association between Pulmonary Tuberculosis and Respiratory Dysfunction: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008–2012 // J. Korean Med Sci. 2017. Vol. 32, N 5. P. 789–795.
40. Cui Z., Lin M., Nie S., Lan R. Risk factors associated with Tuberculosis (TB) among people living with HIV/AIDS: A pair-matched case-control study in Guangxi, China // PLoS One. 2017. Vol. 12, N 3. P. e0173976.
41. Bronner Murrison L., Martinson N., Moloney R.M. et al. Tobacco Smoking and Tuberculosis among Men Living with HIV in Johannesburg, South Africa: A Case-Control Study // PLoS One. 2016. Vol. 28, N 11. P. e0167133.
42. Pollack T.M., Duong H.T., Pham T.T. et al. Cigarette smoking is associated with high HIV viral load among adults presenting for antiretroviral therapy in Vietnam // PLoS One. 2017. Vol. 12, N 3. P. e0173534.
43. Mwiru R.S., Nagu T.J., Kaduri P. et al. Prevalence and patterns of cigarette smoking among patients co-infected with human immunodeficiency virus and tuberculosis in Tanzania // Drug Alcohol Depend. 2017. N 170. P. 128–132. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.11.006.
44. Мордык А.В., Удалова Т.Ю., Багишева Н.В. и др. Характеристика депрессивных тенденций у пациентов с впервые выявленным туберкулезом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016. Т. 8, № 2. С. 82–88. Mordyk A.V., Udalova T.Yu., Bagisheva N.V. et al. Kharakteristika depressivnykh tendentsii u patsientov s vypervye vyjavlennym tuberkulezom // Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2016. T. 8, N 2. S. 82–88.
45. Гурова Я.В., Удалова Т.Ю., Мордык А.В. и др. Личностные особенности пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2016. Т. 19, № 2. С. 30–33. Gurova Ya.V., Udalova T.Yu., Mordyk A.V. et al. Lichnostnye osobennosti patsientov s fibrozno-kavernovzym tuberkulezom legkikh // Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii. 2016. Т. 19, N 2. S. 30–33.
46. Багишева Н.В., Удалова Т.Ю., Мордык А.В. и др. Сравнительная характеристика депрессивных тенденций у пациентов с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29, № 1. С. 154–158. Bagisheva N.V., Udalova T.Yu., Mordyk A.V. et al. Sravnitel'naya kharakteristika depressivnykh tendentsii u patsientov s tuberkulezom i khronicheskoi obstruktivnoi boleznyu legkikh // Uspekhi gerontologii. 2016. Т. 29, N 1. S. 154–158.

Поступила в редакцию 30.10.2017 г.

Сведения об авторах:

Багишева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: ppi100@rambler.ru;
Мордык Анна Владимировна — доктор медицинский наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru;
Мордык Дмитрий Иванович — врач-эксперт Главного бюро медико-социальной экспертизы по Омской области; 644099, Омск, ул. 10 лет Октября, д. 74; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru.

УДК 616-002.5

Современные тенденции в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза

**М.В. Павлова¹, Е.С. Ершова^{1,2}, Т.И. Виноградова¹, Н.В. Сапожникова¹,
Н.В. Заболотных¹, А.Н. Гришко¹**

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер

Modern trends in treatment of drug-resistant tuberculosis

**M. Pavlova¹, E. Ershova^{1,2}, T. Vinogradova¹, N. Sapozhnikova¹,
N. Zabolotnykh¹, A. Grishko¹**

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² Khanty-Mansiysk clinical TB dispensary

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

В статье представлено экспериментально-клиническое исследование по изучению эффективности лечения наиболее тяжелой группы пациентов с туберкулезом органов дыхания. Показано, что перспективным резервом для повышения эффективности комплексной терапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза является включение в схемы лечения противотуберкулезных препаратов нового поколения — бедаквилина и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, обеспечивающих сокращение сроков абдациллирования и положительную рентгенологическую динамику.

Ключевые слова: туберкулез, множественная и широкая лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*, лечение, бедаквилин, перхлозон (тиоуреидоимино-

метилпиридиния перхлорат), доклиническая оценка, клиническая эффективность, нежелательные явления

Summary

The article presents an experimental clinical trial to study the effectiveness of the treatment of the most severe group of patients with tuberculosis of respiratory organs. Demonstrates the use of a new generation of drugs bedaquiline and theorieorientierte of perchlorate in the treatment of pulmonary tuberculosis with ML and XDR *M. tuberculosis* increases the effectiveness of treatment for the cessation of bacterial excretion and radiological positive dynamics.

Key words: tuberculosis, XDR *M. tuberculosis*, the treatment, bedaquiline, tioureidoiminomethyl-pyridiniiperchloras, nonclinical assessment, clinical efficacy, adverse effects

Введение

При развитии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ) выявляется устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) одновременно к двум наиболее эффективным лекарственным средствам — изониазиду и рифампицину [1–4].

Неадекватные режимы химиотерапии (ХТ) при наличии лекарственной устойчивости МБТ могут приводить к неблагоприятному, нередко хроническому течению специфического процесса. Такие пациенты являются бактериовыделителями, что небезопасно для здоровых людей и ухудшает эпидемическую ситуацию в целом по стране [5].

Эффективность лечения ТБ-МЛУ по рекомендациям ВОЗ должна быть не менее 75% [6]. Успех лечения при проведении химиотерапии больным туберкулезом органов дыхания зависит от многих факторов (сопутствующей патологии, переносимости проводимого лечения, качества противотуберкулезных препаратов) [7]. Эффективность лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью МБТ в России составляет 48,8%, а туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя — 36,9% [8, 9]. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий является значимым фактором, который отрицательно сказывается на эффективности лечения при применении стандартных режимов химиотерапии [9]. В настоящее время нарастание лекарственной устойчивости происходит повсеместно и обусловлено поздним выявлением болезни, несвоевременным определением лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, неадекватным назначением химиотерапии, что приводит к низкой эффективности лечения. Отсутствие новых противотуберкулезных препаратов для лечения ТБ-МЛУ способствует развитию хронических форм туберкулеза. Многие авторы указывают на неадекватную проводимую химиотерапию, что является одной из причин формирования множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам [3, 10].

Эффективность химиотерапии значительно снижается при нарастании спектра ЛУ-МБТ [4–6, 10, 11].

Анализ эффективности стандартных режимов химиотерапии, используемых в настоящее время в России, показал их низкую эффективность, что диктует необходимость пересмотра этой терапии туберкулеза легких и назначения комбинации противотуберкулезных препаратов (ПТП) в соответствии с индивидуальным спектром ЛУ возбудителя у каждого конкретного пациента [1, 5, 12].

Своевременное назначение препаратов последнего поколения (бедаквилин, тиоуреидоминометилпиридиния перхлорат) и правильный выбор препаратов резервного ряда по результатам ускоренного определения лекарственной устойчивости возбудителя молекулярно-генетическими методами способствуют повышению эффективности лечения у больных ТБ-МЛУ по основным показателям: прекращению бактериовыделения (97,7%) и закрытию полостей распада (82,7%) [1, 2, 8, 13].

Используемые для лечения туберкулеза схемы составляют комбинацию из пяти–восьми препаратов и включают разнородные химические соединения — антибиотики и химиотерапевтические средства. Применение таких схем терапии в течение длительного периода времени (до 18–24 мес) создает высокую медикаментозную нагрузку на больного и нередко ос-

ложняется возникновением побочных реакций, что в значительной мере затрудняет выздоровление таких пациентов [11, 14, 15].

Цель исследования: повышение эффективности лечения ТБ-МЛУ путем сочетанного применения бедаквилина (Bq) и тиоуреидоминометилпиридиния перхлората (перхлозон, Tpp).

Материалы и методы исследования

Опыты поставлены на 58 мышах инбредной линии C57black/6 (**Филиал «Андреевка» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий ФАНО**) в соответствии с приложением 3 к Приказу Минздрава СССР № 755 от 10.08.1977 и рекомендациями, содержащимися в директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/EС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей. Экспериментальный туберкулез моделировали путем инокуляции в латеральную хвостовую вену 10^6 КОЕ/мышь супензии трехнедельного клинического изолята № 9660 второй генерации из коллекции ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, выделенного от больного впервые выявленным туберкулезом легких, устойчивого к изониазиду (1 мкг/мл), рифампицину (40 мкг/мл), стрептомицину (10, 50 мкг/мл), этионамиду (2 мкг/мл), канамицину (30 мкг/мл) с сочетанными мутациями в генах *rpoB* (резистентность к рифампицину), *katG*, *inhA*, *ahpC* (устойчивость к изониазиду). Модельные животные были разделены на пять групп, в том числе четыре контрольные: 1-я группа (n=19) — зараженные без последующего лечения (контроль заражения); 2-я группа (n=10) — лечение осуществляли с учетом спектра ЛЧ МБТ (амикацин — А, этамбутол — Е, пиразинамид — Z, левофлоксацин — Lfx) без включения ПТП нового поколения (контроль терапии — КТ1); 3-я группа (n=10) — в схеме терапии производили замену четвертого ПТП (Lfx) на бедаквилин (КТ2); 4-я группа (n=9) — Lfx был замещен на тиоуреидоминометилпиридиния перхлорат (КТ3) и основная — 5-я группа (n=10), в которой мыши также получали лечение 4 ПТП по схеме А, Е, бедаквилин (Bq), тиоуреидоминометилпиридиния перхлорат — Tpp. Противотуберкулезную терапию начинали на 14-й день после инфицирования, когда при вскрытии эвтаназированных животных группы контроля заражения визуализировали в легких очаги специфического воспаления. Курс лечения составлял 3 мес. Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: летальность мышей; макроскопическая регистрация пораженности легких и их биометрия (в условных единицах), оценка массивности роста МБТ в дозированных посевах гомогенатов легких на плот-

ную яичную среду Левенштейна–Йенсена (в Ig от числа колониеобразующих единиц на массу легких).

В клиниках ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и КУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер» обследованы и пролечены пациенты (131 чел.) с мультирезистентным туберкулезом органов дыхания. Все пациенты с установленной лекарственной устойчивостью были разделены на четыре группы в зависимости от схемы назначения противотуберкулезной терапии. Основную группу составили 15 пациентов, которые получали химиотерапию с учетом лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ с включением сочетания перхлозона и бедаквилина, и три контрольные группы: ГК1 — 37 человек, получавших схему терапии с учетом ЛЧ МБТ без включения препаратов нового поколения. Контрольная группа 2 (ГК2Вq) — 40 человек, получавших противотуберкулезную терапию с учетом ЛЧ МБТ с включением бедаквилина; контрольная группа 3 (ГК3Tpp) — 39 человек, получавших противотуберкулезную терапию с учетом ЛЧ МБТ с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям, у всех установлена и подтверждена культуральными методами (посевы на плотные и жидкие питательные среды в системе BACTEC MGIT-960) множественная или широкая лекарственная устойчивость. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета

прикладных программ Statistica 6.0, традиционных параметрических методов (вычисление средних арифметических, стандартных ошибок и достоверности различий при $p < 0,05$). Степень связи между изучаемыми признаками определялась с помощью коэффициента корреляции по формуле точного метода Фишера для количественных данных.

Результаты и их обсуждение

Инокуляция животным клинического изолята № 9660 с множественной лекарственной устойчивостью вызвала клиническую картину туберкулеза, что подтверждалось гибелю 50% мышей от инфекции в группе нелеченых мышей (контроль заражения), а также высокими значениями показателей тяжести заболевания (таблица) у выживших особей к завершению эксперимента (26 нед с момента заражения).

Сравнение параметров тяжести течения туберкулезной инфекции в группах пролеченных мышей показало достоверный положительный эффект всех схем терапии (см. таблицу). Очень близкие результаты были получены при использовании AEZBq (КТ2) или AEZTpp (КТ3), менее успешные — в группе КТ1 (без включения ПТП нового поколения). Наибольшая терапевтическая эффективность установлена у мышей, получавших лечение по схеме AEZqTpp (5-я группа). Так, биометрическая оценка легких в этой группе показала значимое снижение коэффициента массы органа по сравнению с данными из групп КТ1, КТ2 и КТ3

Таблица

Показатели тяжести течения туберкулезной инфекции у мышей C57black/6, зараженных штаммом № 9660 с МЛУ, через 3 мес от начала лечения различными схемами терапии ($M \pm m$)

Группа	Условия опыта	Легкие		
		коэффициент массы легких, усл. ед.	индекс поражения легких, усл. ед.	Ig числа жизнеспособных МБТ в посевах гомогенатов легких
1-я	Контроль заражения (без лечения)	1,94±0,09 n=8	3,0±0,07 n=8	4,49±0,05 n=6
2-я	AEZLfx (КТ1)	0,98±0,04 n=10 $p_{1-2} < 0,001$	2,25±0,05 n=10 $p_{1-2} < 0,001$	3,70±0,11 n=6 $p_{1-2} < 0,001$
3-я	AEZBq (КТ2)	0,88±0,04 n=10 $p_{1-3} < 0,001$	2,13±0,03 n=10 $p_{1-2} < 0,001$	3,46±0,08 n=6 $p_{1-3} < 0,001$
4-я	AEZTpp (КТ3)	0,98±0,04 n=9 $p_{1-4} < 0,001$	2,14±0,03 n=9 $p_{1-4} < 0,001$	3,46±0,09 n=6 $p_{1-4} < 0,001$
5-я	AETppBq	0,78±0,03 n=10 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$	2,0±0,01 n=10 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$	3,25±0,04 n=6 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$

($p<0,05-0,001$), а также достоверное уменьшение индекса поражения легких ($p<0,001$), который отражает распространенность очагов специфического воспаления. Наиболее отчетливо в условиях применения схемы АЕВqТрр (5-я группа) уменьшилась и обсемененность легких МБТ по сравнению с показателями в группах КТ1, КТ2, КТ3 (соответственно на 0,45–0,21 Ig числа жизнеспособных микобактерий в легких). Таким образом, на модельных животных показано отчетливое повышение эффективности лечения при сочетанном применении Вq и Трр в комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Среди обследованных пациентов преобладали мужчины — 106 (80,9%) человек, женщин было 19 (19,1%). Более половины пациентов, 98 (74,8%) человек, были в возрасте от 18 до 40 лет, в трудоспособном возрасте от 41 до 65 лет — 33 человека (25,2%). Социальный состав пациентов в исследуемых группах был однородным.

Туберкулез легких выявлен в большинстве случаев при обращении в лечебно-профилактические учреждения с жалобами в 60,4% (79 человек) случаев; в 39,6% (52 человека) — при прохождении профилактического осмотра.

Клинические проявления в различных сочетаниях имели место у 131 (80,9%) пациента. При поступлении в стационар у 81 (61,8%) больного заболевание проявлялось острым началом и сопровождалось выраженным интоксикационным синдромом. Преобладали общие интоксикационные симптомы — субфебрильная температура тела, лабильность вегетативной нервной системы в виде усиленного потоотделения, повышенная утомляемость, общая слабость, снижение аппетита, эмоциональная лабильность. Как правило, туберкулез у таких больных был выявлен при обращении с жалобами и нередко его развитию предшествовали провоцирующие факторы (переохлаждение, острое респираторное заболевание). Подострое начало (немалый кашель с мокротой, мало выраженный интоксикационный синдром) отмечено у 11 (8,4%), бессимптомное — у 39 (29,8%) пациентов.

В клинической структуре туберкулеза преобладали диссеминированный и инфильтративный туберкулез легких, соответственно 82 (62,5%) и 38 (29,0%); у 7 (5,3%) выявлен фиброзно-кавернозный туберкулез, казеозная пневмония диагностирована у 4 (3,0%) человек.

У подавляющего большинства туберкулезный процесс выявлен в фазе распада (88,5% — 116 человек), у 75 из них (57,3%) деструкции имелись в обоих легких.

Половина больных, поступивших в стационар для лечения, имели различные сопутствующие заболевания (60,3% — 79 человек). Наибольшее число забо-

леваний у 12 (15,2%) человек установлено со стороны желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка, гастрит вне обострения; состояли на учете у кардиолога 8 (10,1%) пациентов, и также 6 больных имели изменения со стороны органов зрения и слуха. Патология со стороны бронхолегочной системы (ХОБЛ, ХНЗЛ) и вирусного поражения печени (хронический вирусный гепатит В и С) установлена соответственно у 10,1% пациентов.

На жидких питательных средах в системе BACTEC MGIT-960 положительные результаты получены у всех пациентов анализируемых групп. С помощью посева мокроты на плотных питательных средах у всех пациентов подтверждены положительные результаты выделения микобактерий туберкулеза. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких был подтвержден у всех (100%) пациентов в исследуемых группах.

Лекарственная устойчивость к изониазиду и рифампицину как наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам подтверждена во всех случаях (100%), широкая лекарственная устойчивость — устойчивость, как минимум, к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин) и одному из инъекционных препаратов (канамицин, амикацин, капреомицин) — в 24 случаях (66,7%) соответственно. Множественная лекарственная устойчивость установлена у 30 (22,9%), пред-широкая и широкая лекарственная устойчивость соответственно у 51 (38,9%) и 50 (38,2%) пациентов. Спектр лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам в исследуемых группах представлен на рис. 1.

Установлена наиболее высокая лекарственная устойчивость МБТ к препаратам второго ряда — этионамиду (77,4%), фторхинолону (66,5%) и препарату первого ряда — этамбутолу (70,2%). Достоверных различий по лекарственной устойчивости между группами не установлено.

Эффективность химиотерапии больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, оцениваемая по критерию прекращения бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие среды, показала, что ко второму месяцу лечения в основной группе прекращение бактериовыделения достигнуто достоверно чаще, негативизация мокроты — у 80% (12 человек); ГКВq2 — 63,8% против 29,6% (11 человек) в группе ГК1 и ГК Трр — 36,6% ($p<0,05$). К 4 мес химиотерапии достоверно чаще прекращение бактериовыделения достигнуто между основной группой и ГК1 соответственно у всех 15 (100%) пациентов и 18 (48,6%) больных ($p<0,05$), такая же тенденция сохранялась и к 6 мес химиотерапии (рис. 2).

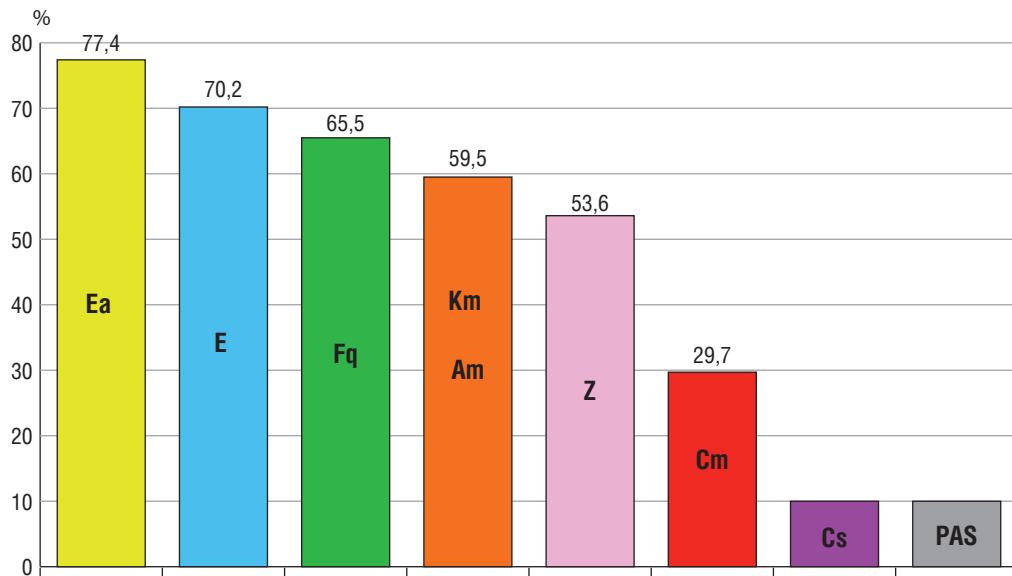


Рис. 1. Спектр лекарственной устойчивости у анализируемой группы. Пояснения в тексте

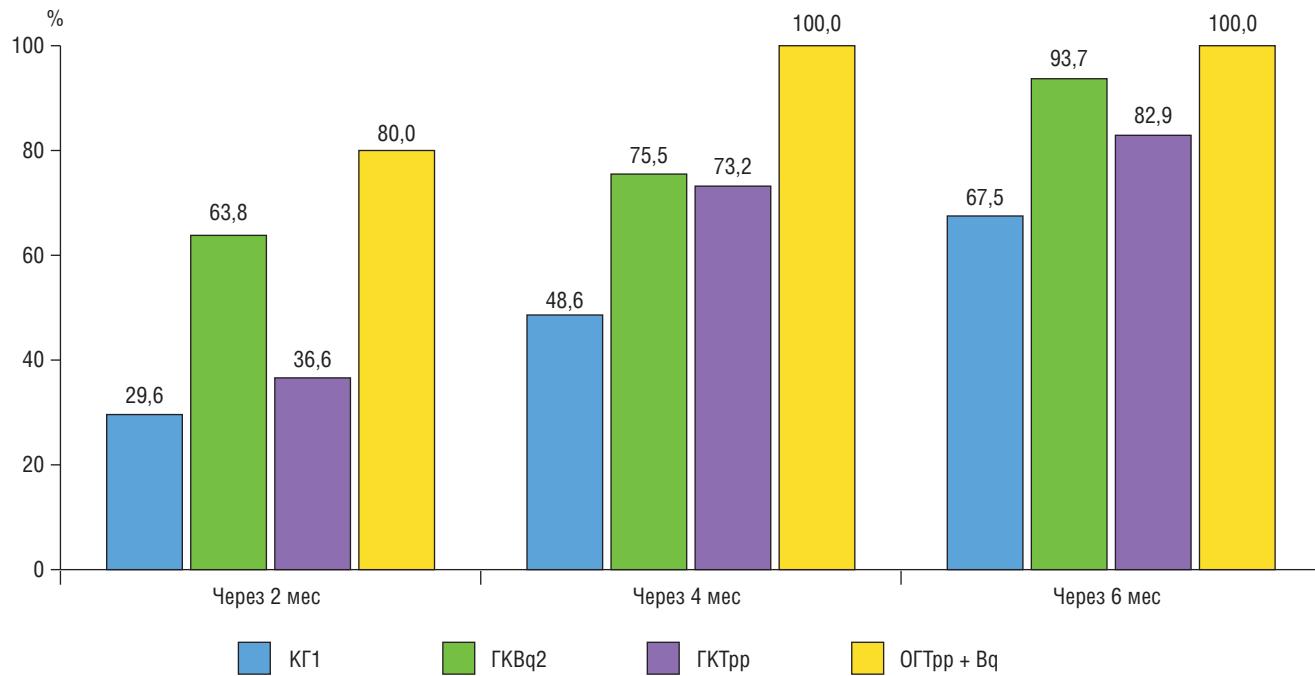


Рис. 2. Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения в группах наблюдения. Пояснения в тексте

Рентгенологическая динамика считалась положительной при рассасывании инфильтративных изменений, уменьшении размеров перикавитарной инфильтрации, сокращении количества очагов, сокращении и закрытии полостей распада в легких. Положительные изменения на МСКТ ОГП в легких к 6 мес терапии отмечены в 74,8% (98) случаев в основной группе. В группах сравнения соответственно: КГ1 — 63%; ГКВq2 — 68,4%; ГКТрр — 69,7% — также достигнута положительная динамика рентгенологических изменений, достовер-

ных различий между группами не установлено. Наибольшая эффективность в основной группе достигнута к 4 мес сочетанного применения препаратов бедаквиллина и тиоуреидометилпиридина перхлората, что свидетельствует о целесообразности сочетанного применения данных препаратов в течение всей интенсивной фазы химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких.

Анализ нежелательных реакций среди анализируемых больных не выявил серьезных нежелательных

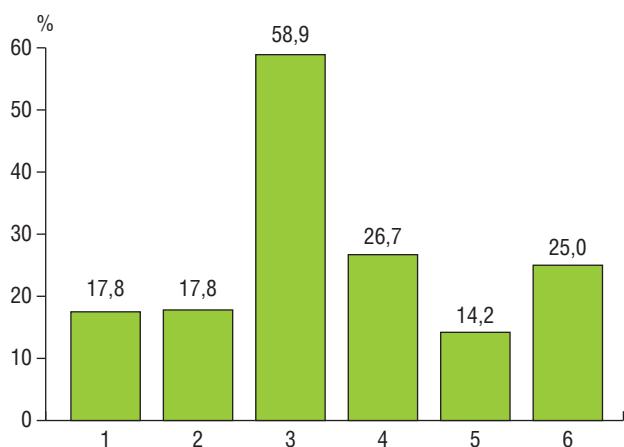


Рис. 3. Нежелательные реакции по системам у анализируемых больных. Пояснения в тексте

реакций. Нежелательные реакции средней степени выраженности установлены у 8,6% пациентов, после временной отмены схемы химиотерапии и назначения симптоматического лечения прием препаратов продолжен в прежнем объеме. Легкие нежелательные реакции зарегистрированы у 58,6% больных, которые не требовали отмены противотуберкулезных препаратов.

Классификация (ВОЗ, 2000 г.), принимающая во внимание поражение определенной системы органов (рис. 3):

- 1) аллергические реакции в виде поражения кожи и ее производных (сыпь, кожный зуд) наблюдались всего у 17,8%;
- 2) гепатотоксические реакции выявлены у 17,8% пациентов;
- 3) поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, изжога, диарея, боли в области эпигастрия) регистрировались у 58,9% пациентов;

- 4) кардиотоксическое влияние было документировано по изменениям ЭКГ (тахикардия, нарушение процессов реполяризации, изменения сегмента ST, удлинения интервала Q-T) у 26,7% пациентов;
- 5) эндокринные нарушения были зарегистрированы у 14,2% больных;
- 6) нейротоксические проявления (слабость, сонливость/бессонница, головокружения) зарегистрированы у 25% пациентов.

Достоверных различий между группами по развитию нежелательных реакций не было.

Выходы

1. В условиях экспериментальной туберкулезной инфекции у мышей инbredной линии C57black/6, вызванной клиническим изолятом с множественной лекарственной устойчивостью, сочетанное применение бедаквилина и тиоуреидометилпиридиния перхлората в составе комплексной химиотерапии обеспечивало достоверное повышение эффективности лечения: уменьшалась распространенность специфического воспаления в легких (по индексу поражения и коэффициенту их массы), усиливался клиренс легких от МБТ.
2. Сочетанное использование бедаквилина и тиоуреидометилпиридиния перхлората в комплексной терапии туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ позволяет достоверно чаще повысить эффективность лечения по показателю «прекращение бактериовыделения» и в более короткие сроки (2 мес). По числу нежелательных явлений достоверных различий в группах не выявлено. Все нежелательные явления соответствовали легкой и умеренной степени тяжести.
4. Айзиков Д.Л. и др. Опыт применения препаратов третьего ряда в условиях клинической практики // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016. № 5. С. 7–13. Aizikov D.L. i dr. Opyt primeneniya apreparatov tret'egoryadya v usloviya khklinicheskoi praktiki // Tuberkulez i sotsial'noznauchimye zabolевaniya. 2016. N 5. S. 7–13.
5. Mirza I.A. et al. Extensively and pre-extensively drug resistant tuberculosis in clinical isolates of multi-drug resistant tuberculosis using classical second line drugs (levofloxacin and amikacin) // J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2015. Vol. 25, N 5. P. 337–341. doi: 10.1016/j.jcps.2015.05.001.
6. Чернохаева И.В. и др. Эффективность лечения туберкулеза легких у пациентки с сопутствующей соматической патологией (клинический пример) // Медицинский альянс. 2016. № 3. С. 63–68. Chernokhaeva I.V. i dr. Effektivnost' lecheniya tuberkuleza legkikh u patsientki s soputstvuyushchey somaticheskoi patologiei (klinicheskiy primer) // Meditsinskii al'yans. 2016. N 3. S. 63–68.

Список литературы

1. Скрягина Е.М. и др. Эффективные пути решения проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Беларусь // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 18–24. Skryagina E.M. i dr. Jeffektivnye eputireshenij a problem y tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennojustojchivost'ju v Respublike Belarus' // Tuberkulez i boleznilegkih. 2014. N 3. P. 18–24.
2. Фтизиатрия: национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с. Fтиziatriya: Natsional'nye klinicheskie rekomenedatsii / pod red. P.K. Yablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 240 s.
3. Castro A.T. et al. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years // Rev. Port. Pneumol. (2006). 2015. Vol. 21, N 3. P. 144–150. doi: 10.1016/j.rppne.2014.08.004.

7. Jiang R.H., Xu H.B., Fu J. Outcomes of Chinese herb medicine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Complement Ther Med. 2015. Vol. 23, N 4. P. 544–554. doi: 10.1016/j.ctim.2015.06.006.
8. Лучкевич В.С., Хасанова Е.А. Тенденции эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор) // Медицинский альянс. 2016. № 3. С. 20–23. Luchkevich V.S., Khasanova E.A. Tendentsii epidemiologicheskoi situatsii po tuberkulezu v Rossii na sovremennom etape (obzor) // Meditsinskii al'yans. 2016. N 3. S. 20–23.
9. Яблонский П.К. и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон» // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18, № 1. С. 42–48. Yablonskiy P.K. i dr. Doklinicheskie i klinicheskie issledovaniya novogo protivotuberkuleznogo preparata «Perkhlozon» // Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2016. T. 18, N 1. S. 42–48.
10. Тестов В.В. и др. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Рос. Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 4. С. 9–13. Testov V.V. i dr. Rezul'taty khimioterapii u bol'nykh tuberkulezom s mnogozhestvennoi lekarstvennoi ustoichivost'yu vozбудitelya v regionakh Ros. Federatsii // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014. N 4. S. 9–13.
11. Jeon D. Medical Management of Drug-Resistant Tuberculosis // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). 2015. Vol. 78, N 3. P. 168–174. doi: 10.4046/trd.2015.78.3.168.
12. Стерликов С.А., Тестов В.В., Васильева И.А. Результаты лечения пациентов с множественной и широкой лекарствен-
- ной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2012 году в Российской Федерации и в мире // Туберкулез и болезни легких. 2016. № 1. С. 22–27. Sterlikov S.A., Testov V.V., Vasill'eva I.A. Rezul'tat y lecheniya patsientov s mnogozhestvennoi i shirokoi lekarstvennoi ustoichivost'yu vozbuditelya, zaregistrirovannykh v 2012 godu v Rossiiskoi Federatsii i v mire // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2016. N 1. S. 22–27.
13. Мякишева Т.В. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук спец. 14.01.16 / Мякишева, Татьяна Владимировна; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. М., 2013. 48 с. Myakisheva T.V. Osobennosti techeniya i effektivnost' lecheniya tuberkuleza legkikh s lekarstvennoi ustoichivost'yu vozbuditelya u lits molodogo vozrasta: avtoref. dis. d-ra med. nauk spets. 14.01.16 / Myakisheva, Tat'yana Vladimirovna; Pervyi Moskovskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet im. I.M. Sechenova. Moscow, 2013. 48 s.
14. Иванова Д.А. Лекарственное поражение печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии: вопросы эпидемиологии, диагностический подход // Медицинский альянс. 2015. № 1. С. 98. Ivanova D.A. Lekarstvennoe porazhenie pcheni na fone protivotuberkuleznoi khimioterapii: voprosy epidemiologii, diagnosticheskii podkhod // Meditsinskii al'yans. 2015. N 1. S. 98.
15. Velásquez G.E. et al. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death // Clin. Infect. Dis. 2014. Vol. 59, N 1. P. 9–15.

Поступила в редакцию 25.10.2017 г.

Сведения об авторах:

- Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: mv@spbniif.ru;
- Ершова Елена Сергеевна — аспирант отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; врач-фтизиатр Ханты-Мансийского клинического противотуберкулезного диспансера; 628011; Ханты-Мансийск, Ханты-Мансийский автономный округ, ул. Гагарина, д. 76а; e-mail: ele3897@mail.ru;
- Виноградова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vinogradova@spbniif.ru;
- Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru;
- Заболотных Наталья Вячеславовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: zabol-natal@yandex.ru;
- Гришко Алевтина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, научный консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbniif_all@mail.ru.

Эффективность курсов химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

В.Б. Галкин¹, С.А. Стерликов², Р.С. Яруллина³, Е.А. Юхнова⁴,
А.К. Свичарская⁵, О.А. Подгайнaya⁶, Н.Д. Пирогова⁷, Н.И. Панкова⁸,
О.А. Овчинникова⁹, О.В. Овсянкина⁷, П.А. Милютина¹⁰, И.В. Кустова⁸,
Ю.С. Кононенко¹⁰, О.Г. Зырянова¹¹, А.Е. Зеленина⁹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва

³ Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер, г. Казань

⁴ Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии

⁵ Севастопольский противотуберкулезный диспансер

⁶ Крымский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии, г. Симферополь

⁷ Областной противотуберкулезный диспансер, г. Тюмень

⁸ Костромской противотуберкулезный диспансер

⁹ Липецкий противотуберкулезный диспансер

¹⁰ Республикаансий противотуберкулезный диспансер, г. Петрозаводск

¹¹ Иркутская областная клиническая туберкулезная больница

Treatment outcomes in patients with tuberculosis, combined with HIV-infection

V. Galkin¹, S. Sterlikov², R. Jarullina³, E. Juhnova⁴, A. Svicharskaja⁵,
O. Podgajnaja⁶, N. Pirogova⁷, N. Pankova⁸, O. Ovchinnikova⁹, O. Ovsjankina⁷,
P. Miljutina¹⁰, I. Kustova⁸, Ju. Kononenko¹⁰, O. Zyrjanova¹¹, A. Zelenina⁹

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow

³ Republican Clinical TB Dispensary, Kazan

⁴ Novgorod clinical specialized center of phthisiopulmonology

⁵ Sevastopol TB Dispensary

⁶ Crimean Clinical Center of Phthisiology and Pulmonology, Simferopol

⁷ Regional TB dispensary, Tyumen

⁸ Kostroma TB Dispensary

⁹ Lipetsk TB Dispensary

¹⁰ Republican TB Dispensary, Karelia, Petrozavodsk

¹¹ Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

Формы федерального и отраслевого статистического наблюдения не содержат сведений о результатах лечения больных туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией. В исследование включили 5820 пациентов с впервые выявленным туберкулезом и 1075 с рецидивами туберкулеза, зарегистрированных для лечения в 2015 г. в 9 субъектах России, ведущих электронный регистр больных туберкулезом. В их числе были 669 впервые выявленных больных и 153 с рецидивом туберкулеза с наличием ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ+). Результаты курсов химиотерапии стратифицировали по гендерному и возрастному признакам. Перерегистрация пациентов для лечения по IV, V режиму химиотерапии при наличии ВИЧ-инфекции происходит чаще как у впервые выявленных больных туберкулезом — 20,0% (ТБ/ВИЧ— 13,7%) с максимумом в подгруппах до 24 лет и 55–64 года, где доля МЛУ превышает 33%, так и у больных с рецидивом туберкулеза — 42,5% (ТБ/ВИЧ— 29,8%). Сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией значительно снижает частоту успешного лечения у впервые выявленных больных с 77,3 до 52,7%, у больных с рецидивом туберкулеза с 63,0 до 39,8% ($p<0,001$), что также можно наблюдать в гендерных и большинстве возрастных подгрупп. В возрастных подгруппах при ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ— отмечается общая тенденция снижения с возрастом доли исходов «выбыл» и «прервал курс химиотерапии» и роста доли умерших от ТБ. При наличии ВИЧ-инфекции летальный исход не от туберкулеза составляет при впервые выявленных случаях 26,6%, при рецидивах — 29,5%, с возрастным максимумом в 45–54 года.

Ключевые слова: туберкулез и ВИЧ-инфекция, исходы лечения ТБ/ВИЧ, возрастные и гендерные особенности исходов лечения туберкулеза

Введение

Сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией оказывает, несомненно, негативное влияние на результаты химиотерапии у больных туберкулезом. Это подтверждается данными глобальных отчетов ВОЗ по туберкулезу [1, 2]. Формы федерального и отраслевого статистического наблюдения не содержат сведений о результатах лечения больных туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией. Имеются лишь отдельные публикации, рассматривающие сравнительную результативность лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ+) в отдельных регионах России. Так, Н.Э. Романцева [3] в автореферате диссертации отмечает, что «Стандартная противотуберкулезная терапия инфильтративного туберкулеза легких у больных

Summary

In the statistics of the Russian Federation there is no information about the results of treatment of patients with TB/HIV. This study partially replenishes this gap. The study includes 5,820 patients with new cases of tuberculosis and 1075 with relapses registered for treatment in 9 Russian regions in the electronic register of tuberculosis patients in 2015, including 669 new cases and 153 TB/HIV relapses. Outcomes of treatment were stratified by gender and age. In the case of treatment for MDR- or XDR-regimens, new cases of TB/HIV need more often than new TB cases without HIV (20.0 and 13.7%). The most frequent transfer to treatment for MDR- or XDR-regimens of new cases of TB/HIV occurs in the group up to 24 years and 55–64 years (more than 33%). TB/HIV relapses were also more often treated for MDR- or XDR-based treatment than HIV-free TB (42.5% at 29.8%). Treatment success rate for new TB/HIV cases is 1.5 times lower than for new TB cases without HIV (52.7% and 77.3%; $p<0,001$). The frequency of successful treatment for TB/HIV relapses is 1.6 times less than for HIV-free TB (39.8% and 63.0%; $p<0,001$). In the gender and most age groups, this ratio is maintained. With an increase in age, both in cases of TB/HIV and in TB without HIV, there is a decrease in the percentage of outcomes «lost to follow up» and «transferred» and the proportion of deaths from tuberculosis is increasing. The lethality not from tuberculosis in new cases of TB/HIV was 26.6%, in TB/HIV relapses — 29.5%. The age-related maximum of lethality not from tuberculosis in TB/HIV patients was at the age of 45–54 years.

Keywords: tuberculosis and HIV infection, treatment outcomes of TB/HIV, age and gender characteristics of tuberculosis treatment outcomes

ВИЧ-инфекцией является малоэффективной, степень исчезновения клинических проявлений туберкулеза является низкой». И.В. Воробьёва [4] отмечает, что эффективность лечения туберкулеза у больных туберкулезом была в почти 1,5 раза ниже, смертность — в 24 раза выше. Т.И. Морозова и Т.Ю. Салина [5] отмечают: «Эффективность лечения ТБ по клинико-рентгенологическим данным и прекращению бактериовыделения у данной категории больных составила 41,5%». Л.А. Шовкун и соавт. [6] при анализе стационарного этапа лечения больных ТБ/ВИЧ+ отмечают, что эффективность лечения пациентов ТБ/ВИЧ+ по сравнению с больными туберкулезом, у которых не было ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-) по критерию закрытия полостей распада, была в 2,3 раза ниже, а по абациллизации — в 1,9 раза ниже. Наиболее полным представляется исследование, про-

веденное М.В. Синицыным и соавт. в г. Москве [7], в котором на большой выборке пациентов, лечившихся в г. Москве, рассматриваются исходы лечения в соответствии со стандартными международными определениями. Тем не менее широкое прикладное исследование результатов лечения больных ТБ/ВИЧ не проводилось; это не позволяло публиковать сведения о лечении больных ТБ/ВИЧ+ в глобальном отчете, а также судить об особенностях исходов их лечения по сравнению с пациентами ТБ/ВИЧ– в Российской Федерации в целом.

Цель исследования: проведение мультицентрового межрегионального исследования результативности лечения больных ТБ/ВИЧ+ по I, II (А, Б), III режимам химиотерапии в соответствии с международными критериями.

Нашей **задачей** было сопоставление исходов курсов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом и больных с рецидивом туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и без нее. Результаты стратифицировали по гендерному и возрастному признакам.

Материалы и методы исследования

В исследование включили 5820 пациентов с впервые выявленным туберкулезом (ТБ) и 1075 с рецидивами туберкулеза, зарегистрированных для лечения в 2015 г. в 9 субъектах Российской Федерации (Иркутская, Костромская, Новгородская, Липецкая, Тульская, Тюменская области, республики: Карелия, Крым, Татарстан, г. Севастополь), ведущих электронный регистр больных туберкулезом, позволяющий сделать выгрузку в определенном стандартном формате. Ре-

зультаты курсов химиотерапии (КХТ) стратифицировали по гендерному и возрастному признакам. Статистическая достоверность различий оценивалась по критерию углового преобразования Фишера.

Среди впервые выявленных больных ТБ было 3907 мужчин и 1913 женщин; в возрасте: до 17 лет — 239, 18–24 — 304, 25–34 — 1443, 35–44 — 1493, 45–54 — 952, 55–64 — 730, 65 лет и более — 425, у 234 данные о возрасте отсутствовали (н.д.). Основную группу составили 669 больных туберкулезом с наличием ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ+), контрольную группу — 5151 больной туберкулезом без ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ–).

Среди больных с рецидивами ТБ было 857 мужчин и 218 женщин в возрасте до 17 лет — 2, 18–24 года — 20, 25–34 года — 192, 35–44 года — 325, 45–54 года — 253, 55–64 года — 155, 65 лет и более — 99, нет данных о возрасте у 29 пациентов. Основную группу составили 153 больных ТБ/ВИЧ+. В контрольную группу вошли 922 больных ТБ/ВИЧ–.

Распределение пациентов ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ– по полу и возрасту представлено в таблице.

Результаты и их обсуждение

У 200 (3,4%) впервые выявленных пациентов диагноз туберкулеза был снят. Частота отмены диагноза нарастала в старших возрастных подгруппах: если в возрасте 18–24 и 25–34 лет она составляла 1,6–1,7%, то при 35–44 годах — 2,3%, 45–54 — 3,9%, 55–64 — 7,9%, а в возрасте 65 лет и старше достигала 9,6%. Среди 669 пациентов с ВИЧ-инфекцией эта тенденция не

Таблица

Возрастная и гендерная характеристика больных туберкулезом

Показатель	Всего	Возрастные группы, годы						Пол	
		<25	25–34	35–44	45–54	>55	н. д.	муж.	жен.
Всего впервые выявленных больных ТБ	ВИЧ+	669	19	245	300	69	18	18	458
	ВИЧ–	5151	524	1198	1193	883	1137	216	3449
из них: диагноз туберкулез отменен	ВИЧ+	5	0	0	4	1	0	0	5
	ВИЧ–	195	5	24	30	36	99	1	129
перерегистрированы в связи с МЛУ	ВИЧ+	133	7	48	54	14	5	5	94
	ВИЧ–	679	72	165	179	129	91	43	470
проведены КХТ по I, II, III режимам	ВИЧ+	531	12	197	242	54	13	13	359
	ВИЧ–	4277	447	1009	984	718	947	172	2850
Всего больных с рецидивом туберкулеза	ВИЧ+	153	1	31	95	22	2	2	122
	ВИЧ–	896	21	161	224	222	241	27	713
из них: перерегистрированы в связи с МЛУ	ВИЧ+	65	1	9	42	11	0	2	49
	ВИЧ–	267	8	49	72	69	60	9	213
проведены КХТ по I, II, III режимам	ВИЧ+	88	0	22	53	11	2	0	73
	ВИЧ–	629	13	112	152	153	181	18	500

пролечивалась, а сама отмена диагноза регистрировалась значительно реже — только у 5 (0,7%) пациентов в возрасте от 35 до 54 лет.

Из 5620 впервые выявленных больных туберкулезом с подтвержденным диагнозом 812 (14,4%) были перерегистрированы на лечение по IV, V режиму химиотерапии, причем при сопутствующей ВИЧ-инфекцией (664 больных) к перерегистрации на IV, V режим химиотерапии прибегали значительно чаще — в 20,0% (133 случая), чем при ее отсутствии — 13,7% (679 случаев, $p<0,001$). При ТБ/ВИЧ- умеренно выраженный максимум частоты перерегистрации на IV, V режим химиотерапии приходится на средние возрастные группы от 18 до 54 лет — 14,1–15,5%, в то время как при ТБ/ВИЧ+ в подгруппах до 24 лет и 55–64 года доля перерегистрированных на IV, V режим пациентов превышает 33% (рис. 1). У мужчин перерегистрация на IV, V режим химиотерапии чаще наблюдается при сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией (20,8%), чем без нее (14,2%, $p<0,001$).

Из 1049 больных с рецидивом туберкулеза с подтвержденным диагнозом 332 (31,6%) были перерегистрированы на лечение по IV, V режиму химиотерапии, причем при ТБ/ВИЧ+ (65 из 153 случаев — 42,5%) также значительно чаще, чем при ТБ/ВИЧ- — 29,8% (267 из 896 случаев — 29,8%; $p<0,001$). Доля перерегистрированных для лечения на IV, V режим больных рецидивом туберкулеза была достоверно выше, чем у впервые выявленных больных (см. рис. 1). В гендерных и большинстве возрастных подгрупп также отмечена тенденция к увеличению доли перерегистрированных для лечения на IV, V режимы химиотерапии при наличии ВИЧ-инфекции.

Сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией значительно снижает долю успешного лечения как у впервые выявленных больных: с 77,3% у ТБ/ВИЧ- до 52,7% у ТБ/ВИЧ+, так и при рецидивах туберкулеза: соответственно с 63,0% до 39,8% ($p<0,001$), что также можно наблюдать в гендерных и большинстве возрастных подгрупп (рис. 2).

Исходы курсов химиотерапии (КХТ) изучили у 4808 пролеченных впервые выявленных пациентов с туберкулезом различных локализаций, в том числе: 4371 больной туберкулезом легких и 437 — туберкулезом внелегочных локализаций (258 — туберкулезом органов дыхания без туберкулеза легких и 179 — туберкулезом других органов); 3209 мужчин и 1599 женщин; в возрасте: до 24 лет — 459, 25–34 — 1206, 35–44 — 1226, 45–54 — 772, 55–64 — 599, 65 и более — 361, нет данных у 185 пациентов. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции диагностировано у 531 пациента.

Успешное лечение больных туберкулезом внелегочных локализаций наблюдалось чаще (79,9%), чем больных туберкулезом легких (74,0%; $p<0,05$), при-

чем эта тенденция характерна только для пациентов ТБ/ВИЧ-, как мужчин, так и женщин (рис. 3). Среди пациентов с ТБ/ВИЧ+ достоверных различий частоты успешного лечения при легочном и внелегочном туберкулезе не отмечено.

Если проанализировать структуру пяти неблагоприятных исходов у впервые выявленных пациентов, приняв их общее количество за 100% (рис. 4), то можно отметить, что при ТБ/ВИЧ- исходы «неэффективный КХТ», «умер не от туберкулеза» и «прервал курс химиотерапии» составляют по 22,0–22,3% неблагоприятных исходов, «выбыл» — 18,6% и «умер от туберкулеза» — 14,7%. В группе ТБ/ВИЧ+ резко увеличивается доля «умер не от туберкулеза» до 56,2% за счет снижения долей остальных исходов: «неэффективный курс химиотерапии» — 12,4%, «умер от туберкулеза» — 3,6%, «прервал курс химиотерапии» — 17,5% и «выбыл» — 10,4%. Все различия в группах ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ- статистически значимы ($p<0,05$), в гендерных подгруппах существенных различий не отмечено.

В возрастных подгруппах (рис. 5) при ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ- отмечается общая тенденция снижения с возрастом доли исходов «выбыл» и «прервал курс химиотерапии» и роста летальности от туберкулеза. Доля умерших не от туберкулеза при ТБ/ВИЧ- достигает максимума в возрасте старше 54 лет — 33,2%, а при ТБ/ВИЧ+ уже в возрасте 25–44 года превышает 50%, в более старшем возрасте — выше 60%. Тенденция к снижению с возрастом доли исхода «неэффективный курс химиотерапии» отмечается только при ТБ/ВИЧ+.

Среди всех исходов лечения в группе ТБ/ВИЧ- (рис. 6) доля каждого из неблагоприятных исходов КХТ составляла менее 6%: «неэффективный курс химиотерапии», «прервал курс химиотерапии» и «выбыл» наблюдались в 5,0–5,1% случаев, несколько реже — летальный исход не от туберкулеза (4,2%), причем частота их регистрации у мужчин (соответственно 5,6–5,7% и 4,6%) была достоверно выше, чем у женщин (3,7–3,9% и 3,5%; $p<0,05$). Наиболее редко по сравнению с другими исходами при ТБ/ВИЧ- регистрировалась летальность от туберкулеза — 3,3% ($p<0,05$) без статистически значимых различий между показателями у мужчин (3,6%) и женщин (2,9%). Возрастные тенденции наиболее наглядно проявляются при сравнении подгрупп 25–34 года и старше 54 лет. Если в подгруппе молодого возраста преобладают исходы «прервал курс химиотерапии» (6,6%) и «выбыл» (5,2%), а частота летальных исходов низка (от туберкулеза — 1,8%, не от туберкулеза — 3,4%), то в старшем возрасте они, наоборот, достигают максимума (соответственно 5,4% и 8,1%) при низкой доле прерывания курса химиотерапии (3,4%) и выбытия (2,2%) ($p<0,05$).

При наличии ВИЧ-инфекции (рис. 7) безусловным лидером ($p<0,05$) среди неблагоприятных является

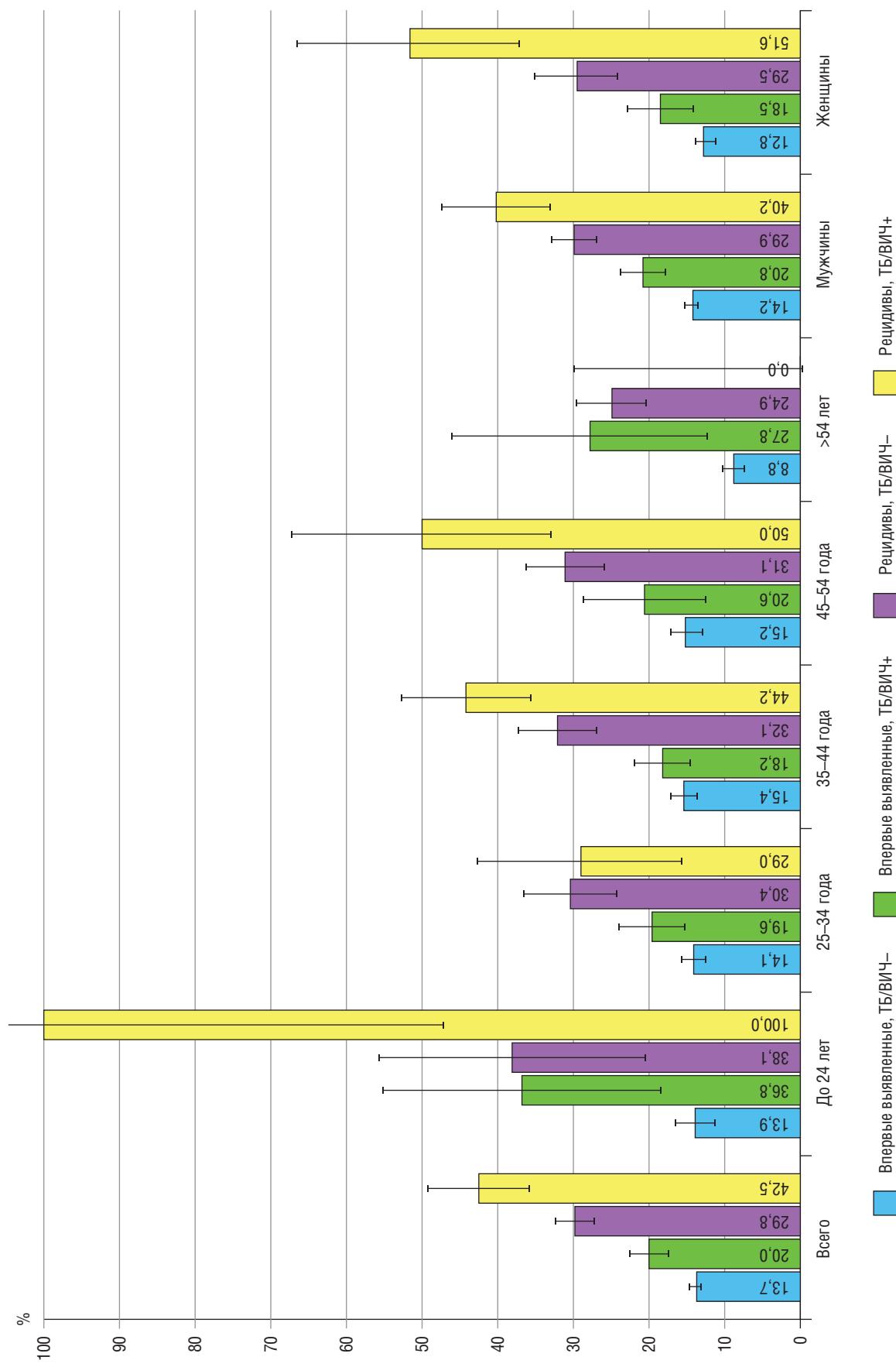
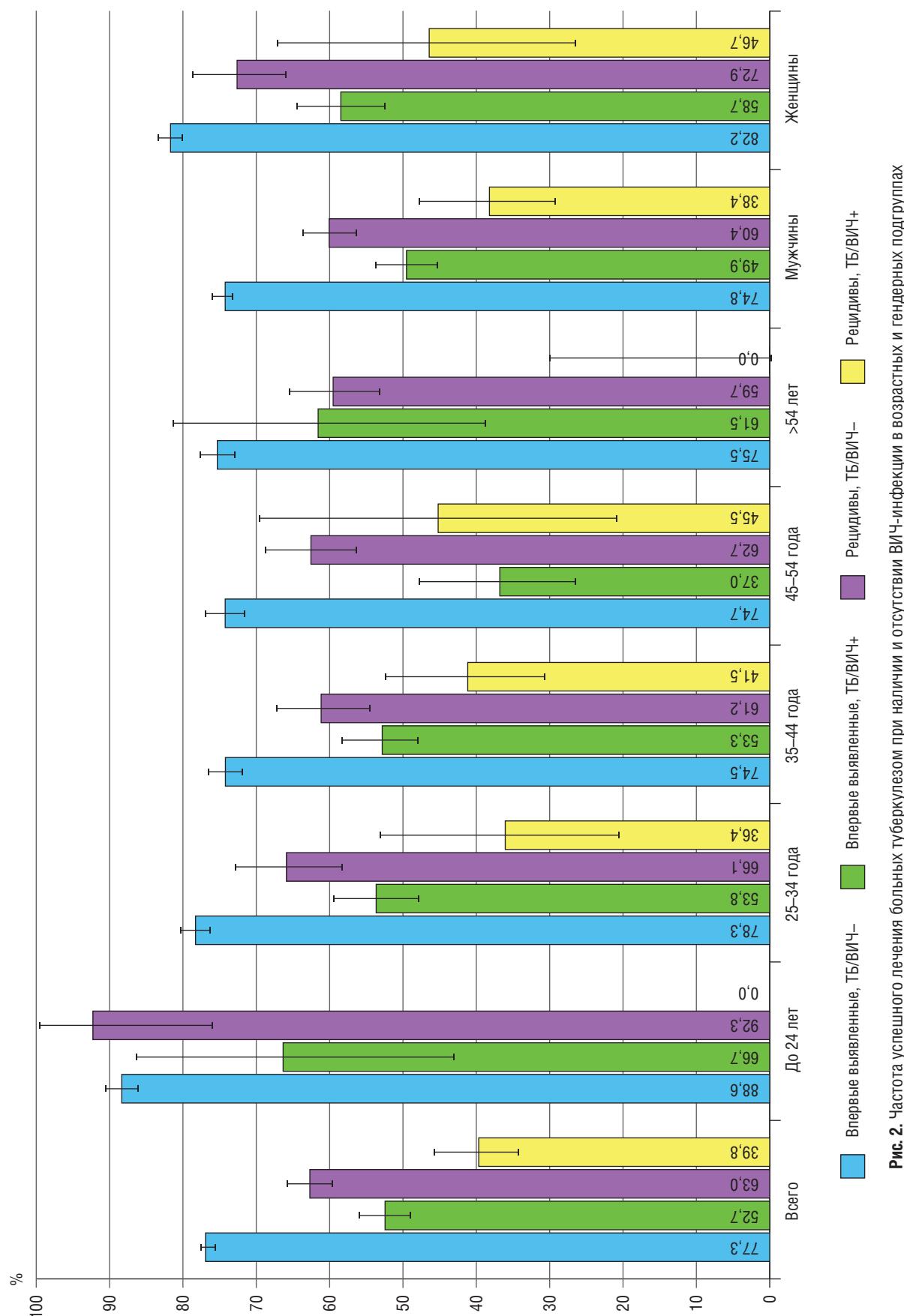


Рис. 1. Доля больных туберкулезом, перерегистрированных для лечения по IV, V режиму химиотерапии, при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции в зависимости от пола и возраста



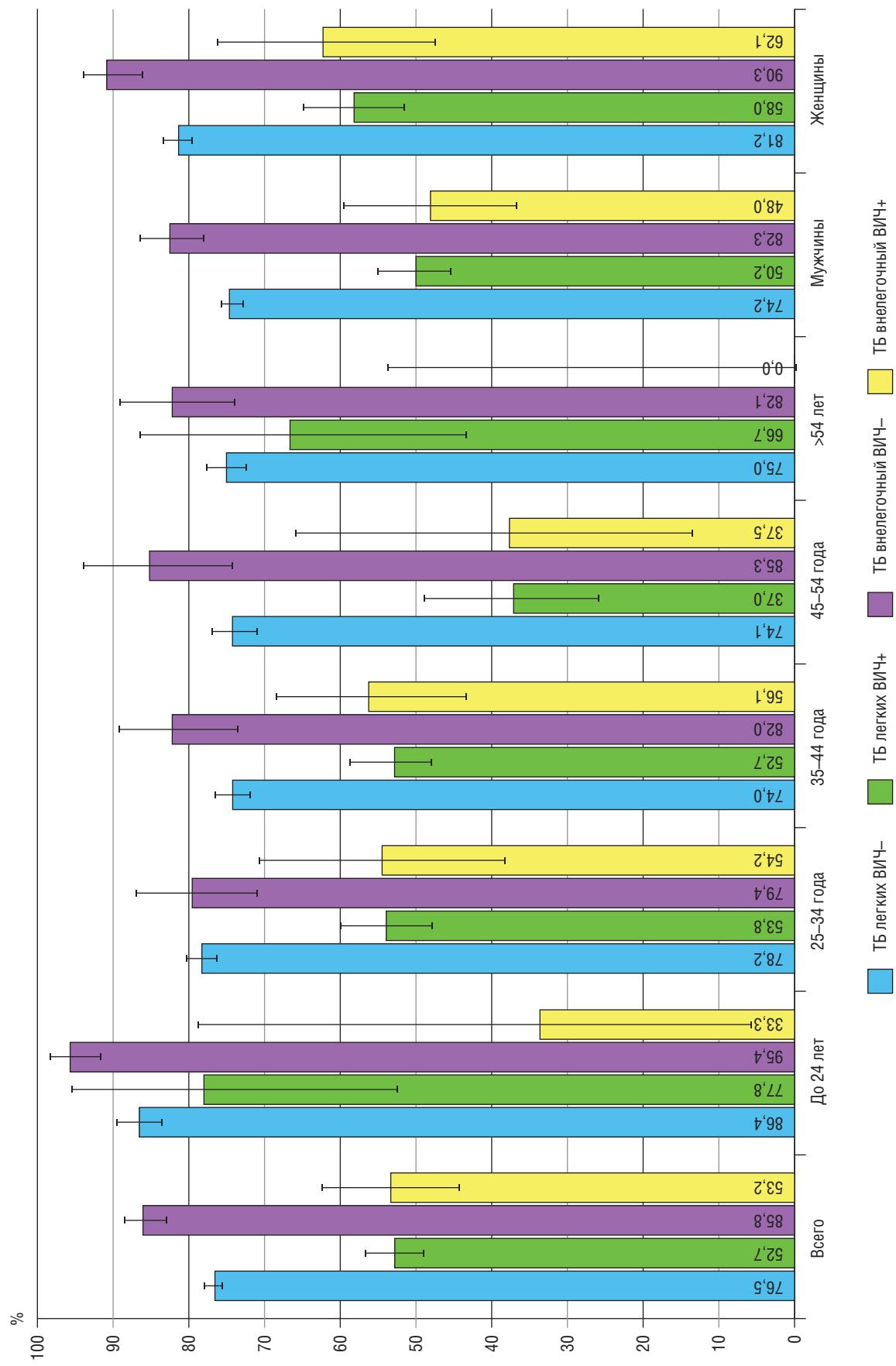


Рис. 3. Частота успешного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких и внелегочных локализаций в возрастных и гендерных подгруппах

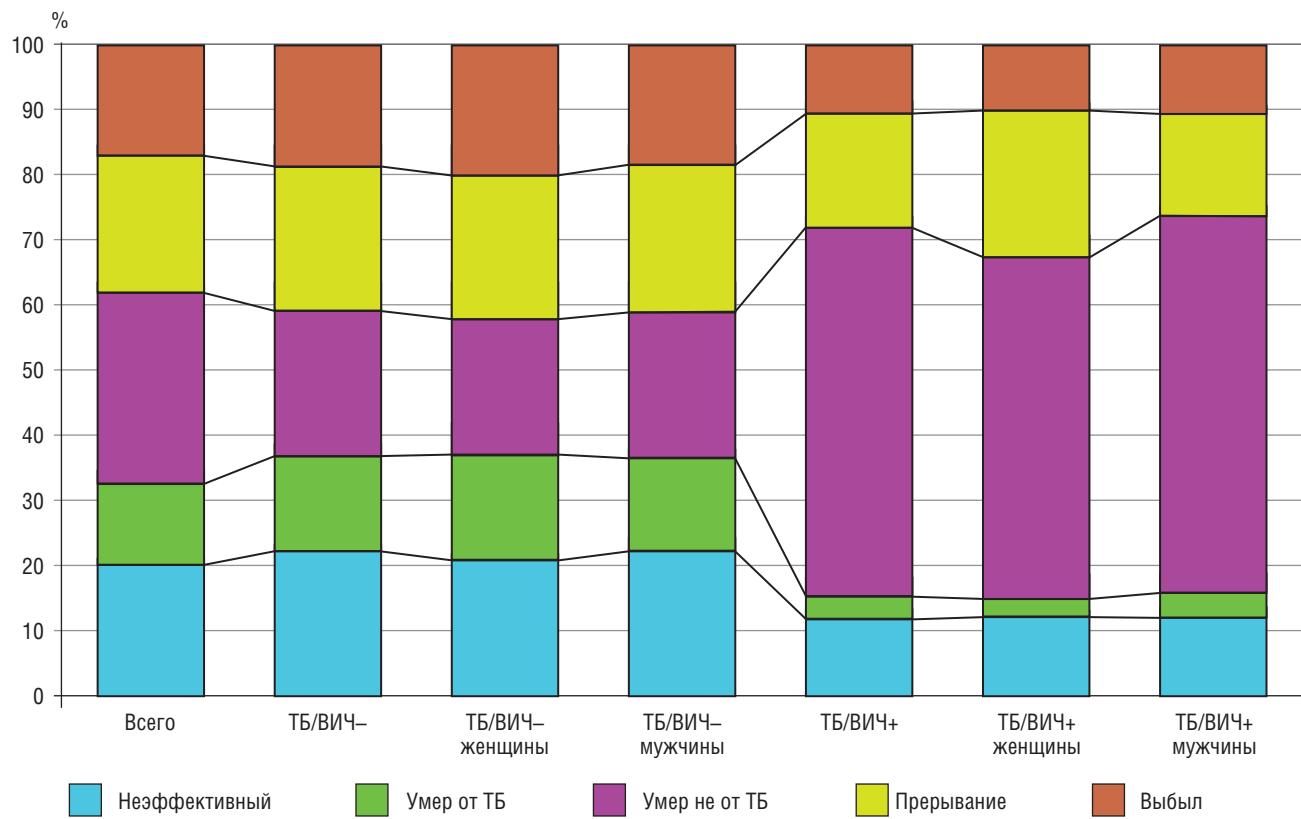


Рис. 4. Структура неблагоприятных исходов курса химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции и в гендерных подгруппах

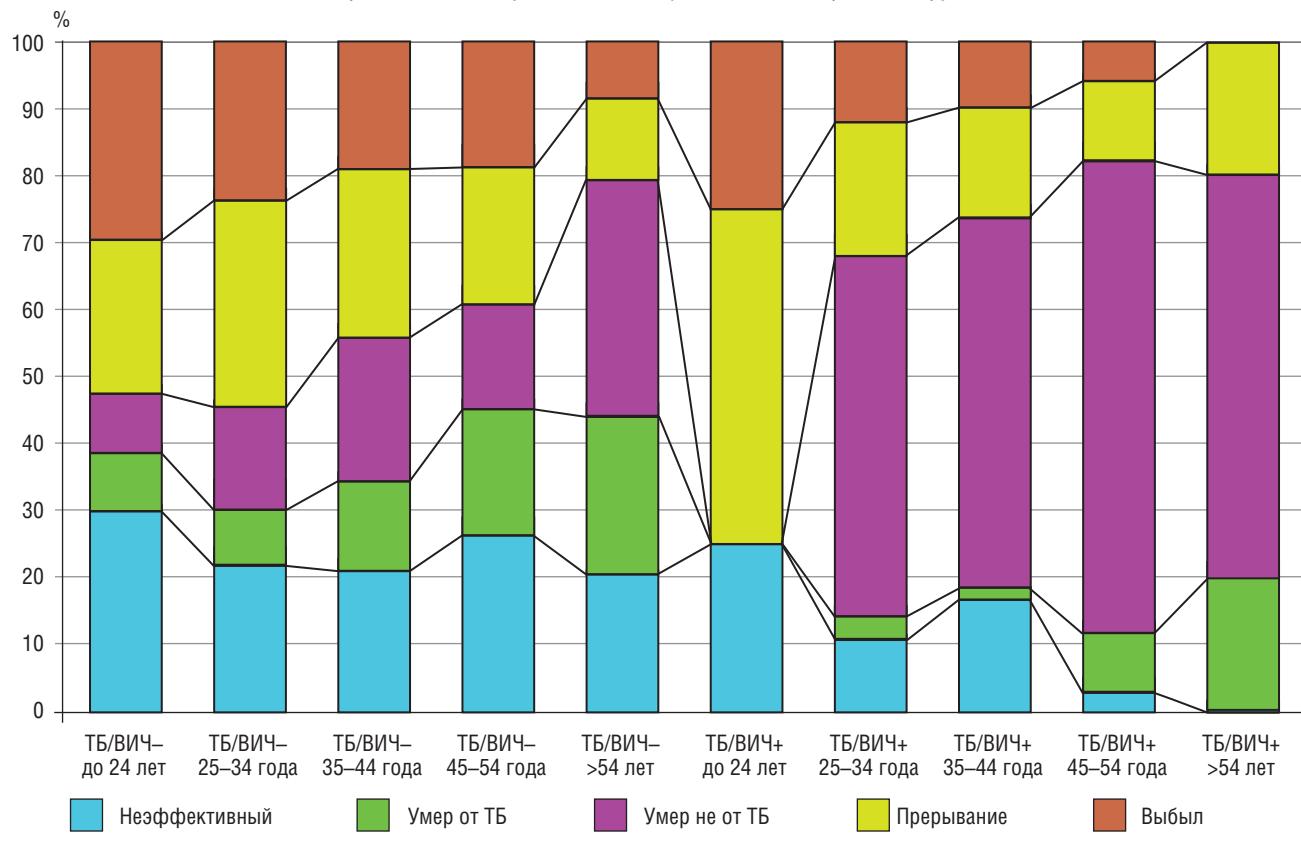


Рис. 5. Структура неблагоприятных исходов курса химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом при наличии и отсутствии ВИЧ-инфекции в возрастных подгруппах

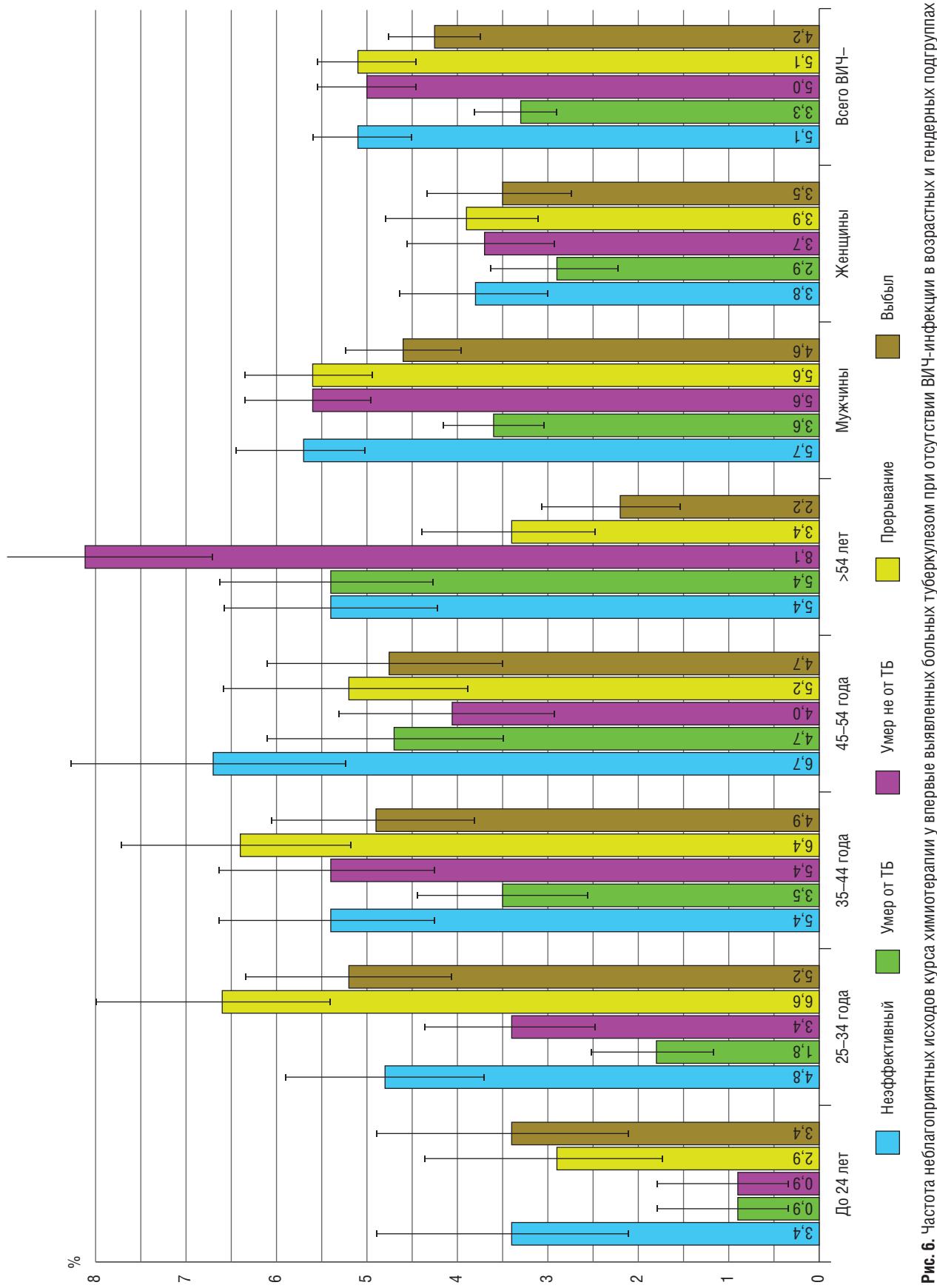


Рис. 6. Частота неблагоприятных исходов курса химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом при отсутствии ВИЧ-инфекции в возрастных и гендерных подгруппах

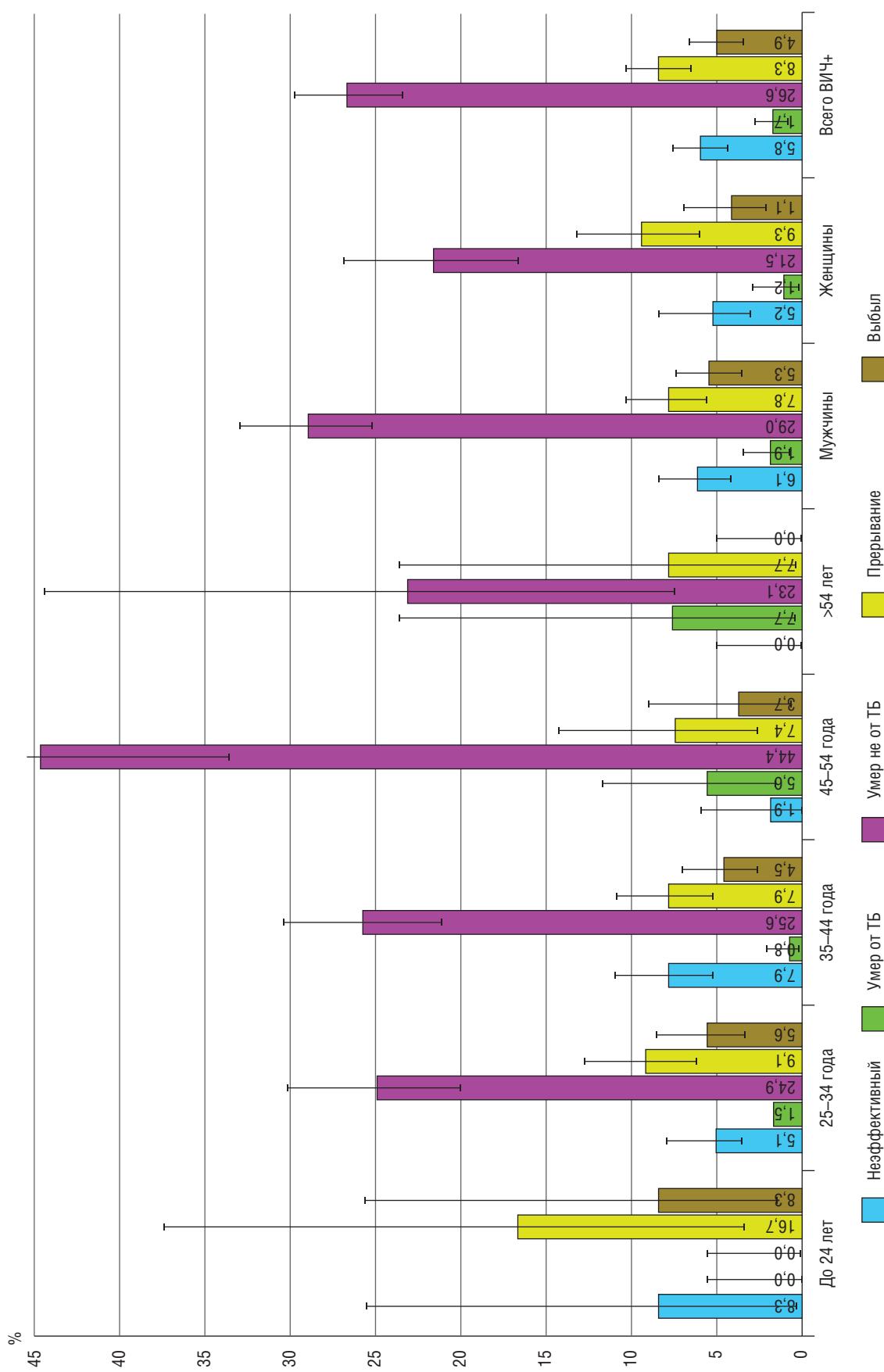


Рис. 7. Частота неблагоприятных исходов курса химиотерапии у первые выявленных больных туберкулезом при наличии ВИЧ-инфекции в возрастных и гендерных подгруппах

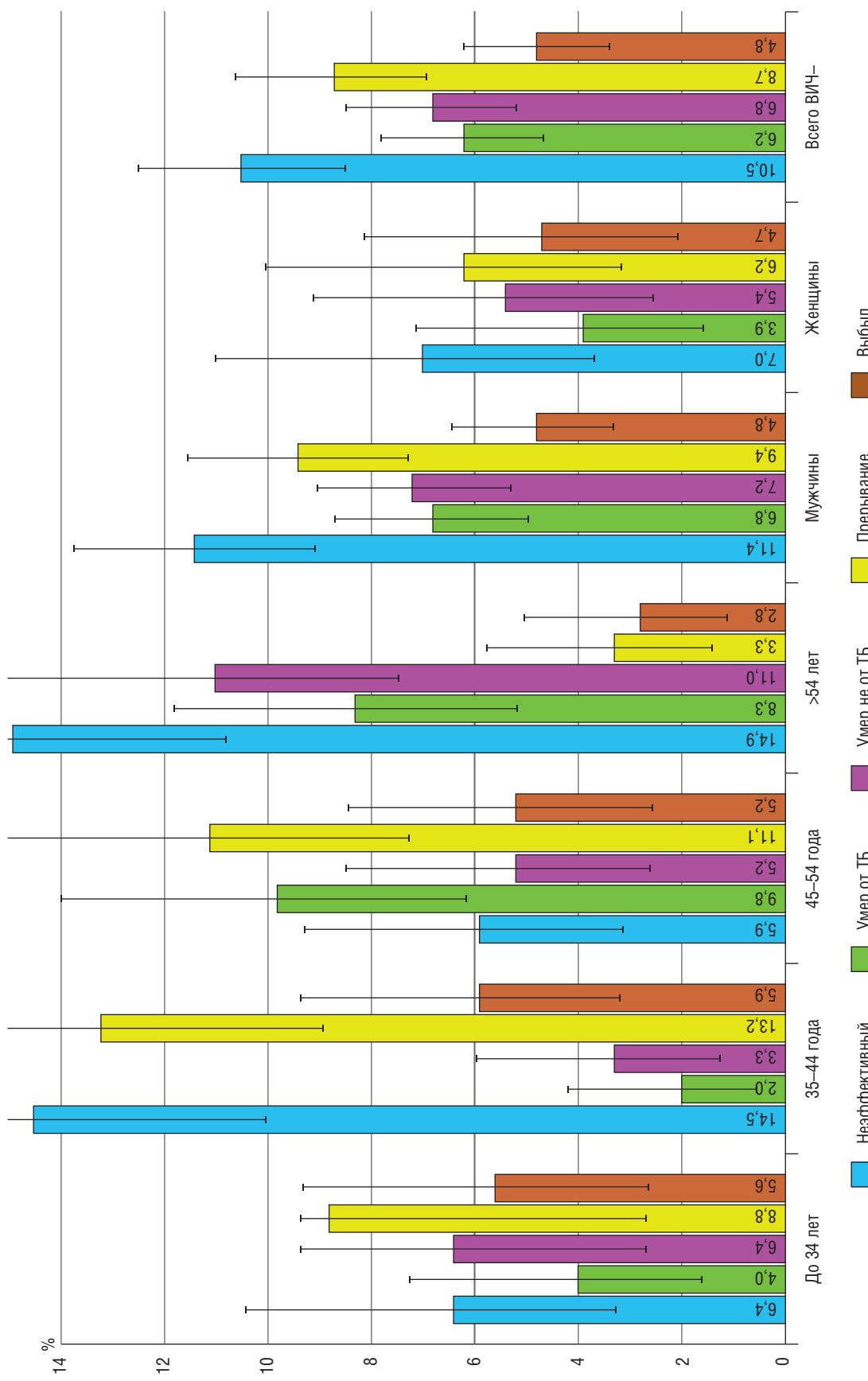


Рис. 8. Частота неблагоприятных исходов курса химиотерапии у больных с рецидивом туберкулеза при отсутствии ВИЧ-инфекции в возрастных и гендерных подгруппах

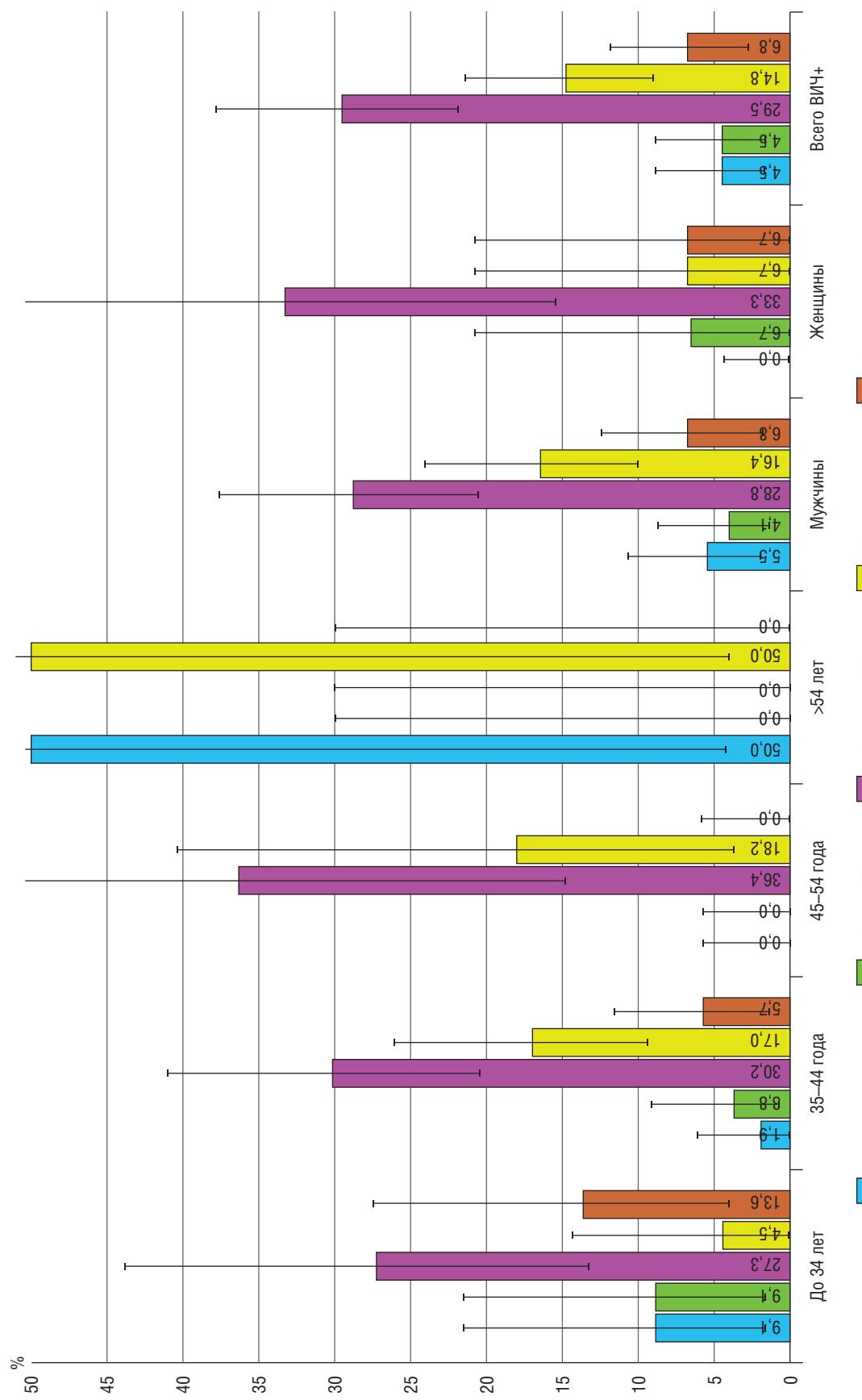


Рис. 9. Частота неблагоприятных исходов курсов химиотерапии у больных с рецидивом туберкулеза при наличии ВИЧ-инфекции в возрастных и гендерных подгруппах

летальный исход не от туберкулеза — 26,6% исходов курса химиотерапии, в том числе среди 29,0% мужчин и 21,5% среди женщин. Возрастной максимум приходится на 45–54 года (44,4%), что выше, чем в более младших подгруппах ($p<0,05$). В возрастных подгруппах ТБ/ВИЧ+ отмечаются схожие с ТБ/ВИЧ– тенденции снижения с возрастом доли прерывания и выбытия при росте летальности от туберкулеза, однако вероятность статистической ошибки данного утверждения велика ($p>0,05$).

Среди пациентов с рецидивами ТБ/ВИЧ– все виды неблагоприятных исходов, за исключением «выбыл», регистрировались значительно чаще, чем при впервые выявленных случаях соответственно: «незэффективный курс химиотерапии» — 5,1 и 10,5%, «прервал курс химиотерапии» — 5,1 и 8,7%, летальный исход от ТБ — 3,3 и 6,2%, а от других причин — 5,0 и 6,8% ($p<0,05$). Эти различия (кроме «умер не от ТБ») были также достоверны среди мужчин, но не среди женщин, а также характерны для большинства возрастных подгрупп (см. рис. 6, рис. 8). Аналогично группе впервые выявленных больных для рецидивов также было характерно повышение частоты летальных исходов и снижение прерывания КХТ в старшей возрастной подгруппе.

При наличии ВИЧ-инфекции при рецидивах значительно чаще, чем при впервые выявленных случаях, регистрировалось только прерывание КХТ (рис. 9): 14,8 и 8,3%, причем за счет мужчин — 16,4 и 7,8% ($p<0,05$).

Выводы

Таким образом, при изучении результатов химиотерапии у больных с впервые выявленным и рецидивом туберкулеза с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции с учетом гендерной и возрастной стратификации можно отметить следующее.

При регистрации впервые выявленных больных на курс химиотерапии частота отмены диагноза туберкулеза нарастает с возрастом (до 9,6% в возрасте старше 64 лет), что, вероятно, связано с трудностями дифференциальной диагностики, прежде всего с онкологическими процессами. При наличии ВИЧ-инфекции она наблюдается реже (0,7%), что объясняется необходимостью более быстрой тактики диагностики, при которой большинство случаев снятия диагноза туберкулеза, вероятно, происходит в квартальный период, и они не попадают в сформированную когорту.

Список литературы

1. Регистрируемая заболеваемость туберкулезом и результаты лечения // Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2013=Global tuberculosis report 2013: WHO/HTM/TB/2013/11;

Перерегистрация пациентов для лечения по IV, V режиму химиотерапии при наличии ВИЧ-инфекции происходит чаще как у впервые выявленных больных туберкулезом — 20,0% (ТБ/ВИЧ– — 13,7%) с максимумом в подгруппах до 24 лет и 55–64 года, где доля МЛУ превышает 33%, так и у больных с рецидивом туберкулеза — 42,5% (ТБ/ВИЧ– — 29,8%).

Частота успешного лечения у впервые выявленных больных туберкулезом внелегочных локализаций выше (79,9%), чем у больных туберкулезом легких (74,0%, $p<0,05$), причем эта тенденция характерна только для пациентов ТБ/ВИЧ–, включая как мужчин, так и женщин.

Сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией значительно снижает частоту успешного лечения у впервые выявленных больных с 77,3 до 52,7%, у больных с рецидивом туберкулеза — с 63,0 до 39,8% ($p<0,001$), что также можно наблюдать в гендерных и большинстве возрастных подгрупп.

Среди пациентов с рецидивами ТБ/ВИЧ– все виды неблагоприятных исходов, за исключением «выбыл», регистрировались значительно чаще, чем при впервые выявленных случаях. Эти различия (кроме «умер не от ТБ») были характерны для мужчин, а также для большинства возрастных подгрупп.

В возрастных подгруппах при ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ– отмечается общая тенденция снижения с возрастом доли исходов «выбыл» и «прервал курс химиотерапии» и роста доли умерших от ТБ. Первое, вероятно, связано с большей мобильностью и меньшей приверженностью к лечению лиц молодого возраста. У пожилых лиц, как известно, лечение туберкулеза осложняется многими факторами вне зависимости от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции.

При наличии ВИЧ-инфекции летальный исход не от туберкулеза составляет при впервые выявленных случаях — 26,6%, при рецидивах — 29,5%, с возрастным максимумом в 45–54 года. Наиболее часто причиной смерти в подобных случаях, как известно, регистрируется ВИЧ-инфекция, при которой в стадии СПИДа туберкулез имеет характер вторичной инфекции.

Больные рецидивом туберкулеза с наличием ВИЧ-инфекции значительно чаще, чем впервые выявленные больные, прерывали КХТ: 14,8 и 8,3% соответственно. Особенно это выражено у мужчин: 16,4 и 7,8% ($p<0,05$), что, вероятно, является следствием сочетания факторов риска снижения приверженности лечению.

- пер. с англ.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. ВОЗ, 2014. С. 28–44. Registriruemaya zabolеваemost' tuberkulezom i rezul'taty lecheniya. Global tuberculosis report 2013: WHO/HTM/TB/2013/11.
2. Global tuberculosis report 2016: WHO/HTM/TB/2016.13. 201 р.

3. Романцева Н.Э. Повышение эффективности лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 — фтизиатрия. Ростов-на-Дону, 2009. 24 с. *Romantseva N.E. Povyshenie effektivnosti lecheniya tuberkuleza, sochetannogo s VICh-infektsiei: avtoref. dis. ... Rostov-na-Donu, 2009. 24 p.*
 4. Вороб'ёва И.В. Эффективность лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Мат-лы 77 студенческой межрегиональной научно-практической конференции «Молодые ученые — здравоохранению». URL: <https://medconfer.com/node/6576>. *Vorob'eva I.V. Effektivnost' lecheniya tuberkuleza u VICh-infitsirovannykh // Materialy 77 studencheskoi mezhregional'noi nauchno-prakticheskoi konfe-rentsii «Molodye uchennye — zdravookhraneniyu».* <https://medconfer.com/node/6576>.
 5. Морозова Т.И., Салина Т.Ю. Клиническая характеристика, диагностика и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Саратовской области // Журнал инфектологии. 2016. № 8 (1). С. 45–50. *Morozova T.I., Salina T.Yu. Klinicheskaya kharakteristika, diagnostika i effektivnost' lecheniya tuberkuleza u bol'nykh VICh-infektsiei v Saratovskoi oblasti // Zhurnal infektologii. 2016. N 8 (1). S. 45–50.*
 6. Шовкун Л.А., Романцева Н.Э., Володько Н.А. и др. Эффективность стационарного этапа лечения туберкулеза лег-
- ких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. URL: http://www.ngbooks.com/book_86184_chapter_112_EHffektivnost_staN%D1%81ionarnogo_ehtapa_lechenija_tuberkuleza_legkikh,sochetannogo_s_VICh-infek%D1%81iejj_L.A._Shovkun,_N.Eh._Roman%D1%81eva,_N.A._Volodko,_E.A.Gorjainova,_V.V._Lymarenko,_T.A._Dunchenko,_M.V._Nidershtrasser.html. *Shovkun L.A., Romantseva N.E., N.A. Volod'ko i dr. Effektivnost' statsionarnogo etapa lecheniya tuberkuleza legkikh, sochetannogo s VICh-infektsiei.* URL: http://www.ngbooks.com/book_86184_chapter_112_EHffektivnost_staN%D1%81ionarnogo_ehtapa_lechenija_tuberkuleza_legkikh,sochetannogo_s_VICh-infek%D1%81iejj_L.A._Shovkun,_N.Eh._Roman%D1%81eva,_N.A._Volodko,_E.A.Gorjainova,_V.V._Lymarenko,_T.A._Dunchenko,_M.V._Nidershtrasser.html.
7. Синицын М.В., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. и др. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016. № 5. С. 18–25. *Sinitsyn M.V., Belilovskii E.M., Borisov S.E. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti lecheniya bol'nykh tuberkulezom v zavisimosti ot naliichiya VICh-infektsii // Tuberkulez i sotsial'noe znachimye zabolевaniya. 2016. N 5. S. 18–25.*

Поступила в редакцию 12.09.2017 г.

Сведения об авторах:

Галкин Владимир Борисович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vbgalkin@gmail.com;

Стерликов Сергей Александрович — доктор медицинских наук, заместитель руководителя Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации по программному мониторингу Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: sterlikov@list.ru;

Яруллина Роза Савдахановна — врач-методист Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера; 420049, Республика Татарстан, Казань, ул. Шаляпина, д. 20; e-mail: roza74.74@mail.ru;

Юхнова Евгения Александровна — фельдшер организационно-методического отдела Новгородского клинического специализированного центра фтизиопульмонологии; 173020, Великий Новгород, Парковая ул., д. 11; e-mail: omotub_nov@mail.ru;

Свичарская Анна Константиновна — заведующая амбулаторным отделением Севастопольского противотуберкулезного диспансера; 299014, Севастополь, Фиолентовское шоссе, д. 17; e-mail: antcha-s@yandex.ru;

Подгайная Олеся Александровна — заведующая организационно-методическим отделом Крымского республиканского клинического центра фтизиатрии и пульмонологии; 297577, Р. Крым, Симферопольский район, с. Пионерское, Майская ул.; e-mail: 1ACrimea_rtbd@mail.ru;

Пирогова Наталья Давыдовна — главный врач Областного противотуберкулезного диспансера; 25017, Тюмень, Курортная ул., д. 2А; e-mail: opd@med-to.ru;

Панкова Надежда Ивановна — медицинская сестра диспансерного отделения для взрослых Костромского противотуберкулезного диспансера; 156014, Кострома, Центральная ул., д. 46; e-mail: disp@optd.dzo-kostroma.ru;

Овчинникова Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, главный врач Липецкого областного противотуберкулезного диспансера; 398035, Липецк, ул. Космонавтов, д. 35/1; e-mail: lip.obltub@yandex.ru;

Овсянкина Ольга Валерьевна — врач-методист Областного противотуберкулезного диспансера; 625017, Тюмень, Курортная ул., д. 2А; e-mail: chaykao@mail.ru;

Милютина Полина Анатольевна — специалист по мониторингу Республиканского противотуберкулезного диспансера; 185005, Петрозаводск, ул. Л. Толстого, д. 40; e-mail: orgmetod.tub@onego.ru;

Кустова Ирина Владимировна — и.о. заведующего отделением легочного дифференциально-диагностического отделения Костромского противотуберкулезного диспансера; 156014, Кострома, ул. Центральная, д. 46; e-mail: optd@lpu.dzo-kostroma.ru;

Кононенко Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, главный врач Республиканского противотуберкулезного диспансера; 185005, Петрозаводск, ул. Л. Толстого, д. 40; e-mail: yuliya.kononenko.1978@mail.ru;

Зырянова Оксана Геннадьевна — врач-методист Иркутской областной клинической туберкулезной больницы; 664039, Иркутская область, Иркутск, ул. Терешковой, д. 59; e-mail: zog@iopd.ru;

Зеленина Альбина Евгеньевна — врач организационно-методического отдела Липецкого областного противотуберкулезного диспансера; 398035, Липецк, ул. Космонавтов, д. 35/1; e-mail: lipetsk-opd@yandex.ru.

Алгоритмы периоперационного лечения боли у больных туберкулезным спондилитом

О.Н. Пулькина, Д.В. Куклин, А.А. Вишневский, И.Г. Роднова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Algorithms treatment of perioperative a pain by patients with spondilit of tuberculosis

O. Pulkina, D. Kuklin, A. Vishnevskiy, I. Rodnova

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

Адекватная оценка послеоперационной боли способствует выбору качественной противоболевой терапии и тем самым способствует более ранней реабилитации пациентов после травматичных операций на позвоночнике. Целенаправленная противоболевая терапия не только предотвращает развитие хронической боли, но и позволяет снизить затраты на ее лечение.

Ключевые слова: периоперационная боль, туберкулезный спондилит, радикально-реконструктивные

операции на позвоночнике, алгоритм лечения периоперационной боли

Summary

An adequate assessment of postoperative pain contributes to the selection high-quality pain therapy, and thus leads to early rehabilitation of the patients after traumatic operations.

Keywords: perioperative pain, assessment of postoperative a pain, spondilit of tuberculosis, operation by spinal pathologies

Введение

Боль — основное клиническое проявление и нередко ведущая жалоба больных туберкулезным спондилитом, часто являющаяся одной из причин инвалидизации и снижения работоспособности пациентов [1, 2]. Хирургическое лечение остается основным компонентом в комплексном лечении туберкулеза позвоночника, при этом операции на позвоночнике относят к операциям с развитием высокоинтенсивного болевого синдрома [3].

Адекватное периоперационное обезболивание при радикально-реконструктивных операциях на позвоночнике обеспечивает ускорение послеоперационной реабилитации, снижение частоты после-

операционных осложнений и сокращает длительность стационарного лечения. Кроме того, обезболивание является индикатором качества медицинской помощи, неадекватное обезболивание — интерпретируется как дефект оказания медицинской помощи и нарушение Федерального закона № 323, а также порядков оказания медицинской помощи населению по профилю анестезиологии-реаниматологии №№ 909 и 919, являющихся нормативно-правовыми документами [4].

Настоящие алгоритмы разработаны с учетом требований научно-доказательной базы (табл. 1, 2).

Область применения и цель разработки

Алгоритмы предназначены для проведения противоболевой помощи больным туберкулезным

Таблица 1

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные получены на основе многоцентровых рандомизированных исследований или мета-анализов
Уровень доказательности В	Данные получены на основе одиночных рандомизированных исследований или больших нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Консенсус мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица 2

Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	Определение	Формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательства полезны, эффективны, имеют преимущества	Рекомендуется/показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	Рекомендуется/показан
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорят о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезными или эффективными, а в некоторых случаях могут нанести вред	Не рекомендуется

спондилитом, поступающих на хирургическое лечение в условиях стационара. Цель алгоритмов — улучшение качества противоболевой помощи в периоперационном периоде у больных туберкулезным спондилитом.

Рабочая концепция

Ведение (профилактика и лечение) болевого синдрома в периоперационном периоде у больных туберкулезным спондилитом требует проведения мультимодальной анальгезии.

Инструменты оценки боли

При поступлении больного с туберкулезным спондилитом в клинику для оценки боли и назначения предоперационного противоболевого лечения необходима оценка интенсивности болевого синдрома по 10-балльной визуально-аналоговой шкале — ВАШ (1 балл — боли нет, 10 баллов — непереносимая боль). С учетом выраженности боли, оцениваемой по ВАШ, показан дифференцированный выбор препаратов для обезболивания (табл. 3).

Обязательным компонентом анализа боли у больных туберкулезным спондилитом является оценка нейропатического компонента [5, 6], развитие которого связано со структурным повреждением или дисфункцией периферической нервной системы или центральной нервной системы (ЦНС). Для выявления нейропатического компонента применяют опросник **DN4**. Опросник состоит из двух блоков, первый блок позволяет оценить позитивные сенсорные симптомы,

второй — аллодинию и негативные сенсорные симптомы. Для лечения необходимо назначение одного из противосудорожных препаратов (табл. 4). Кроме того, назначение габапентина, прегабалина рекомендовано при оперативных вмешательствах, связанных с травмой нервных волокон и риском развития хронического послеоперационного болевого синдрома (УД II) [3, 7].

- При анестезиологическом обеспечении операции в качестве компонента анальгезии рассмотреть возможность использования метода эпидуральной анальгезии (УД I) [3, 8–11].
- В послеоперационном периоде применение противосудорожных препаратов продолжают до 30 сут (в среднем 8–10 сут) [3, 7, 12, 13].
- Основным методом мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде должны быть методы регионарного обезболивания (УД I).

Боль при туберкулезном спондилите чаще является хронической и нередко сопровождается **тревогой или депрессией** [9], **наличие и выраженность которых определяют по опроснику HADS**. Для лечения необходимо назначение одного из препаратов, указанных в табл. 5 [7].

При отсутствии противопоказаний все противоболевые препараты вводят внутривенно или энтерально [12]. В послеоперационном периоде необходим по возможности максимально ранний переход на пероральный прием анальгетиков [14].

Выбор анальгетика в зависимости от интенсивности боли

Интенсивность боли по ВАШ	1-3 балла	3-5 баллов	>6 баллов
Препараты	Введение анальгетиков не требуется	Назначение ненаркотических анальгетиков в плановом порядке (см. список препаратов)	Назначение наркотических анальгетиков в плановом порядке (см. список препаратов)

Варианты терапии невропатической боли

Препарат	Доза	Длительность приема	УД
Габапентин (Gabapentin) 1 кап./ 300 мг	300–1200 мг/сут <i>per os</i> за 2 ч до операции. Суточная доза 300–2400 мг (чаще 800–1200) в 3–4 приема. Максимальная суточная доза 3600 мг	Применяют от 1 до 30-х суток (среднее 8–10 сут)	IIA
Прегабалин (Pregabalin) 1 кап./25 мг, 50, 75, 100, 150, 200, 300 мг	Начальная доза 150 мг/сут по 75 мг 2 раза в сутки. Через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, при необходимости через 7 дней до максимальной 600 мг/сут	Отмена препарата постепенно в течение 7 дней	IIA

Варианты назначения антидепрессантов при тревожных и депрессивных состояниях

Препарат	Доза	Длительность приема	УД
Амитриптилин	10–25 мг вечером перед сном с последующим увеличение дозы на 10–25 мг каждые 3–7 дней до максимальной 75–150 мг	Наличие тревоги или депрессии оценить через 3 дня после операции для решения вопроса о необходимости продолжения лечения. Лечение может продолжаться несколько недель с постепенной отменой	IIA
Венлафаксин	10–25 мг на ночь	Наличие тревоги или депрессии оценить через 3 дня после операции для решения вопроса о необходимости продолжения лечения. Лечение может продолжаться несколько недель с постепенной отменой	IIA

Примечание. Здесь и далее: УД — уровень доказательности.

Варианты превентивной анальгезии у больных туберкулезным спондилитом при радикально-реконструктивных операциях на всех отделах позвоночника

- За 30 мин до оперативного вмешательства парацетамол внутривенно капельно 1,0 (УД I).
- Возможно использование инфильтрации раны раствором ропивакaina 0,2% до разреза на всех уровнях поражения позвоночника (УД IIA). При оперативном вмешательстве на грудном и поясничном отделах позвоночника возможно использование паравертебральной блокады (УД IIB).
- НПВС внутривенно за 20–30 мин до конца операции, если нет противопоказаний (УД I).
- При наличии противопоказаний к использованию НПВС возможно использование акупана внутривенно, лидокаина внутривенно (УД IIB).

Послеоперационная анальгезия у больных туберкулезным спондилитом

Радикально-реконструктивные операции на шейном отделе позвоночника представлены в табл. 6.

Радикально-реконструктивные операции на грудном отделе позвоночника

При отсутствии противопоказаний к применению эпидуральной анальгезии необходимо использовать ее в качестве анальгетического компонента анестезиологического обеспечения оперативного вмешательства (табл. 7) (УД I).

Радикально-реконструктивные операции на поясничном отделе позвоночника

При отсутствии противопоказаний к применению эпидуральной анальгезии необходимо использовать ее в качестве анальгетического компонента анестезиологического обеспечения оперативного вмешательства (табл. 8) (УД I).

Методы послеоперационной анальгезии

Продленная интерплевральная анальгезия [5, 8, 13–19]

Для послеоперационного обезболивания интерплевральный катетер устанавливают открытым способом через отдельный прокол перед ушиванием торакотомной раны. Наружный конец катетера фиксируют

Таблица 6

Радикально-реконструктивные операции на шейном отделе позвоночника

Вариант п/о	Основной компонент МАА	Дополнительный компонент
№ 1	ВРА: ропивакайн 0,2% 6–8 мл/ч в течение 2–3 сут (УД IIA)	<ul style="list-style-type: none"> Парацетамол. НПВС, если нет противопоказаний. При боли высокой интенсивности — опиоиды
№ 2	ПКА опиоидами (УД I)	<ul style="list-style-type: none"> Парацетамол. НПВС, если нет противопоказаний

Примечание. Здесь и далее: ММА — мультимодальная анальгезия; ПКА — пациент-контролируемая анальгезия; ВРА — внутрираневая анальгезия; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Таблица 7

Послеоперационное обезболивание

Вариант п/о	Основной компонент МАА	Дополнительный компонент
№ 1	ПЭА: ропивакайн 0,2% (УД I)	<ul style="list-style-type: none"> Парацетамол. НПВС, если нет противопоказаний. При боли высокой интенсивности — опиоиды
№ 2	ПКА опиоидами (УД I)	<ul style="list-style-type: none"> Парацетамол. НПВС, если нет противопоказаний
№ 3	Интерплевральная анальгезия (УД IIA)	<ul style="list-style-type: none"> Парацетамол. НПВС, если нет противопоказаний. При боли высокой интенсивности — опиоиды
№ 4	ВРА: ропивакайн 0,2% (УД I)	<ul style="list-style-type: none"> Парацетамол. НПВС, если нет противопоказаний. При боли высокой интенсивности — опиоиды

Примечание. ПЭА — продленная эпидуральная анальгезия.

Таблица 8

Послеоперационное обезболивание

Вариант п/о	Основной компонент МАА	Дополнительный компонент
№ 1	ПЭА: ропивакайн 0,2% (УД I)	<ul style="list-style-type: none"> Парацетамол. НПВС, если нет противопоказаний. При сильной боли опиоиды
№ 2	ПКА опиоидами (УД I)	<ul style="list-style-type: none"> Парацетамол НПВС, если нет противопоказаний
Вариант п/о	Основной компонент МАА	Дополнительный компонент
№ 1	ПВА: ропивакайн 0,2% 6–8 мл/ч (УД IIA)	<ul style="list-style-type: none"> Парацетамол НПВС, если нет противопоказаний. При сильной боли — опиоиды

к коже лейкопластырем. Первое введение анестетика проводят в операционной. Если у больного установлен торакальный дренаж, возможно болюсное введение местного анестетика. Перед его введением дренаж перекрывают, в интерплевральный катетер вводят 30–40 мл 0,2% раствора ропивакaina, открывают дренаж через 20 мин. При отсутствии дренажа возможно микроструйное введение анальгетика через инфузционную помпу или перфузор со скоростью 0,2 мг/кг в час [8].

Продленная внутрираневая анальгезия

[6, 8, 20, 21]

В конце оперативного вмешательства в межмышечный шов с помощью проводника устанавливают внутрираневой катетер, подсоединяемый к инфузи-

онной помпе или перфузору с 0,2% раствором ропивакaina. Инфузию проводят со скоростью введения раствора 0,2 мг/кг в час (или 6–8 мл/ч). Внутрираневой катетер можно располагать прямо на металлической конструкции; также возможно послойное двухуровневое расположение. При большой протяженности операционной раны (более 15 см) возможна постановка двух катетеров.

Эпидуральная анальгезия как метод сбалансированного введения препаратов для периоперационного обезболивания [8–11, 22]

Способ заключается в следующем: эпидуральный катетер устанавливают на 3–4 сегмента выше предполагаемого уровня хирургического вмешательства,

проводится краинально на 3–4 см, после тест-дозы (2,0–3,0 мл 2% раствора лидокаина) в эпидуральный катетер болюсно, с учетом индивидуальных особенностей пациента, вводят от 3,0 до 10,0 0,75% раствора ропивакаина, дробно фентанил 50–100 мкг и начинают инфузию смеси 0,2% раствора ропивакаина с фентанилом 2 мкг/мл и адреналином 2 мкг/мл со скоростью 5–10 мл/ч. В послеоперационном периоде продолжают эпидуральную анальгезию 0,2% раствором ропивакаина с фентанилом 2 мкг/мл и адреналином 2 мкг/мл со скоростью 4–8 мл/ч в течение 2–3 сут [10].

Пациент-контролируемая анальгезия (ПКА) [23, 24]

Для проведения ПКА используют наркотические и ненаркотические анальгетики, вводимые через шприцевые перфузоры, заряженные на 24 ч (табл. 9) [23, 24].

Пример препаратов, применение которых обосновано данными доказательной медицины для использования в периоперационном периоде [18]

Ненаркотические и наркотические анальгетики представлены в табл. 10 и 11.

Наркотические анальгетики в виде пластыря: **Дюрогезик** (Phentanyl), дозировки: 12,5; 25; 50; 75 мкг/ч. Необходимо 24–48 ч до достижения максимальной терапевтической дозы. Пластырь для лечения боли, в том числе п/о, рекомендован у детей с 0 мес [12, 14].

Аппликация местных анестетиков: крем ЭМЛА (смесь 5% лидокаина и прилокана) наносится за час до процедуры для обезболивания места инъекции, например, при выполнении регионарных и центральных блокад, а также постановки периферических катетеров у детей.

Протокол послеоперационного обезболивания

Измерение боли — один из основополагающих принципов лечения боли. Контролем правильно подобранной противоболевой терапии является протокол послеоперационного обезболивания, который необходимо заполнить сразу на весь ранний послеоперационный период (3 дня). Интенсивность боли измеряют как в покое, так и при движении пациента (подъем головы, кашель). Для оценки функционального статуса можно использовать разработанную и апробированную в СПб НИИФ шкалу активности больных [5, 6]. Оценка интенсивности боли проводится

Таблица 9

Наркотические и ненаркотические анальгетики для проведения пациент-контролируемой анальгезии

Препарат	Начальная доза	Болюс	Локаут интервал	Максимально допустимая доза за фиксированный интервал времени (4 ч)
Морфин	20 мкг/кг; фоновая инфузия 4 мкг/кг в час	20 мкг/кг	15–30 мин	10 мг за 1 ч, максимум за 4 ч — 30 мг
Фентанил	1–2 мкг/кг в час	100 мкг	15–30 мин	За 1 ч 200 мкг
Ксефокам	8 мг	2–3 мг	10–15 мин	16 мг
Кеторолак	15 мг	3–5 мг	10 мин	50–60 мг
Промедол	0,05–0,5 мг/кг (в зависимости от возраста)	5 мг	10 мин	40–50 мг
Трамадол	0,5 мг/кг; фоновая инфузия 0,2–0,1 мг/кг в час	0,5 мг/кг	15 мин	40–50 мг

Таблица 10

Ненаркотические анальгетики

Препарат и форма выпуска	Действующее вещество	Суточная доза, максимальная	Способ введения и кратность	Противопоказания по возрасту
Кетонал 50 мг/мл	Кетопрофен	200 мг/сут	Внутримышечно или <i>per os</i> по 100 мг 2 раза в сутки	Дети до 15 лет
Диклофенак 25 мг/мл	Диклофенак	150 мг	Для взрослых 75 мг	Дети до 6 лет
Кеторолак 35 мг/мл	Кеторолак	90 мг, при нарушенной функции почек 60 мг	Для взрослых 10–30 мг каждые 6 ч	Дети до 16 лет
Ксефокам 4 мг/мл	Лорноксикам	16 мг	Разовая доза 8–16 мг 2–3 раза в сутки	Дети до 18 лет
Парацетомол 500 мг/таб.; 1 мл/10 мг	Парацетамол	4 г	Разовая доза 500 мг 4 раза в день, не больше 4 г	Разрешен у детей с 0 мес
Анальгин 500 мг/мл	Метамизол натрия	—	Для взрослых: суточная 3 г, разовая — 1 г; для детей 5–10 мг/кг 3–4 раза в сутки	Разрешен с 3 мес

Таблица 11

Наркотические анальгетики

Препарат и форма выпуска	Действующее вещество	Суточная доза (максимальная)	Способ и кратность введения	Противопоказания по возрасту
Трамал 50 мг/мл	Трамадол	Максимальная суточная доза за исключением боли онкологического генеза 400 мг, для детей 8 мг/кг	Разовая доза для взрослых и старше 14 лет 50–100 мг; дети 1–14 лет 1–2 мг/кг	Возраст до 1 года
Промедол 20 мг/мл; 10 мг/мл	Тримеперидин	Высшая суточная доза 0,16	Высшая разовая доза для взрослых 0,04 г, для детей разовая доза 0,1–0,5 мг на кг каждые 4–6 ч	До 2 лет
Морфин 100 мкг/мл	Морфин	Максимальная суточная доза 0,05 г (50 мг)	Максимальная разовая доза 0,02 г	До 2 лет
Фентанил 50 мкг/мл	Фентанил	50 мкг на 10–20 мг 3–5 мкг/кг	–	До 1 года

Таблица 12

Протокол послеоперационного обезболивания (1-е сутки)

Дата/время					
ВАШ П/А					
АД/ЧСС					
Препарат (коды, ФША)					

Примечание. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; П — интенсивность боли по ВАШ в покое; А — интенсивность боли по ВАШ при движении.

каждые 4 ч, а также через 20 мин после введенного противоболевого препарата. Для заполнения строки препаратов можно использовать кодировку по ФША, разработанную и апробированную в СПб НИИФ (табл. 12) [25]. Боль нельзя купировать, если она не оценена и не измерена [3, 12, 14]!

Данные алгоритмы приводятся в сокращенном варианте, авторы будут благодарны замечаниям и

предложениям. Авторы благодарят руководителя направления внелегочного туберкулеза А.Ю. Мушкина за помощь в подготовке материала, а также хирургов 7-го отделения: Д.В. Куклина, М.В. Белякова, врачей отделения анестезиологии и реанимации № 1 за выполнение практической работы.

Список литературы

- Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза / под ред. Ю.Н. Левашёва, А.Ю. Мушкина. СПб., 2008. 226 с. Hirurgicheskoe lechenie kostno-sustavnogo tuberkuleza / pod red. Yu.N. Levashyova, A.Yu. Mushkina. St. Petersburg, 2008. 226 s.
- Пулькина О.Н., Мушкин А.Ю., Куклин Д.В. Боль как симптом туберкулезного спондилита (комплексный анализ в рамках моноцентровой когорты) // РЖБ. 2016. № 1. С. 55–59. Pul'kina O.N., Mushkin A.Yu., Kuklin D.V. Bol' kak simptom tuberkuleznogo spondilita (kompleksnyj analiz v ramkah monocentrovoj kogorty) // RZHB. 2016. N 1. S. 55–59.
- Лечение послеоперационной боли — качественная клиническая практика: общие рекомендации и принципы успешного лечения боли / пер. и общ. ред. А.М. Овчекина. М.: AstraZeneca, 2006. 55 с. Lechenie posleoperacionnoj boli — kachestvennaya klinicheskaya praktika: obshchie rekomen-dacii i principy uspeshhnogo lecheniya boli / per. i obshch. red. A.M. Ovchekina. Moscow: AstraZeneca, 2006. 55 s.
- Старченко А.А., Тарасова О.В., Салдуева О.В., Гуженко М.Д. Карта дефектов медицинской помощи: пособие для медицинских работников и экспертов по дефектам оказания медицинской помощи. М., 2015. Starchenko A.A., Tarasova O.V., Saldueva O.V., Guzhenko M.D. Karta defektov medicinskoy pomoshchi: posobie dlya medicinskih rabotnikov i ekspertov po defektam okazaniya medicinskoy pomoshchi. Moscow, 2015.
- Пулькина О.Н., Ульрих Г.Э., Куклин Д.В., Брагилевский В.М. Интерплевральная анальгезия после оперативных вмешательств на позвоночнике у больных туберкулезным спондилитом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 12, № 2. С. 59–64. Pul'kina O.N., Ul'rih G.Eh., Kuklin D.V., Bragilevskij V.M. Interplevr'al'naya anal'geziya posle operativnyh vmeshatel'stv na pozvonochnike u bol'nyh tuberkuleznym spondilitom // Vestnik anesteziolii i reanimatologii. 2015. T. 12, N 2. S. 59–64.
- Пулькина О.Н., Ульрих Г.Э., Куклин Д.В., Брагилевский В.М. Продленная внутрираневая анальгезия после реконструктивных операций на позвоночнике у больных туберкулезным спондилитом // Хирургия позвоночника. 2014. № 2. С. 74–78. Pul'kina O.N., Ul'rih G.Eh., Kuklin D.V., Bragilevskij V.M. Prodлennaya vnutriranevaya anal'geziya posle rekonstruktivnyh

- operacij na pozvonochnike u bol'nyh tuberkuleznym spondilitom // Hirurgiya pozvonochnika. 2014. N 2. S. 74–78.
7. Sindrup S.H., Otto M., Finnerup N.B., Jenewein T.S. Antidepressant in the treatment of neuropathic pain // Basic Clin. Pharmacol Toxicol. 2005. Vol. 6. P. 399–409.
 8. Заболотский Д.В., Ульрих Г.Э. Регионарная анальгезия в детской хирургии: учебное пособие для студентов медицинских вузов, интернов, клинических ординаторов, врачей. СПб.: Арден, 2004. 96 с. Zabolotskij D.V., Ul'rih G.Eh. Regionarnaya anal'geziya v detskoj hirurgii: uchebnoe posobie dlya studentov medicinskih vuzov, internov, klinicheskikh ordinatorov, vrachej. St. Petersburg: Arden, 2004. 96 s.
 9. Георгианц М.А., Волошин Н.И. Сравнительная оценка различных методов обезболивания пациентов после хирургической деформации позвоночника // Здоровье ребенка. 2013. № 2. С. 45. Georgiyanc M.A., Voloshin N.I. Sravnitel'naya ocenka razlichnyh metodov obezbolivaniya pacientov posle hirurgicheskoy deformacii pozvonochnika // Zdorov'e rebenka. 2013. N 2. S. 45.
 10. Ежевская А.А. Анестезиологическое обеспечение высокотравматических операций на позвоночнике // Медицинский альманах. Травматология и ортопедия. 2010. № 2. (11). С. 208–210. Ezhevskaya A.A. Anesteziologicheskoe obespechenie vysokotravmaticheskikh operacij na pozvonochnike // Medicinskij al'manah. Travmatologiya i ortopediya. 2010. N 2 (11). S. 208–210.
 11. Bader P. et al. Guidelines on Pain Management. European Association of Urology, 2010. 86 p.
 12. Оценка и ведение болевого синдрома у детей / сост. ICPCN. M., 2014. 88 с. Ocenna i vedenie bolevogo sindroma u detej / sost. ICPCN. Moscow, 2014. 88 s.
 13. Tarek M.A., Shams M.D. Thoracic Paravertebral Block Versus Interpleural Analgesia Following Cancer Breast Surgery // Alexandria Journal of Anaesthesia and Intensive Care. 2005. Vol. 8, N 4. P. 32.
 14. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи: методические рекомендации. M., 2016. 94 с. Obezbolivanie vzroslyh i detej pri okazanii medicinskoj pomoschi: metodicheskie rekomendacii. Moscow, 2016. 94 s.
 15. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. M.: МЕДпресс-информ, 2006. 586 с. Zil'ber A.P. Ehtyudy kriticheskoy mediciny. Moscow: MEDpress-inform, 2006. 586 s.
 16. Новоселова О.А., Кудряшов К.А., Азин А.Л. Опыт применения интерплевральной анальгезии наропином для продленного послеоперационного обезболивания в торакальной хирургии // Казанский медицинский журнал. 2011. Т. 92, № 4. С. 610–612. Novosyolova O.A., Kudryashov K.A., Azin A.L. Opyt primeniya interplevral'noj analgezii naropinom dlya prodlenного posleoperacionnogo obezbolivaniya v torakal'noj hirurgii // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2011. T. 92, N 4. S. 610–612.
 17. Спасова А.П. Влияние интерплевральной анальгезии на систему дыхания у пациентов с хроническим болевым синдромом // Боль. 2008. № 4. С. 19–22. Spasova A.P. Vliyanie interplevral'noj anal'gezii na sistemuy dykhaniya u pacientov s hronicheskim bolevym sindromom // Bol'. 2008. N 4. S. 19–22.
 18. Colpaert S.D., Smith P.D., Caddy C.M. Interpleural Analgesia in Breast Reconstruction // Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery. 2008. Vol. 42, N 1. P. 32–37.
 19. Piraccini E. et al. Analgesia for Thoracic Surgery: The Role Paravertebral Block // HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia. 2011. Vol. 3, N 3. P. 157–160.
 20. Avali A., Salehpour M.S., Narimani M. The Efficacy of Postoperative Wound Infusion with Bupivacaine for Pain Control After Cesarean Delivery: Randomized Double Blind Clinical Trial // Journal of Family and Reproductive Health. 2007. Vol. 1, N 2. P. 59–64.
 21. Bouman E.A. et al. Continuous Paravertebral Block for Postoperative Pain Compared to General Anaesthesia and Wound Infiltration for Major Oncological Breast Surgery // SpringerPlus. 2014. Vol. 3. P. 517.
 22. Block B.M. et al. Efficacy of Postoperative Epidural Analgesia: a meta-analysis // Journal of the American Medical Association. 2003. Vol. 290, N 18. P. 2455–2463.
 23. Романова Т.Л., Овчинин А.М., Николаев И.В. Использование различных вариантов контролируемой пациентом анальгезии (КПА) для послеоперационного обезболивания в абдоминальной хирургии // Вестник интенсивной терапии. 2005. № 5. С. 123–125. Romanova T.L., Ovchinnik A.M., Nikolaev I.V. Ispol'zovanie razlichnyh variantov kontroliruemoy pacientom anal'gezii (KPA) dlya posleoperacionnogo obezbolivaniya v abdominal'noj hirurgii // Vestnik intensivnoj terapii. 2005. N 5. S. 123–125.
 24. Никода В.В., Маячкин Р.Б., Бондапенко В. Клинические аспекты применения контролируемой пациентом анальгезии нестероидными противовоспалительными средствами в послеоперационном периоде // Анестезиология и реаниматология. 2003. № 5. С. 56–59. Nikoda V.V., Mayachkin R.B., Bondapenko V. Klinicheskie aspekty primeniya kontroliruemoy pacientom anal'gezii nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami v posleoperacionnom periode // Anestesiologiya i reanimatologiya. 2003. N 5. S. 56–59.
 25. Пулькина О.Н., Кукин Д.В., Калинин Ю.В. и др. Формализация учета анальгетиков на примере пациентов с патологией позвоночника // Хирургия позвоночника. 2017. № 1. С. 89–90. Pulkina O.N., Kuklin D.V., Kalinin Yu.V. i dr. Formalizaciya ucheta anal'getikov na primere pacientov s patologiej pozvonochnika // Hirurgiya pozvonochnika. 2017. N 1. S. 89–90.

Поступила в редакцию 02.09.2017 г.

Сведения об авторах:

Пулькина Ольга Николаевна — кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: olpulkina@yandex.ru;

Куклин Дмитрий Владимирович — кандидат медицинских наук, врач хирург-ортопед Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail. kudim@yandex.ru;

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

Роднова Ирина Геннадьевна — кандидат медицинских наук, хирург-ортопед Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: igrodnova@mail7ru.

УДК 616-002.5-085

Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

**Е.Н. Беляева^{1,2}, И.В. Чернохаева¹, Н.В. Сапожникова¹,
М.М. Назаренко^{1,4}, А.А. Старшинова^{1,3}, П.К. Яблонский^{1,3}**

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный университет

⁴ Пушкинский противотуберкулезный диспансер, Санкт-Петербург

Factors predisposing to the development of extensive drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

**E. Belyaeva^{1,2}, I. Chernokhaeva¹, N. Sapozhnikova¹,
M. Nazarenko^{1,4}, A. Starshinova^{1,3}, P. Yablonskiy^{1,3}**

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg City TB Hospital № 2

³ St. Petersburg State University

⁴ Pushkin TB dispensary, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

В Российской Федерации в первые 10 лет XXI века показатели распространенности туберкулеза характеризуются некоторой стабилизацией в отдельных регионах, однако в целом ситуация остается весьма напряженной, что связано с низким уровнем профилактических мероприятий у взрослых, утяжелением структуры клинических форм заболевания, увеличением числа бактериовыделителей, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью. В исследовании проведен многофакторный анализ данных анамнеза, социального статуса и клинико-рентгенологических характеристик больных туберкулезом органов дыхания: 72 пациента имели множественную лекарственную устойчивость возбудителя, 99 — широкую лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза. Доказано, что пациенты с наличием широкой лекарственной устойчивости возбудителя

более «тяжелы» в социальном плане, так как у них низкая приверженность к лечению, отсутствует социальная поддержка, имеются вредные привычки, которые усугубляют прогноз заболевания и снижают эффективность проводимой терапии. В медицинском плане данная группа больных требует более интенсивного и правильно подобранныго специфического лечения, так как набор эффективных препаратов для данной категории пациентов в настоящее время крайне мал.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость, многофакторный анализ

Summary

In the Russian Federation in the first decade of the XXI century, the prevalence of tuberculosis is characterized by certain stabilization in some regions, but overall

the situation remains very tense, due to the low level of prevention in adults, worsening of clinical forms of the disease, increase in the number of patients with bacterial excretion, including multidrug-resistant strains. In the study the multivariate data analysis has been performed covering: medical history, social status, clinical and radiological characteristics of patients with tuberculosis of respiratory organs: 72 patients had multi-drug resistance of the causative agent, 99 — extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. It is proved that patients with extensively drug resistant pathogen more «severe»

in social terms — low treatment compliance, lack of social support, unhealthy habits that worsen prognosis of the disease and reduce effectiveness of therapy. From medical perspective this group of patients requires more intensive treatment (long-term detoxification and pathogenetic therapy) and, most importantly, a properly sized specific treatment, as the set of effective drugs for these patients is currently very limited.

Keywords: lung tuberculosis, drug resistance, multivariate analysis

Введение

Согласно последним оценкам ВОЗ доля туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ) в мире составляет 9,0% среди всех впервые выявленных больных туберкулезом и 20,0% — среди ранее получавших лечение. Почти 60,0% случаев туберкулеза легких с МЛУ МБТ в мире приходится на долю Индии, Китая, Российской Федерации и Южной Африки. Пациенты с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) составляют, по последним оценкам ВОЗ, 9,6% (95,0% ДИ 8,1–11,0%) от числа больных, выделяющих МБТ с МЛУ [1–3].

В Российской Федерации в первые 10 лет XXI века показатели распространенности туберкулеза характеризуются некоторой стабилизацией в отдельных регионах, однако в целом ситуация продолжает оставаться весьма напряженной, что связано с низким уровнем профилактических мероприятий у взрослых, утяжелением структуры клинических форм заболевания, увеличением числа бактериовыделителей, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью [4–6].

Доля случаев с ШЛУ МБТ среди больных ТБ с МЛУ МБТ составила 9,0% (95,0% ДИ 6,5–11,5%), что примерно равно значению этого показателя в 2012 г. Пятьнадцать из указанных стран сообщили о 10 и более случаях ШЛУ МБТ, среди которых наибольшая доля ШЛУ МБТ среди больных ТБ с МЛУ МБТ была зарегистрирована в Грузии (20,0%), Казахстане (22,7%), Латвии (21,7%), Литве (24,8%) и Таджикистане (г. Душанбе и район Рудаки — 21,0%). В 2013 г. 54 страны представляли отчет о лечении больных туберкулезом с ШЛУ МБТ. Согласно этим отчетам на лечении были 3232 пациента. По результатам лечения когорты 2011 г., состоящей из 1269 пациентов из 40 стран, у 22,0% отмечен успех терапии, 35,0% умерли, у 10,0% лечение было неудачным и 33,0% больных были потеряны для наблюдения или результат лечения у них отсутствовал [7–10].

Лечение туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий тем сложнее, чем шире спектр лекарственной устойчивости возбудителя и больше распространенность поражения легких [11–13]. Применение стандартных режимов химиотерапии у пациентов с наличием ЛУ МБТ в случае рецидива заболевания позволяет добиться эффекта не более чем в 36,9–53,8% случаев [14, 15]. Развитие побочных нежелательных реакций на фоне проведения стандартных схем химиотерапии усложняет и снижает эффективность лечения. Так, по данным литературы, в результате интенсивной химиотерапии в стационаре у пациентов различные побочные реакции развивались в 60–80% случаев [16].

Особую тревогу вызывает нарастание числа случаев туберкулеза с ШЛУ возбудителя, который характеризуется быстрым развитием, склонностью к генерализации, протекает зачастую в виде очень тяжелых двусторонних деструктивных процессов. Считается, что прогноз на выздоровление, в том числе и на выживание, у больных данной категории очень низок (40,0%; 95,0% ДИ 27,0–53,0%) [17, 18].

Лекарственная устойчивость МБТ у больных с туберкулезом легких имеет не только клиническое и эпидемиологическое, но и большое экономическое значение, так как лечение таких пациентов обходится намного дороже [19].

Установлено, что основными причинами широкого распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя являются существующие проблемы в организации лечения, а именно: прерывание лечения и невыполнение стандартных режимов химиотерапии, наличие значительного числа больных — бактериовыделителей с хроническим туберкулезом, несовершенство мер инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях, недостаточный контроль качества используемых противотуберкулезных препаратов [20–22].

Цель исследования: выявить предпосылки формирования широкой лекарственной устойчивости возбудителя с помощью многофакторного анализа.

Материалы и методы исследования

В отделениях терапии туберкулеза легких ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2» и СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер» за период с 2013 по 2017 г. проходил обследование и лечение 171 пациент: 72 человека с ТЛ со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ), 99 больных с ТЛ с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий (ШЛУ МБТ).

Из исследования исключались пациенты с сохранившейся лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, наличием моно-, поли- и множественной лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), пациенты с ВИЧ-инфекцией, с другими локализациями и генерализованными формами туберкулеза.

Общая характеристика пациентов представлена следующим образом. Возраст пациентов составил от 18 до 75 лет. Преобладали люди среднего возраста, а именно: 25–40 лет — 61,0% (104), 18–24 года — 14,0% (24); 41–60 лет — 24,0% (41) и старше — 1,0% (2). Более половины из них — лица мужского пола (62,0% — 106). По полу, возрасту и клиническим формам туберкулеза пациенты были сопоставимы между группами.

Впервые выявленных больных было 47,0% (80 человек), 53,0% (91 пациент) контингенты. Наиболее часто заболевание выявлялось при прохождении профилактического обследования (45,0% — 77 больных), однако более чем у трети пациентов изменения в легких выявлялись при обращении с жалобами (35,0% — 60 больных).

В данной когорте преобладали социально дезадаптированные пациенты: не работающие (55% — 94 больных), зачастую ведущие асоциальный образ жизни и не имеющие социальных гарантий (пенсий, инвалидности). Четверть пациентов имели стойкие признаки нетрудоспособности — инвалидность II или I группы (46,0% — 27 больных), и только каждый шестой пациент имел лист нетрудоспособности.

Преобладал инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения (40,0% — 68 больных). Фиброзно-кавернозный туберкулез отмечен в 33,0% (56) случаев, диссеминированный процесс — в 18,0% (31), казеозная пневмония — в 6,0% (12), милиарный — в 1,0% (2), кавернозный — в 1,0% (2) случаев.

У всех пациентов диагностирована лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, о氟локсацину. Также наиболее часто встречалась лекарственная устойчивость к этамбутолу (76,0% — 129 больных), канамицину (71,0% — 121 больной) и этионамиду/протионамиду (66,0% — 113 больных).

При оценке сопутствующей патологии выявлено, что у каждого второго пациента имелось инфекционное заболевание — гепатит С или В, а иногда и их сочетание (50,0% — 85 больных). Более трети пациентов имели поражения желудочно-кишечного тракта в виде хронического гастрита, холецистита или панкреатита вне обострения (38,0% — 65 больных).

Для выявления факторов, предрасполагающих к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, проведен многофакторный анализ с оценкой социального статуса, клинических проявлений заболевания и рентгенологической картины имеющихся изменений.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 7.0. Применялся критерий χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлена оценка анамнеза заболевания и предшествующего этапа лечения, а именно: приверженность пациента, эффективность терапии и сроки выявления лекарственной устойчивости.

По факту контакта с больными активной формой туберкулеза достоверных различий между группами получено не было: в 1-й группе — 59,3% (43 больных), во 2-й группе — 62,5% (62 больных). Также отмечены достоверные различия по срокам заболевания: в группе ШЛУ МБТ пациенты чаще имели длительность туберкулеза легких более года (74,0% — 73 больных). У пациентов с ШЛУ МБТ отмечался меньший процент комплаентности (59,0% — 58 больных) на предшествующих этапах лечения (до выявления ШЛУ) в сравнении с пациентами, имеющими МЛУ МБТ (81,0% — 58 больных).

Кроме того, низкая эффективность лечения на предшествующем этапе (30,5% — 30 больных) в группе с ШЛУ МБТ может говорить о возможной предпосылке ее развития, так как зачастую требуется длительный срок (3–4 мес) для определения полного спектра лекарственной устойчивости. Сроки лечения до выявления ЛУ в обеих группах оказались сопоставимы.

Результаты анализа социальной защищенности и наличия экзогенных факторов интоксикации (табакокурения, алкоголизма, наркомании) представлены в табл. 2.

Отмечено, что социальный портрет пациентов в обеих группах значимо не различался, преобладали люди, не имевшие официального труда: в 1-й группе — 57,0% (41 больных), во 2-й группе — 55,0% (55 больных). Наиболее частым фактором вредного воздействия является табакокурение, имеющее большую распространенность в обеих группах, однако с преобладанием в группе пациентов с ШЛУ МБТ (89,0% — 88 больных). Такая же тенденция

Сравнение групп по эффективности предшествующей терапии

Факторы		1-я группа, пациенты с ТЛ МЛУ МБТ, n=72	2-я группа, пациенты с ТЛ ШЛУ МБТ, n=99	p	χ^2
Контакт с больным туберкулезом, % (абс. число)	—	59,3 (43)	62,5 (62)	>0,1	0,14
Длительность заболевания, % (абс. число)	Впервые выявленные	43,0 (31)	26,0 (27)	<0,05	4,63
	Более 1 года	57,0 (41)	74,0 (73)	<0,05	5,28
	Рецидивы	11,5 (8)	11,0 (11)	>0,1	0,000
Комплаентность, % (абс. число)	—	81,0 (58)	59,0 (58)	<0,01	9,22
Эффективный курс терапии на предшествующих этапах, % (абс. число)	—	46,3 (42)	30,5 (30)	<0,001	12,43
Сроки проведения терапии до выявления ЛУ, % (абс. число)	До 3 мес	35,0 (25)	39,0 (39)	>0,1	0,38
	До 1 года	30,0 (22)	26,0 (25)	>0,1	0,58
	Более 1 года	35,0 (25)	35,0 (35)	>0,1	0,007

Оценка социального статуса и вредных привычек в группах сравнения

Факторы		1-я группа, пациенты с ТЛ ЛУ МБТ, n=72	2-я группа, пациенты с ТЛ ШЛУ МБТ, n=99	p	χ^2
Социальный статус, % (абс. число)	Безработные	57,0 (41)	55,0 (55)	>0,1	0,03
	Лица БОМЖ	4,0 (3)	5,0 (5)	>0,1	0,07
	Инвалиды	10,0 (7)	8,0 (8)	>0,1	0,14
	Учащиеся	5,6 (4)	2,5 (3)	>0,1	0,67
Вредные привычки, % (абс. число)	Алкоголизм	38,0 (28)	56,0 (55)	<0,05	4,63
	Табакокурение	77,0 (55)	89,0 (88)	<0,05	4,75
	Наркомания	4,0 (3)	5,0 (5)	>0,1	0,07

Оценка выраженности клинической симптоматики

Проявления симптомов	1-я группа, пациенты с ТЛ МЛУ МБТ (n=72)			2-я группа, пациенты с ТЛ ШЛУ МБТ (n=99)				χ^2	p
	% (абс. число)	RR	OR	% (абс. число)	RR	OR			
Жалобы	33,3 (24)	0,3	0,5	46,6 (46)	0,5	0,9	2,97	>0,1	
Выраженность симптомов интоксикации	20,0 (14)	0,2	0,2	46,6 (46)	0,5	0,9	13,36	<0,001	
Потливость	14,4 (10)	0,1	0,2	40,0 (40)	0,4	0,7	13,45	<0,001	
Снижение массы тела	26,7 (19)	0,3	0,4	40,0 (40)	0,4	0,7	4,13	<0,05	
Слабость	13,3 (10)	0,1	0,2	46,6 (46)	0,5	0,9	18,24	<0,001	
Одышка	13,3 (10)	0,1	0,2	13,3 (13)	0,1	0,1	7,64	<0,001	
Температурная реакция (субфебрильная)	20,0 (14)	0,2	0,2	20,0 (20)	0,2	0,3	0,08	>0,1	
Температурная реакция (фебрильная)	0	0	0	6,7 (7)	0,1	0,1	3,01	>0,1	
Респираторная симптоматика	13,3 (10)	0,1	0,2	26,7 (26)	0,3	0,4	2,96	>0,1	

сохраняется при оценке фактора употребления алкоголя, который зачастую носит характер тяжелой алкогольной зависимости. Более половины пациентов с ШЛУ МБТ подтверждают наличие зависимости от алкоголя (56,0% — 55 больных).

Особое внимание уделялось оценке клинической симптоматики (наличию жалоб при поступлении), симптомов интоксикации и их выраженности (потливости, снижения массы тела, слабости, одышки), температурной реакции и респираторных проявлений.

Выявлены достоверные различия в группах, представленные в табл. 3.

Более выраженная клиническая симптоматика заболевания отмечена при наличии ШЛУ МБТ. Наличие жалоб у пациентов с ШЛУ МБТ при поступлении фиксировалось в 46,6% (46 больных) случаев против 33,3% (24 больных) с МЛУ МБТ. Выраженность симптомов интоксикации, таких как потливость, снижение массы тела, слабость и наличие респираторных жалоб, была в два раза выше у пациентов с ШЛУ МБТ, чем у пациентов с МЛУ МБТ.

Выводы

С помощью многофакторного анализа удалось выявить достоверные различия между группами с различным спектром лекарственной устойчивости и

определить предпосылки для развития широкой лекарственной устойчивости возбудителя.

Установлено, что пациенты с наличием широкой лекарственной устойчивости возбудителя более «тяжелы» в социальном плане — отмечены более длительные сроки заболевания и предшествующего лечения (до выявления лекарственной устойчивости), низкая приверженность к лечению, отсутствие социальной поддержки, более частое наличие вредных привычек. Эти факторы усугубляют прогноз заболевания и снижают эффективность проводимой терапии. В медицинском плане данная группа больных также требует более интенсивного и правильно подобранныго специфического лечения, так как набор эффективных препаратов для данной категории пациентов в настоящее время крайне мал.

Список литературы

- Яблонский П.К. Российская фтизиатрия сегодня — выбор пути развития // Медицинский альянс. 2013. № 3. С. 5–24. *Yablonskiy P.K. Rossiiskaya ftiziatriya segodnya — vybor puti razvitiya // Meditsinskii al'yans. 2013. N 3. S. 5–24.*
- Yablonskiy P.K., Vizel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia its history and its status today // Am. J. Respir Crit Care Meditsinskii 2015. Vol. 191, N 4. P. 372–376.*
- World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the pro grammatic management of drug-resistant tuberculosis. 2014. 448 p.
- Гайда А.И., Никишова Е.И., Марьядышев А.О. Регистрация и лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 90 (12). С. 55–58. *Gaida A.I., Nikishova E.I., Mar'yandyshhev A.O. Registratsiya i lechenie bol'nykh tuberkulezom s shirokoi lekarstvennoi ustoichivost'yu mikobakterii tuberkuleza v grazhdanskom sektore Arkhangelskoi oblasti // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2013. N 90 (12). S. 55–58.*
- Старшинова А.А., Павлова М.В., Яблонский П.К. и др. Эволюция фтизиатрии — это поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза // Практическая медицина. 2014. № 7 (83). С. 127–132. *Starshinova A.A., Pavlova M.V., Yablonskiy P.K. i dr. Evolyutsiya ftiziatrii — eto poisk novykh metodov i preparatov, effektivnykh pri lechenii tuberkuleza // Prakticheskaya meditsina. 2014. N 7 (83). S. 127–132.*
- Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. / Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2015. 312 с. *Tuberkulez v Rossiiskoi Federatsii 2012/2013/2014 gg. / Analiticheskii obzor statisticheskikh pokazatelei, ispol'zuemykh v Rossiiskoi Federatsii i v mire. Moscow, 2015. 312 s.*
- Кононец А.С., Мишин В.Ю. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с высокой лекарственной устойчивостью возбудителя // Инфекционные болезни. 2008. Т. 6, № 4. С. 68–71. *Kononets A.S., Mishin V.Yu. Effektivnost' lecheniya vperveye vyjavlennykh bol'nykh tuberkulezom legkikh s vysokoi lekarstvennoi ustoichivost'yu vozбудitelya // Infektsionnye bolezni. 2008. T. 6, N 4. S. 68–71.*
- Павлова М.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В. и др. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 12. С. 61–67. *Pavlova M.V., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V. i dr. Effektivnost' kompleksnoi terapii i vozmozhnye nezhelatel'nye reaktsii pri lechenii tuberkuleza legkikh so mnogozhestvennoi lekarstvennoi ustoichivost'yu vozbuditelya // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2015. N 12. S. 61–67.*
- Черников А.Ю., Новикова Н.В., Коломиец В.М., Землянских Л.Г. Динамика лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в условиях снижения смертности // Туберкулез и болезни легких. 2015. Т. 6. С. 171–172. *Chernikov A.Yu., Novikova N.V., Kolomiets V.M., Zemlyanskikh L.G. Dinamika lekarstvennoi ustoichivosti vozbuditelya tuberkuleza v usloviyakh snizheniya smertnosti // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2015. T. 6. S. 171–172.*
- Чернохаева И.В., Яковчук А.А., Павлова М.В. и др. Мониторинг нежелательных реакций на фоне терапии туберкулеза органов дыхания со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоминометилпиридина (перхлозон) // Медицинский альянс. 2014. № 2. С. 59–66. *Chernokhaeva I.V., Yakovchuk A.A., Pavlova M.V. i dr. Monitoring nezhelatel'nykh reaktsii na fone terapii tuberkuleza organov dykhaniya so mnogozhestvennoi lekarstvennoi ustoichivost'yu vozbuditelya s primeneniem tioureidoiminometilpiridiniya (perkhlozon) // Meditsinskii al'yans. 2014. N 2. S. 59–66.*
- Карчевская А. Новые противотуберкулезные препараты и терапии // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. № 11 (6). С. 20–23. *Karchevskaya A. Novye protivotuberkuleznye preparaty i terapii // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. 2013. N 11 (6). S. 20–23.*
- Ломакин А.В., Ягудина Р.И. Фармакоэкономическая оценка современных режимов химиотерапии туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью // Новая аптека: Эффективное управление. 2009. № 3. С. 61–63. *Lomakin A.V., Yagudina R.I. Farmakoekonomicheskaya otsenka sovremennykh rezhimov khimio-terapii tuberkuleza legkikh s lekarstvennoi ustoichivost'yu // Novaya apteka: Effektivnoe upravlenie. 2009. N 3. S. 61–63.*

13. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н. и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18, № 1. С. 42–48. *Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Levashev Yu.N. i dr. Doklinicheskie i klinicheskie issledovaniya novogo protivotuberkuleznogo pre-parata «Perkhlozon» // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2016. Vol. 18, N 1. S. 42–48.*
14. Журавлев В.Ю. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения // Медицинский академический журнал. 2009. № 4. С. 68–75. *Zhuravlev V.Yu. Innovatsionnye tekhnologii v diagnostike i lechenii tuberkuleznogo porazheniya // Meditsinskii akademicheskii zhurnal. 2009. N 4. S. 68–75.*
15. Филинук О.В., Фелькер И.Г., Уразова О.И. и др. Туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью: факторы риска, причины неудач в лечении. Томск: Печ. мануфактура, 2012. 124 с. *Filinyuk O.V., Fel'ker I.G., Urazova O.I. i dr. Tuberkulez so mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoichivostyu: faktory riska, prichiny neudach v lechenii. Tomsk: Pech. manufaktura, 2012. 124 s.*
16. Борисов С.Е., Иванова Д.А. Бедаквилин — новый противотуберкулезный препарат // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. № 1–2. С. 44–51. *Borisov S.E., Ivanova D.A. Bedakvilin — novyi protivotuberkuleznyi preparat // Tuberkulez i sotsial'noe znachimye zabolevaniya. 2014. N 1–2. S. 44–51.*
17. Национальная ассоциация фтизиатров. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых. СПб., 2013. 46 с. *Natsional'naya asso-tsiaziya ftiziatrirov. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya u vzroslykh. St. Petersburg, 2013. 46 s.*
18. Яблонский П.К. Методические рекомендации по применению противотуберкулезного препарата Перхлозон в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания // Медицинский альянс. 2013. N 2. С. 69–81. *Yablonskiy P.K. Metodicheskie rekomendatsii po primeneniyu protivotuberkuleznogo preparata Perkhlozon v kompleksnom lechenii tuberkuleza organov dykhaniya // Meditsinskii al'yans. 2013. N 2. S. 69–81.*
19. Falzon D., Gandhi N., Migliori G.B. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes // Eur. Respir. J. 2013. N 42 (1). Р. 156–168.
20. РОФ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью. М., 2015. 26 с. *ROF. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s shirokoi lekarstvennoi ustoichivostyu. Moscow, 2015. 26 s.*
21. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с. *Ftiziatriya. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii / pod red. P.K. Yablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 240 s.*
22. Gopal P., Dick T. The new tuberculosis drug Perchlozone® shows cross-resistance with thiacetazone // Int. J. Antimicrob Agents. 2015. № 45 (4). Р. 430–433.

Поступила в редакцию 20.10.2017 г.

Сведения об авторах:

Беляева Екатерина Николаевна — заведующая отделением № 1 для лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью Городской противотуберкулезной больницы № 2, младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ekaterina_83@bk.ru;

Чернохаева Ирина Владиславовна — младший 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;

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;

Назаренко Михаил Михайлович — врач-фтизиатр Пушкинского противотуберкулезного диспансера; 196607, Санкт-Петербург, г. Пушкин, Октябрьский бульвар, д. 6;

Старшинова Анна Андреевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: starshinova_777@mail.ru;

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

УДК 618.1-002.5

Особенности нарушения репродуктивной функции женщин, больных генитальным туберкулезом

**Ф.М. Гусейнова¹, Д.А. Ниаури², Т.И. Виноградова¹, Т.В. Кольцова¹,
А.М. Гзгзян^{2,3}, Л.Х. Джемлиханова², П.К. Яблонский^{2,3}**

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

The characteristics of disorders of reproductive function in women with genital tuberculosis

**F. Guseinova¹, D. Niaury², T. Vinogradova¹, T. Koltsova¹,
A. Gzgzyan^{2,3}, L. Dzhemlikhanova², P. Yablonskiy^{1,2}**

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg State University

³ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott,
St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

Генитальный туберкулез у женщин наиболее часто встречается в репродуктивном возрасте, приводит к значимому повреждению органов малого таза, в особенности маточных труб и эндометрия. Клинические проявления генитального туберкулеза достаточно неспецифичны и разнообразны, к основным относятся: бесплодие, нарушение менструальной функции, хронические тазовые боли. При оценке гормонального статуса выявляется хроническая ановуляция, наблюдается снижение уровня АМГ. Хронический эндометрит выявлен у 51,47% больных по результатам комплексного эндоскопического, морфологического и иммуногистохимического обследования.

Ключевые слова: туберкулез женских половых органов, бесплодие, хронический эндометрит, туберкулезный сальпингит, нарушение менструального цикла, хроническая тазовая боль

Summary

Genital tuberculosis in women is most common in reproductive age, and leads to significant damage of the pelvic organs, especially the fallopian tubes and endometrium. Clinical manifestations of genital tuberculosis are quite nonspecific and diverse, main symptoms are infertility, menstrual dysfunction, chronic pelvic pain. When assessing the hormonal status, the presence of chronic anovulation was revealed and the decrease of AMH level. Chronic endometritis was detected in 51.47% of patients, as a result of complex endoscopic, morphological and immunohistochemical studies.

Keywords: female genital tuberculosis, infertility, chronic endometritis, tuberculous salpingitis, menstrual dysfunction, chronic pelvic pain

Введение

Туберкулез женских половых органов занимает особое место в структуре клинических форм внелегочного туберкулеза, так как наблюдается преимущественно (80%) в репродуктивном возрасте, у женщин от 20 до 40 лет [1–4]. Генитальный туберкулез развивается латентно и/или под маской других гинекологических заболеваний, таких как: генитальный эндометриоз, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, опухоли и опухолевидные образования яичников, недостаточность функции яичников. При туберкулезной инфекции женских половых органов в 90–100% случаев отмечается двустороннее симметричное поражение маточных труб — туберкулезный экзо- и эндосальпингит, причем наиболее выраженные изменения отмечаются в ампулярных отделах [5, 6]. Поражение маточных труб может иметь продуктивный, инфильтративный, казеозный и рубцово-спаечный характер. Специфический патологический процесс распространяется в полость матки в 50–80% случаев с развитием туберкулезного эндометрита, характеризующегося образованием гранулем, изъязвлений, повреждением базального слоя эндометрия, образованием синехий с исходом в частичную или полную облитерацию полости матки [6, 7]. Яичники подвергаются поражению в 20–30% случаев, редко специфический процесс в них протекает изолированно [6]. Однако даже при отсутствии туберкулезного оофорита может наблюдаться нарушение функции яичников и снижение овариального резерва [8]. Некоторые авторы указывают на антигонадотропный эффект *Mycobacterium tuberculosis* [8].

Туберкулез половых органов выявляется в основном на стадии выраженного рубцово-спаечного процесса, зачастую в связи с обследованием по поводу трубно-перитонеального бесплодия. Генитальный туберкулез является причиной бесплодия у женщин в 1% зафиксированных случаев в развитых странах и в 15–18% (по некоторым данным до 25%) в странах третьего мира [9]. Современная противотуберкулезная полихимиотерапия в сочетании с патогенетическими методами лечения приводит к восстановлению проходимости маточных труб только в 12,6% случаев, а восстановление fertильности отмечается лишь в 19–30% случаев, срочные роды живым плодом только в 7,2% [10]. С другой стороны, по данным некоторых отечественных и зарубежных авторов, эти показатели ниже, спонтанная беременность наблюдается крайне редко и методом преодоления бесплодия становится экстракорпоральное оплодотворение [3, 10]. В то же время у женщин после специфической химиотерапии генитального туберкулеза при проведении стимуляции суперовуляции в циклах ЭКО отмечен «слабый»

ответ яичников на вводимые гонадотропины [8, 11, 12], что считают возможным объяснить исходно сниженным овариальным резервом [10]. Латентно протекающий туберкулез женских половых органов может быть причиной и необъяснимых повторных неудач вспомогательных репродуктивных технологий [13].

После проведенной комплексной этиотропной терапии туберкулеза гениталий эктопическая беременность встречается с частотой 3–16%. При развитии внутриматочных синехий, приоритетной стратегией для преодоления бесплодия является суррогатное материнство.

Все вышеизложенное доказывает необходимость дальнейшего совершенствования диагностических и лечебных мероприятий, направленных на свое временное выявление заболевания и улучшение прогноза в отношении восстановления репродуктивного здоровья у женщин, перенесших туберкулез половых органов.

Целью исследования явилось изучение особенностей анамнеза, клинических проявлений, менструальной и репродуктивной функции женщин, больных генитальным туберкулезом.

Материалы и методы исследования

В данное исследование были включены 89 женщин с верифицированным генитальным туберкулезом, проходивших обследование и лечение на базе отделения фтизиогинекологии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России с 2004 по 2016 г. Средний возраст обследованных женщин составил $32,43 \pm 0,73$ года.

Критерии включения в исследование: подтвержденный туберкулезный процесс в половых органах, нарушение репродуктивной и менструальной функции. Критерии исключения: активный экстрагенитальный туберкулез, наличие злокачественных новообразований любой локализации, наркозависимость и алкоголизм.

Среди обследованных женщин туберкулезный сальпингит диагностирован у 98,9% больных, эндометрит — у 17,97%, в активной стадии выявлен у одной пациентки при отсутствии туберкулезного сальпингита по результатам гистологического метода исследования (в соскобах из цервикального канала и полости матки при окраске по Цилю–Нильсену обнаруживали типичные МБТ). У остальных обследованных женщин туберкулез половых органов определен в стадии рассасывания. Специфический процесс гениталий диагностирован по результатам комплексного целенаправленного обследования на основании клинико-рентгенологических данных и положительных туберкулиновых проб — у 50 (56,1%) женщин, гистологического исследования операционного материала

(биопсии эндометрия, брюшины, маточных труб) — у 13 (14,6%), бактериологических, бактериоскопических и молекулярно-генетических методов, и результатов посева на питательные среды менструальной крови, отделяемого влагалища, биопсии эндометрия — у 26 (29,2%) женщин. В трех случаях выявлена множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МЛУ-МБТ). В большинстве клинических наблюдений основным методом постановки диагноза генитального туберкулеза являлся клинико-рентгенологический в связи с олигобациллярностью специфической инфекции данной локализации. Всем больным с установленным туберкулезом назначена и проведена противотуберкулезная полихимиотерапия в соответствии с чувствительностью МБТ и переносимостью препаратов согласно Национальным клиническим рекомендациям по фтизиатрии [14].

При изучении анамнеза учитывали: характеристику менструальной функции (возраст менархе, характер менструаций, регулярность, длительность, нарушение менструального цикла), репродуктивную функцию (число и исходы предыдущих беременностей, длительность и характер бесплодия), наличие в анамнезе указания на ранее перенесенные воспалительные заболевания матки и придатков матки, сопутствующие гинекологические заболевания, инфекции, передающиеся половым путем, предыдущие оперативные вмешательства на органах малого таза. Особое внимание уделяли фтизиатрическому анамнезу: выраж туберкулиновых проб в детстве, контакт с больными туберкулезом, перенесенный экстрагенитальный туберкулез, локализацию заболевания. Комплексное клинико-лабораторное обследование включало: инструментальные и лучевые методы обследования: УЗИ (аппарат Logiq Book XP Pro с использованием трансвагинального датчика) органов малого таза, фолликулометрия, гистеросальпингография, эндоскопическое обследование (лапароскопия выполнялась с использованием лапароскопического комплекса производства фирмы «Эскулап» (Германия), гистероскопия — с помощью 30-градусного 5-мм гистероскопа («Эскулап», Германия) с гистологическим анализом полученного операционного материала; молекулярно-генетическое и бактериологическое обследование: определение ДНК МБТ при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением тест-системы ЗАО «Синтол» (Россия), «АмплиТуб-РВ-Скрин» методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе iCycler iQ5 BioRad (США), методом люминесцентной микроскопии, посевы на жидкую (Bactec MGIT 960) и твердые питательные среды менструальной крови, биопсии эндометрия, операционного материала, полученного при проведении эндоскопического обследования, перitoneальной жидкости.

Спаечный процесс органов малого таза классифицировали согласно предложенной классификации AFS, 1988 г.

Для оценки спаечного процесса в полости матки использовали классификацию Европейской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, 1993 г. Гормональное обследование выполнялось 30 больным в возрасте от 21 до 43 лет. С целью оценки гормональной функции яичников проводилось исследование сывороточных концентраций гонадотропных гормонов гипофиза — лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), половых стероидных гормонов — эстрадиола (Э2), тестостерона (Тс), на 2–3-й день менструального цикла (м. ц.), прогестерона (Pg) — на 21–23-й день менструального цикла; гормонов щитовидной железы: тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов — трийодтиронина (Т4 св.), антител к ТПО. Определение пролактина (Prol) проводилось дважды в динамике менструального цикла на 2–3-й и на 21–23-й день м.ц., для оценки овариального резерва определяли концентрацию антимюллера гормона и ингибина В в крови на 2–3-й день менструального цикла. Полученные результаты исследования сопоставлялись с нормативными показателями Диагностического лабораторного центра ООО «БиоТехМед». Отдельно выделяли группу женщин со сниженным овариальным резервом (концентрация антимюллера гормона в сыворотке крови менее 0,5–1,0 нг/мл).

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) биоптатов эндометрия 30 женщин от 21 до 42 лет на 18–22-й день менструального цикла выполнено для количественной оценки экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PgR) с использованием антител к рецепторам ER (SP1) и рецепторам PgR (клон SP2) в стандартном разведении (производства фирмы ThermoScientific). Регистрировали количество натуральных киллерных клеток (Nk-клеток), определяющих антигеннезависимую надзорную функцию: цитотоксических CD16⁺ (клон 2H7) и клеток-регуляторов провоспалительных цитокинов CD56⁺ (56C04) (производства фирмы Thermo Scientific), а также CD20⁺ (клон L26) и CD138⁺ (клон M115) в стандартном разведении (производства фирмы Dako). Оценка и интерпретация результатов исследования выполнялись при помощи световой микроскопии (Olympus CX41, камера DP72) при увеличении ×400. Проводился подсчет позитивных лейкоцитов (коричневое мембранны-цитоплазматическое окрашивание) в 10 полях зрения и определение среднего количества на одно поле зрения. Критериями постановки диагноза хронического эндометрита являлись увеличение количества В-лимфоцитов в 2 раза и более, а также наличие плазматических клеток.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Statistica 6,

Microsoft Excel. Описательная статистика включала подсчет среднего значения (M), стандартной ошибки среднего (m). Оценка межгрупповых различий значений признаков проводилась с использованием t -критерия Стьюдента и рангового U-критерия Манна–Уитни для малых групп. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$ (95% уровень значимости) и $p<0,01$ (99% уровень значимости). Для оценки связи между изучаемыми показателями проводили корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) и последующим определением его значимости по критерию t .

Результаты исследования

При оценке фтизиатрического анамнеза установлено, что отягощенный анамнез имели 29 (32,5%) женщин, который включал: контакт с больными туберкулезом у 25 обследованных; вираж туберкулиновых проб в детстве — у 4; перенесенный ранее экстрагенитальный туберкулез, установленный на основании лучевых, бактериологических и гистологических методов исследования у 31 (34,4%) больной.

Основными жалобами у обследованных больных явились: бесплодие, хронические тазовые боли продолжительностью от 6 мес и более, диспареуния, альгодисменорея, повышение температуры тела до субфебрильных значений в течение 1 мес и более, слабость, ночная потливость, ознобы, быстрая утомляемость, потеря веса, снижение работоспособности (рис. 1).

Большинство больных предъявляли жалобы на бесплодие — 78,65% и хронические тазовые боли —

75,28%, в то время как диспареуния, альгодисменорея и субфебрилитет были характерны лишь для трети обследованных женщин.

Регулярный менструальный цикл наблюдался у 66 (74,1%) обследованных больных, средняя продолжительность составила $28,43\pm0,22$ дня, со средней длительностью менструации $4,77\pm0,19$ дня. Средний возраст менархе — $13,4\pm0,15$ года. Более половины (65%) обследованных женщин страдали нарушением менструального цикла (рис. 2).

При анализе характеристик менструального цикла было обнаружено, что наиболее частым типом нарушений (у 24% обследованных женщин) была гипо-олигоменорея с продолжительностью менструального цикла от 40 до 60 дней, у 2 женщин — вторичная аменорея продолжительностью до 12 мес, гиперполименорея встречалась в 19,1%, а опсоменорея и пройоменорея — у 10% обследованных.

При анализе репродуктивной функции обследованных женщин установлено, что жалобы на бесплодие (длительностью от 1 до 27 лет) предъявляли 70 (78,65%) женщин. В структуре отмечена тенденция преобладания первичного бесплодия (55,4%) над вторичным (44,59%). Самыми частыми исходами беременности среди женщин, не предъявлявших жалобы на бесплодие, являлись: искусственное прерывание беременности (54,6%), в 39,3% случаев беременности закончились родами. Привычное невынашивание беременности (самопроизвольный аборт и неразвивающаяся беременность) отмечалось у 24,2% женщин. Трубная беременность встречалась у 7,86% обследованных женщин.

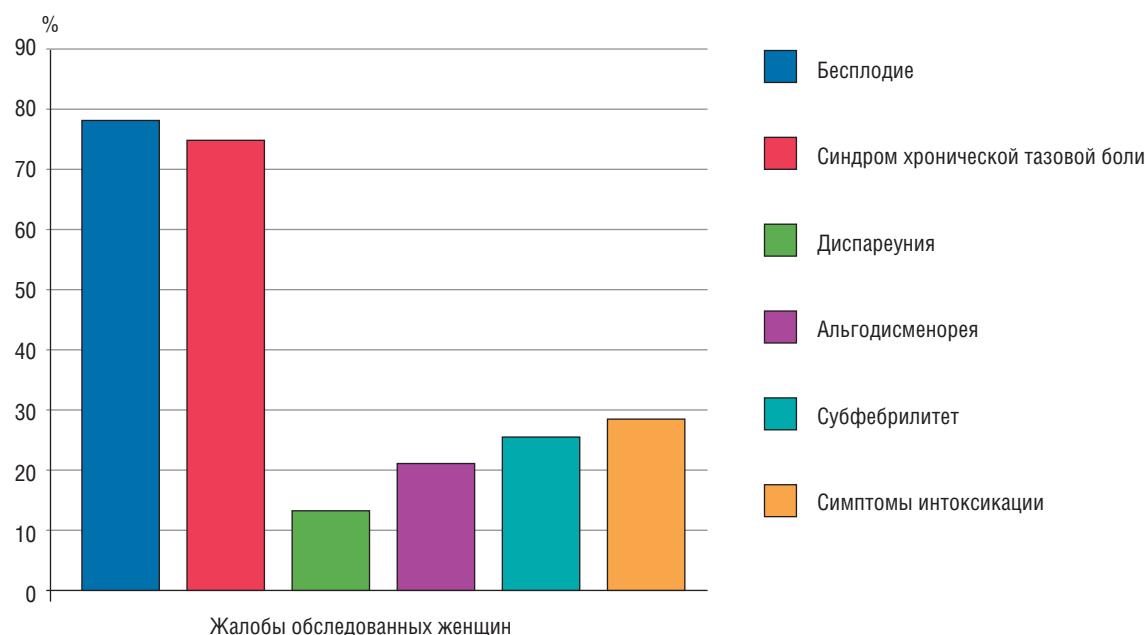


Рис. 1. Структура жалоб у обследованных женщин

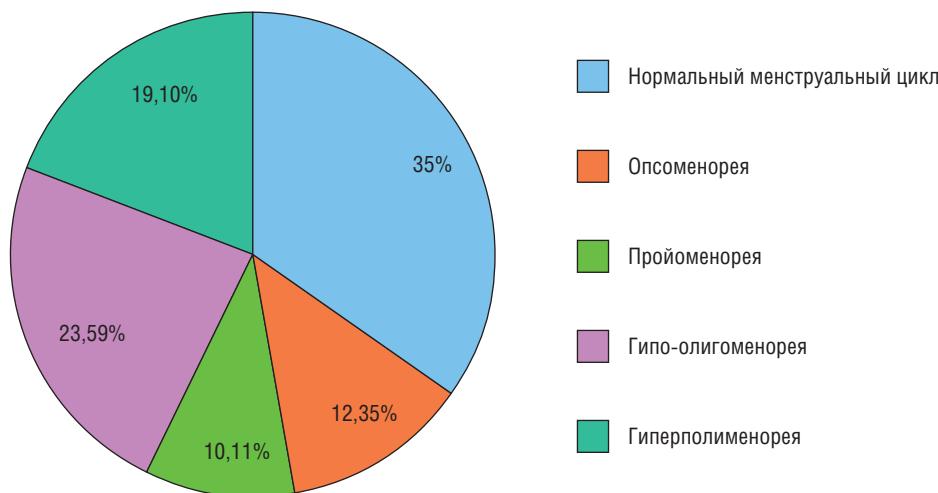


Рис. 2. Структура нарушений менструального цикла обследованных женщин

Анализ сопутствующей гинекологической патологии показал, что среди всех обследованных наиболее часто встречался хронический сальпингофорит, наружный генитальный эндометриоз, а также инфекции, передающиеся половым путем (трихомониаз, сифилис, уреаплазменная и микоплазменная инфекции). Перенесенная хламидийная инфекция и гонорея учитывались отдельно от остальных инфекций, передающихся половым путем, в связи с известной высокой частотой поражения маточных труб при данных заболеваниях. Среди аномалий развития половых органов встречались:rudimentарный функционирующий маточный рог — у одной женщины, у 4 — двурогая матка (табл. 1).

Гиперплазия эндометрия была представлена преимущественно простой железистой формой без атипии, лишь у одной женщины — с элементами сложной. Полипы эндометрия и цервикального канала были представлены железисто-фиброзным типом.

Активный туберкулез легких был исключен по результатам проведенной рентгенографии и МСКТ органов грудной полости.

Гистеросальпингография проведена 83 (93,2%) больным на этапе постановки диагноза для описания состояния полости матки и маточных труб и оценки проходимости маточных труб. Полученные результаты сравнивались с данными хромогидротубации, выполненной при проведении эндоскопического исследования (табл. 2).

При сравнительной оценке проходимости маточных труб по результатам гистеросальпингографии и хромогидротубации отмечено значимое увеличение процента проходимости в ходе эндоскопического обследования при ХГТ (42,17 и 67,41% соответственно, $p \leq 0,05$).

Таблица 1

Структура сопутствующих гинекологических заболеваний у обследованных женщин

Структура гинекологических заболеваний	Женщины, больные генитальным туберкулезом (n=89)	
	абс. число	%
Воспалительные заболевания		
Хронический сальпингофорит	63	70,8
Хронический эндометрит	35	39,3
Генитальный эндометриоз		
Аденомиоз	10	11,2
Наружный генитальный эндометриоз	23	29,5
Заболевания шейки матки		
Полип цервикального канала	1	1,1
Дисплазия шейки матки	3	3,3
1 ст.	1	1,1
2 ст.	2	2,3
Гиперпластические процессы эндометрия		
Полип эндометрия	17	19,1
Гиперплазия эндометрия	24	27,0
Инфекции, передающиеся половым путем		
Хламидийная инфекция	20	22,5
Гонорея	4	4,5
ИППП (другие)	47	52,8
Другие заболевания		
Аномалия развития половых органов	5	5,6
Опухолевидные образования яичников	30	38,5
СПКЯ	11	12,4
Миома матки	18	20,2

Сравнительная оценка проходимости маточных труб и выявление специфических признаков туберкулезной инфекции у обследованных женщин по результатам гистеросальпингографии и хромогидротубации

Исследуемые параметры	Методы исследования			
	гистеросальпингография (n=83)		хромогидротубация (n=78)	
	абс. число	%	абс. число	%
Проходимость обеих маточных труб сохранена	16	19,3	16	18,0
Сохранена проходимость одной маточной трубы	19	22,9	44	49,4
Окклюзия маточных труб	47	56,6	29	32,6
Визуализация маточных труб в виде «четок»	24	28,8	—	—
Ампулярный отдел непроходимых маточных труб в виде булавы, луковицы	8	9,63	—	—
Кальцинаты в полости малого таза	2	2,4	—	—

Гормональное исследование выполнено 30 женщинам в динамике менструального цикла. У 57,7% женщин определялся двухфазный менструальный цикл со средним уровнем прогестерона $31,064 \pm 3,71$ нмоль/л во вторую фазу менструального цикла. Количество прогестерона, соответствующее его ановуляторным значениям во вторую фазу, наблюдалось у 13 (43,3%) женщин и было равным $4,37 \pm 0,15$ нмоль/л. У 13 женщин при оценке гормонального статуса выявлено сниженное содержание АМГ (1-я группа). У остальных (57,7%) — данный параметр находился в пределах нормы (2-я группа). Данные представлены в табл. 3.

Отмечены статистически значимые различия в уровнях ФСГ ($p=0,02$), ингибиана В ($p=0,014$) в группах

обследованных больных. Остальные параметры находились в пределах нормативных значений и не различались. Средний возраст больных составил $29,76 \pm 1,14$ и $34 \pm 1,53$ года соответственно ($p=0,06$). Не отмечено различий в количестве ранее перенесенных оперативных вмешательств на яичниках в обеих группах, но выявлялось более длительное течение туберкулезного сальпингофорита, а также сопутствующий наружный генитальный эндометриоз у 6 женщин во 2-й группе.

При оценке овариального резерва помимо АМГ и ФСГ определяли ультразвуковые параметры яичников на 5–7-й дни менструального цикла (табл. 4).

Объем яичниковой ткани был значимо ниже у женщин 2-й группы ($p \leq 0,05$), количество антравальных

Оценка гормонального статуса обследованных женщин ($M \pm m$)

Параметр	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=13)		Референсные значения	p		
	дни менструального цикла							
	2-3-й	21-23-й	2-3-й	21-23-й				
ФСГ, мМЕ/мл	$6,26 \pm 0,48$		$9,09 \pm 1,04$		1,8–11,3	0,02		
ЛГ, мМЕ/мл	$6,14 \pm 0,71$		$6,36 \pm 1,09$		1,1–8,7	0,91		
АМГ, нг/мл	$3,19 \pm 0,6$		$0,39 \pm 0,09$		1–12,6	0,000005		
Ингибин, пг/мл	$99,65 \pm 7,89$		$70,5 \pm 14,17$		Низкий — 0–10, промежуточный — 10–45, норма — 45–240	0,014		
Пролактин, нг/мл	$19,45 \pm 1,99$	$23,4 \pm 1,2$	$21,5 \pm 3,17$	$24,1 \pm 2,01$	Фолликулиновая фаза — 2–27,7, лютеиновая фаза — 4,35–40	$\geq 0,05$		
Эстрadiол, пг/мл	$48,91 \pm 5,03$		$53,16 \pm 9,39$		12,5–166	$\geq 0,05$		
ТТГ, мкед./мл	$2,05 \pm 0,27$		$2,78 \pm 0,97$		0,23–3,4	$\geq 0,05$		
T4 св., пмоль/л	$13,07 \pm 0,48$		$14,18 \pm 0,55$		10,2–23,2	$\geq 0,05$		
Антитела к ТПО, ед./мл	$4,85 \pm 1,58$		$5,31 \pm 1,94$		0–30	$\geq 0,05$		
Тестостерон, нмоль/л	$2,31 \pm 0,24$		$2,59 \pm 0,26$		0,5–4,3	$\geq 0,05$		
Прогестерон, нмоль/л		$20,3 \pm 4,26$		$21,89 \pm 4,08$	Фолликулиновая фаза — 0–6,0, лютеиновая фаза — 10,0–89,0	$\geq 0,05$		

Таблица 4

Ультразвуковые характеристики яичников женщин, больных генитальным туберкулезом, в исследуемых группах ($M \pm m$)

Параметр	2-я группа (n=13)		1-я группа (n=17)	
	правый яичник	левый яичник	правый яичник	левый яичник
Длина, мм	31,03±1,0	29,06±1,05	34,02±0,54	33,14±1,3
Ширина, мм	21,19±0,98	19,87±0,78	23,13±1,5	24,03±1,6
Толщина, мм	18,6±0,6	18,4±0,44	20,06±0,68	22,24±0,7
Объем, см ³	6,23±0,16*	5,27±0,08*	8,32±1,0*	9,26±0,9*
Количество фолликулов, абс.	7,16±0,36	6,81±0,41	8,05±0,24	7,3±0,12
Размер максимального фолликула, мм	7,65±0,38	6,45±0,33	7,68±0,42	7,01±0,15

Примечание. * Различия между выделенными параметрами статистически достоверны, $p<0,05$.

фолликулов, а также их размеры существенно не различались ($p\geq0,05$).

Эндоскопические методы обследования — лапароскопия и гистероскопия — применялись у женщин с подтвержденным туберкулезом половых органов для определения стадии специфического процесса, последствий перенесенной инфекции, оценки состояния половых органов не ранее чем через 6 мес от начала комплексной противотуберкулезной терапии с учетом лекарственной чувствительности возбудителя. Лапароскопия выполнена 78 (88%) женщинам. Не отмечено интраоперационных осложнений, а также осложнений, возникших в раннем послеоперационном периоде. В результате лапароскопического обследования спаечный процесс органов малого таза и брюшной полости выявлен у 68 женщин, спаечная болезнь малого таза — у 55 (70,5%), синдром Фитц-Хью–Куртиса — у 14,54%.

Таблица 5

Распределение обследованных женщин по степени распространенности спаечного процесса малого таза

Спаечный процесс	Основная группа (n=55)	
	абс. число	%
I ст.	12	21,8
II ст.	4	7,3
III ст.	11	20
IV ст.	29	52,7

Спаечная болезнь I и II ст., при которой спайки визуализировали как прозрачные соединительнотканые тяжи, существенно не меняющие анатомическое расположение органов малого таза, наблюдалась лишь у 16 (29,08%) больных. У большинства женщин, больных генитальным туберкулезом, наблюдалась IV и III ст. спаечной болезни (72,7%) с образованием одно-

или двусторонних гидросальпинков у 36,35%, а также развитием синдрома Фитц-Хью–Куртиса у 14,54%. При этом визуализировались плотные сращения с выраженной васкуляризацией, существенно нарушающие анатомическое расположение органов малого таза, с нечеткими границами между нормальными и патологическими тканями, нередко с облитерацией позадиматочного пространства. При статистическом анализе не отмечено взаимосвязи между перенесенными ранее инфекциями (хламидийная, гонорея), наличием генитального эндометриоза и степенью распространенности спаечного процесса ($p=0,194813$, $p=0,860670$, $p=0,992813$ соответственно) у всех обследованных больных, ни с другой гинекологической патологией ($p\geq0,05$). Также не отмечено взаимосвязи между наличием одно или двусторонних гидросальпинков и перенесенными гонореей и хламидийной инфекцией ($p\geq0,05$).

Гистероскопия с биопсией эндометрия выполнена 65 женщинам (в фазе пролиферации у 43,3%). В ходе проведенного обследования нормальная гистероскопическая картина: хорошо растяжимая полость матки нормального размера и формы, отсутствие внутриматочных синехий, визуализация свободных нерасширенных устьев маточных труб, эндометрий, соответствующий фазе менструального цикла, выявлена у 18 (27,69%) женщин. Синехии полости матки обнаружены у 9 (13,8%) женщин: I ст. — у трех, II ст. — у двух, III ст. — у четырех женщин. Примечательно, что синехии полости матки выявлены у всех больных, перенесших туберкулезный эндометрит ($p=0,000024$). При анализе данных анамнеза среди женщин, у которых определялись синехии полости матки, указание на невынашивание беременности имелось у 2, у одной из перенесших хламидийную инфекцию, микоплазменная и уреаплазменная инфекции — у 2. Инвазивное внутриматочное вмешательство — однократное раздельное диагностическое высабливание полости матки было у 4.

Признаки хронического эндометрита определены у 35 (51,47%) обследованных женщин. Эти признаки характеризовались неоднородным по величине и окраске эндометрием, множественными кровоизлияниями, дряблостью стенок матки, легкой кровоточивостью слизистой оболочки, тонким, не соответствующим дню менструального цикла эндометрием, выраженностю сосудистого рисунка, которые впоследствии были подтверждены результатами гистологического исследования: фиброз стромы, очаговая и диффузная лейкоцитарная инфильтрация. Вышеперечисленные признаки были характерны как для неспецифического, так и для специфического воспалительного процесса в эндометрии.

С помощью иммуногистохимического исследования оценивалось количество рецепторов стероидных гормонов, а также количество иммунокомпетентных клеток на 18–22-й день м. ц. у женщин с овуляторным менструальным циклом (табл. 7).

Таблица 7

Выявление лимфоцитов в эндометрии обследованных женщин ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Количество проведенных исследований, $n=30$	Норма
CD56 ⁺	14,93±2,32	До 10
CD16 ⁺	17,6±2,25	До 10
CD20 ⁺	4,33±1,82	До 3
CD138 ⁺	3,27±0,56	0

Уровень экспрессии маркера CD138 плазматических клеток был сравнительно невысок и выявлялся у 47,6% женщин, указывая на воспалительный характер изменений в эндометрии. Примечательно, что у 42,8% больных обнаружено избыточное количество маркеров CD56⁺, CD16⁺ естественных киллерных клеток. Отмечалось незначительное повышение количества В-лимфоцитов. При оценке выраженности экспрессии рецепторов к стероидным гормонам отмечалось высокое неравномерное распределение рецепторов к эстрогену и прогестерону как в строме, так и в железах.

Обсуждение результатов

Туберкулез женских половых органов в развивающихся странах является достаточно распространенной локализацией специфической инфекции (до 16% среди бесплодных женщин в Индии) [15]. Наиболее часто встречается в репродуктивном возрасте, приводит к значимому повреждению маточных труб, эндометрия и других органов малого таза. Средний возраст женщин, больных генитальным туберкулезом, соглас-

но данному исследованию, составил $32,43 \pm 0,73$ года. Отягощенный фтизиатрический анамнез подтвержден у 32,5%, ранее перенесли туберкулез легких 10% женщин. У 98,9% обследованных больных туберкулезная инфекция протекала в форме сальпингита, туберкулезный эндометрит выявлялся у 17,97%, что полностью соотносится с общепринятыми представлениями о генитальном туберкулезе [5, 6]. В связи с олигобактериальностью данной локализации специфического процесса основным методом постановки диагноза являлся клинико-рентгенологический (у 56,1% обследованных больных). Симптомы генитального туберкулеза достаточно неспецифичны и разнообразны, по результатам клинико-анамнестической оценки основными проявлениями инфекции являлись: бесплодие (78,65%), нарушение менструальной функции (65%), хронические тазовые боли (75,28%).

В данном исследовании впервые проведена комплексная оценка репродуктивной функции женщин, больных генитальным туберкулезом, включая гормональное обследование, оценку овариального резерва, проходимости маточных труб, морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия.

В структуре бесплодия туберкулезно-перитонеальный фактор составляет около 30% [16]. Туберкулез женских половых органов приводит к формированию стойкого туберкулезно-перитонеального бесплодия в 90–97%, так как *M. tuberculosis* вызывает направленное прямое повреждение маточных труб, приводя к их рубцеванию, обструкции и формированию спаечного процесса в полости малого таза [15]. В данном исследовании двусторонняя окклюзия маточных труб выявлена у трети обследованных больных при проведении хромогидротубации. У 72,7% обследованных больных обнаруживалась IV и III ст. спаечной болезни с образованием одно или двусторонних гидросальпинксов у трети больных. В данной работе сниженный овариальный резерв определялся у 43,3% обследованных женщин со средним значением АМГ $0,398 \pm 0,09$ нг/мл, ФСГ $9,09 \pm 1,04$ мМЕ/мл. Примечательно, что у 46,15% женщин со сниженным овариальным резервом выявлялся сопутствующий генитальный эндометриоз. У трети больных выявлены ановуляторные значения прогестерона в секреторную fazу менструального цикла. Полученные результаты согласуются с данными N. Malhotra [8], который наблюдал нарушение овариального функции, снижение овариального резерва, при всех формах туберкулеза, несмотря на то, что специфический воспалительный процесс в яичниках авторами был отмечен лишь в 20–30% случаях. Недавние исследования в этой области показали снижение уровня АМГ [8], наличие хронической ановуляции у женщин при генитальном туберкулезе. Также в проведенном исследовании выявлено уменьшение объема яичниковой

ткани по результатам ультразвукового исследования, описываемое в ранее проведенных исследованиях [15], при туберкулезе женских половых органов.

Хронический эндометрит выявлен у 51,47% больных по результатам комплексного эндоскопического, морфологического и иммуногистохимического обследования. Позитивная реакция на маркер плазматических клеток CD138 отмечена у 47,6% больных. В большинстве случаев отмечалось повышение числа цитотоксических лимфоцитов ($CD56^+$, $CD16^+$) над клетками других популяций [15]. Нарушение регуляции и количества $CD56^+$ -лимфоцитов в полости матки, по мнению ряда авторов, приводит к неудачам имплантации, привычным потерям беременности, преэклампсии, и у женщин, перенесших генитальный туберкулез, требует дальнейших исследований. При оценке выраженности экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону наблюдалась их высокая, неравномерная концентрация как в строме, так и в железах эндометрия, что может быть связано с хроническим воспалительным процессом в полости матки, приводящему к эндометриальной дисфункции в период «окна имплантации». Синехии полости матки являются закономерным исходом специфического воспалительного процесса в эндометрии в рубцово-спаечный процесс. Синдром Ашермана выявлен у 9 больных (13,84%), у 7

из которых диагностирован туберкулезный эндометрит по результатам гистологического и бактериологического исследования ($p \leq 0,05$).

Выводы

1. Туберкулез половых органов у женщин репродуктивного возраста является значимым фактором нарушения менструальной и репродуктивной функции, в большинстве случаев — первичного бесплодия. Развитие туберкулезного сальпингофорита приводит к окклюзии маточных труб, формированию гидросальпин克斯ов и спайкообразованию. В исходе туберкулезного эндометрита наблюдается развитие хронического воспаления в полости матки, и эндометриальной дисфункции, а также образование синехий полости матки. Специфическая инфекция в половых органах, особенно в сочетании с генитальным эндометриозом, ведет к снижению овариального резерва и овариальной дисфункции.
2. В структуре причин нарушения репродуктивной функции у женщин, перенесших генитальный туберкулез, отмечено сочетание трубно-перитонального, маточного факторов, а также бесплодия вследствие снижения овариального резерва.

Список литературы

1. Лучкевич В.С., Хасanova Е.А. Тенденции эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор) // Медицинский альянс. 2016. № 3. С. 20–23. Luchkevich V.S., Khasanova E.A. Tendentsii epidemiologicheskoi situatsii po tuberkulezu v Rossii na sovremennom etape (obzor) // Meditsinskii al'yans. 2016. N 3. S. 20–23.
2. Галкин В.Б., Баласанянц Г.С., Белиловский Е.М., Яблонский П.К. Оценка динамики численности заболевших туберкулезом в странах с наибольшим бременем туберкулеза // Медицинский альянс. 2015. № 1. С. 25–26. Galkin V.B., Balasanyants G.S., Belilovskii E.M., Yablonskiy P.K. Otsenka dinamiki chislennosti zabolevshikh tuberkulezom v stranakh s naibol'shim bremenem tuberkuleza // Meditsinskii al'yans. 2015. N 1. S. 25–26.
3. Aboualfalah A., Fakhr B., Benkaddour Y.A. et al. Clinical and anatomic features of female genital tuberculosis in 28 patients // Int. J. Gynaecol Obstet. 2012. Vol. 117. P. 85–86. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.11.005.
4. Crochet J.R., Hawkins K.C., Holland D.P., Copland S.D. Diagnosis of pelvic tuberculosis in a patient with tubal infertility // Fertil. Steril. 2011. Vol. 95. P. 289. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.012.
5. Malhotra H. Genital tuberculosis // Apollo Medicine. 2012. Vol. 9, N 3. P. 224–227.
6. Sharma J.B. Tuberculosis and gynecological practice // Studd J., Tan S.L., Chervenak F.A., eds. Current Progress in Obstetric and Gynecology. Mumbai: Tree Life India, 2012. Vol. 18. P. 304–327.
7. Santosh K.M. Histopathologic Analysis of Female Genital Tuberculosis: A Fifteen-Year Retrospective Study of 110 Cases in Eastern India // Turkish Journal of Pathology. 2013. Vol. 29, N 1. P. 41–45. doi: 10.5146/tjpath.2013.01146
8. Malhotra N., Bahadur A., Singh N. et al. Role of perifollicular Doppler blood flow in predicting cycle response in infertile women with genital tuberculosis undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection // J. Hum. Reprod. Sci. 2014. Vol. 7. P. 19–24. doi: 10.4103/0974-1208.130809.
9. Singh N., Sumana G., Mittal S. Genital tuberculosis: A leading cause for infertility in women seeking assisted conception in North India // Arch. Gynecol. Obstet. 2008. Vol. 278 (4). P. 325–327. doi: 10.1007/s00404-008-0590-y.
10. Kulshrestha V., Kriplani A., Agarwal N. et al. Genital tuberculosis among infertile women and fertility outcome after anti-tubercular therapy // International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2011. Vol. 113, N 3. P. 229–234. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.12.014.
11. Jindal U.N., Verma S., Bala Y. Favorable infertility outcomes following anti-tubercular treatment prescribed on the sole basis of a positive polymerase chain reaction test for endometrial tuberculosis // Hum. Reprod. 2012. Vol. 27. P. 1368–1374. doi: 10.1093/humrep/des076.
12. Malhotra N., Vaishali Sh., Anupama B. et al. The effect of tuberculosis on ovarian reserve among women undergoing IVF in India // Int. J. Gynecol Obstet. 2012. Vol. 117, N 1. P. 40–44. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.10.034.
13. Dam P., Shirazee H.H., Goswami S.K. et al. Role of latent genital tuberculosis in repeated IVF failure in Indian clinical settings // Int. J. Gynecol. Obstet. Invest. 2006. Vol. 61, N 4. P. 223–227. doi: 10.1159/000091498.
14. Фтизиатрия: Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с. Ftiziatriya: Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii / pod red. P.K. Yablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 240 s.

15. *Sharma J.B.* In vitro fertilization and embryo transfer in female genital tuberculosis. doi: <http://www.ivflite.org> on Monday, March 14, 2016.
16. *Khanum S., Ahmed J., Rahim M. et al.* Evidence based diagnostic approach to tubal factor infertility // *Birdem. Med. J.* 2014. Vol. 4, N 1. P. 33–37. doi: <http://dx.doi.org/10.3329/birdem.v4i1.18551>.

Поступила в редакцию 14.11.2017 г.

Сведения об авторах:

Гусейнова Фаина Махмудовна — врач-гинеколог отделения для больных урогенитальным туберкулезом № 9 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: fainochka09@mail.ru;

Ниаури Дарико Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: d.niauri@mail.ru;

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

Кольцова Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением для больных урогенитальным туберкулезом № 9 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: koltsovy77@gmail.com;

Гзгзян Александр Мкртичевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; e-mail: agzgzyan@hotmail.com;

Джемлиханова Ляйла Харрясовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: dzhemlikhanova_l@mail.ru;

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



На официальном сайте журнала «Медицинский альянс»
вы можете скачать архив всех номеров,
направить в редакцию статью в режиме онлайн.

УДК 616-002.5

Бивалентная композиция рекомбинантных штаммов вируса гриппа, экспрессирующих белки различных фаз жизненного цикла *Mycobacterium tuberculosis*, для профилактики туберкулеза легких

**М.А. Стукова¹, Т.И. Виноградова², Н.В. Заболотных², А.-П.С. Шурыгина¹,
М.В. Сергеева¹, М.Л. Витовская², М.З. Догонадзе², Ж.В. Бузицкая¹**

¹Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Bivalent composition of recombinant influenza viruses expressing proteins of various phases of *Mycobacterium tuberculosis* life cycle for prevention of lung tuberculosis

**M. Stukova¹, T. Vinogradova², N. Zabolotnykh², M. Sergeeva¹,
A.-P. Shurygina¹, M. Vitovskaya², M. Dogonadze², Zh. Buzitskaya¹**

¹Research Institute of Influenza, St. Petersburg

²St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

Сравнительное исследование эффективности вакциновых кандидатов на основе аттенуированных рекомбинантных гриппозных штаммов, экспрессирующих микобактериальные белки TB10.4, Ag85B и HspX в различных сочетаниях, у мышей линии C57black/6 показало высокую профилактическую эффективность бивалентной вакциновой композиции Flu/TB10.4_HspX + + Flu/Ag85B. У животных, получивших двукратную интраназальную иммунизацию двумя гриппозными векторами и зараженных внутривенно *M. tuberculosis Erdman*, через 6 нед зарегистрирован отчетливый протективный эффект, значимо превышающий результативность однократной иммунизации БЦЖ. Вакцинация Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B повысила индекс защиты легких (+0,69 Ig KOE) и селезенки (+0,67 Ig KOE), привела к значительной задержке распространенности туберкулезного воспаления и его альтернатив-

ного компонента в легких при сравнении с мышами, вакцинированными БЦЖ. По сравнению с эффектом вакцины БЦЖ иммунизация FLU/TB10.4_HspX + + FLU/Ag85B также обеспечила активацию лимфоидной составляющей клеточной воспалительной реакции (по регистрации лимфоидных гранулем и крупных лимфогистиоцитарных инфильтратов) и полную задержку угнетения поглотительной и переваривающей активности перитонеальных макрофагов, характерных для распространенной туберкулезной инфекции у мышей.

Ключевые слова: рекомбинантный гриппозный вектор, вакцинация, БЦЖ, туберкулез

Summary

The efficacy of immunization against tuberculosis with vaccine candidates based on attenuated recombinant influenza vectors expressing mycobacterial proteins

TB10.4, Ag85B and HspX in different combination was tested in C57black/6 mice. The greatest effectiveness of preventive immunization against tuberculosis was shown for the bivalent vaccine composition Flu/TB10.4_HspX + + Flu/Ag85B. Double intranasal immunization with this composition provided significantly greater protective effect than one BCG immunization in mice 6 weeks after intravenous *M. tuberculosis* Erdman challenge. Vaccination with Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B decreased bacterial load in the lungs (+ 0.69 lg CFU) and spleen (+0.67 lg CFU) compared with the BCG vaccinated group resulting in a greater delay prevalence of tuberculous

inflammation and alteration in the lungs. In comparison with the effect of BCG the immunization with Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B also provided activation of the lymphoid component of the cellular inflammatory response according to registration of lymphoid granulomas and large lymphohistiocytic infiltrates and complete inhibition of the absorption and digestion activity of peritoneal macrophages, which is typical for tuberculosis infection in mice.

Keywords: recombinant influenza vector, vaccination, BCG, tuberculosis

Введение

Несмотря на все усилия, туберкулез по-прежнему остается глобальной мировой проблемой и ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний [1]. По инициативе ВОЗ с 2006 г. объявлена глобальная программа борьбы с туберкулезом «The Global Planto Stop TB», в рамках которой одно из ведущих мест занимает разработка вакцин нового поколения. В идеале вакцина должна защищать как иммунологически «найвные» группы населения, так и людей, ранее вакцинированных БЦЖ и/или инфицированных *M. tuberculosis*, а также предупреждать реактивацию микобактерий из дормантного состояния [2].

Большинство кандидатных вакцин, находящихся на стадии доклинических и клинических исследований, содержат белки микобактерий, активно экспрессирующиеся в фазе активной репликации патогена: ранние секреторные белки семейства ESAT-6 [Rv3875 (ESAT-6), Rv3874 (CFP-10) и Rv0288 (TB10.4)], два структурных секреторных белка трехкомпонентного антигенного комплекса Ag85 [Rv3804 (Ag85A), Rv1886 (Ag85B)], белки семейства сериновых протеаз MTB32. В то же время разрабатывается стратегия так называемой многоступенчатой вакцинации, при которой в состав вакцины включают латентно-ассоциированные белки *M. tuberculosis* [3]. Большой интерес в этой связи представляет белок теплового шока HspX (Rv2031c, Acr) регулона dosR, обладающий высоким уровнем экспрессии в условиях гипоксии, недостатка питательных веществ и в период перехода активно делящихся бактерий в неактивное состояние [4]. Описана способность HspX стимулировать продукцию ИФН- γ мононуклеарными клетками периферической крови МТБ-инфицированных людей, а также индуцировать созревание дендритных клеток (DC) и продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИФН- β) через MyD88 и TRIF сигнальные пути TLR4. Стимулированные DC при этом за счет активации наи-

вных Т-клеток поляризуют CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ Т-клетки в сторону Th1-звена [5].

Цель исследования: сравнительная оценка профилактической эффективности вакцинных кандидатов на основе аттенуированных рекомбинантных гриппозных штаммов, экспрессирующих микобактериальные белки TB10.4, Ag85B и HspX в различных сочетаниях, при экспериментальной туберкулезной инфекции у мышей.

Материалы и методы исследования

В нашей работе для индукции иммунного ответа клеточного типа, определяющего протекцию при туберкулезной инфекции, использовали аттенуированные гриппозные векторы, экспрессирующие белки различных фаз жизненного цикла *M. tuberculosis* Ag85B, TB10.4 и HspX. Существенным преимуществом гриппозных векторов над препаратами с инъекционным способом введения является возможность их мукозального применения, что обеспечивает экспрессию антигенов МБТ в эпителиальных и антигенпрезентирующих клетках респираторного тракта, формируя иммунный ответ в месте внедрения микобактерии: на уровне слизистых оболочек верхних и нижних отделов дыхательного тракта [6]. Результативность применения гриппозных векторов при вакцинации туберкулеза продемонстрирована нами ранее при двукратной профилактической иммунизации мышей гриппозным штаммом, экспрессирующим ESAT-6 [7].

Получение вакцинного штамма. Для получения вакцинных штаммов использовали сертифицированную линию клеток Vero (Европейская коллекция клеточных культур), адаптированных к росту в бессывороточной культуральной среде. Вакцинные штаммы, стабильно экспрессирующие микобактериальные белки TB10.4, Ag85B, химерный белок TB10.4_HspX, получены методом обратной генетики путем транс-

фекции клеток Vero набором из 8 плазмид, синтезированных в компании Gene Art life technologies, Австрия. Последовательности 8 генетических сегментов вируса гриппа A/PR/8/34 получены из Международной базы данных GenBank; последовательности генетических сегментов, кодирующих микобактериальные белки, — из базы данных Tuberculist (tuberculist.epfl.ch). В плазмиде, содержащей ген *NS*, последний был направленно укорочен до последовательности, кодирующей 124 аминокислотных остатка, и продолжен вставкой нуклеотидной последовательности, кодирующей белки TB10.4, либо Ag85B, либо TB10.4_HspX. Трансфекцию проводили путем электропарации в соответствии с инструкцией по использованию Nucleofector technique фирмы Атакса. Трансформированные клетки сеяли в 6-луночные планшеты с заменой (через 6 ч) на среду Opti-Pro SFM (Gibco) с 2 mM L-глютамина и трипсина (1 мкг/мл). Через 2 дня супернатант использовали для последующих пассажей в клетках Vero.

Иммунизация и инфицирование мышей. Исследование проведено на 105 мышах линии C57black/6 (питомник «Столбовая» Научного центра биомедицинских технологий РАМН). Мышей (16–18 г) иммунизировали рекомбинантным гриппозным вектором Flu/TB10.4 либо двумя бивалентными вакцинными композициями: Flu/TB10.4 + Flu/Ag85B и Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B двукратно интраназально под легким эфирным наркозом в дозе 30 мкл/мышь с интервалом в 3 нед. Через 3 нед после второй иммунизации у животных моделировали туберкулез введением в латеральную хвостовую вену звездочки трехнедельной культуры *M. tuberculosis Erdman* (10^6 КОЕ/мышь), а через 6 нед после инокуляции инфекта оценивали протективный эффект вакцинации. Контролем служили зараженные невакцинированные животные (контроль заражения), а также мыши, вакцинированные БЦЖ. Исследования выполнены в соответствии с рекомендациями директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей.

Исследование протективного эффекта. Эффект протективного действия вакцинации оценивали через 6 нед после инфицирования по высыпаемости *M. tuberculosis Erdman* из легких и селезенки, а также по гистологическому исследованию срезов легких. При бактериологическом исследовании осуществляли дозированный посев гомогенатов легких и селезенки на плотную яичную среду Левенштейна–Йенсена методом серийных разведений. Нижняя граница чувствительности метода — 2×10^3 КОЕ. Массивность роста МБТ выражали в Ig от числа колониеобразующих единиц (КОЕ) на массу легких. Индекс защиты органа

рассчитывали вычитанием Ig КОЕ иммунизированных мышей из Ig КОЕ мышей контрольных групп. Положительным эффектом по задержке роста МБТ считался индекс защиты $\geq 0,5$ Ig. Для гистологического исследования легкие фиксировали в 10% формалине, заливали в цеплодион-парафин-масло, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Оценка иммунного статуса. Фагоцитоз исследовали в культуре перитонеальных макрофагов (пМф, 1×10^6 клеток), полученных из лаважа брюшной полости мышей, в отношении клеточной звездочки дрожжей рода *Saccharomyces cerevisiae* (1×10^7 клеток), опсонизированных сывороткой мышей. Вычисляли: фагоцитарную активность пМф — процент пМф, вовлеченных в фагоцитоз; фагоцитарное число — среднее количество дрожжей, поглощенных одной фагоцитирующей клеткой; показатель завершенности фагоцитоза — количество дрожжей, переваренных пМф за 1,5 ч культивирования; индекс завершенности фагоцитоза — отношение фагоцитарного числа за 1 час культивирования к фагоцитарному числу за 2,5 ч культивирования.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета программ Statistica 7 по параметрическому критерию Стьюдента и χ^2 (при обработке данных гистологического исследования и показателей фагоцитоза), а также программного обеспечения GraphPad 6.0 и R-studio для проведения однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорными множественными сравнениями (Tukeypost-hoc тест) при обработке данных высыпаемости.

Результаты исследования

При анализе результатов экспериментов выявлено, что эффект существенной задержки развития туберкулезной инфекции наблюдался при использовании бивалентных вакцинных композиций Flu/TB10.4 + + Flu/Ag85B и Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B в схеме профилактической двукратной интраназальной иммунизации через 6 нед после внутривенной инокуляции *M. tuberculosis Erdman*. Их действие зафиксировано по выраженному снижению бактериовыделения МБТ из легких и селезенки — интегрального показателя протекции (рис. 1).

При этом по сравнению с невакцинированными животными высыпаемость МБТ значимо уменьшилась как при иммунизации Flu/TB10.4 + Flu/Ag85B (индекс защиты легких +0,84 Ig, селезенки — +0,95 Ig числа жизнеспособных микобактерий), так и при использовании Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B (индекс защиты легких — +1,28 Ig, селезенки — +1,2 Ig КОЕ). У третьего вакцинного кандидата Flu/TB10.4 снижение

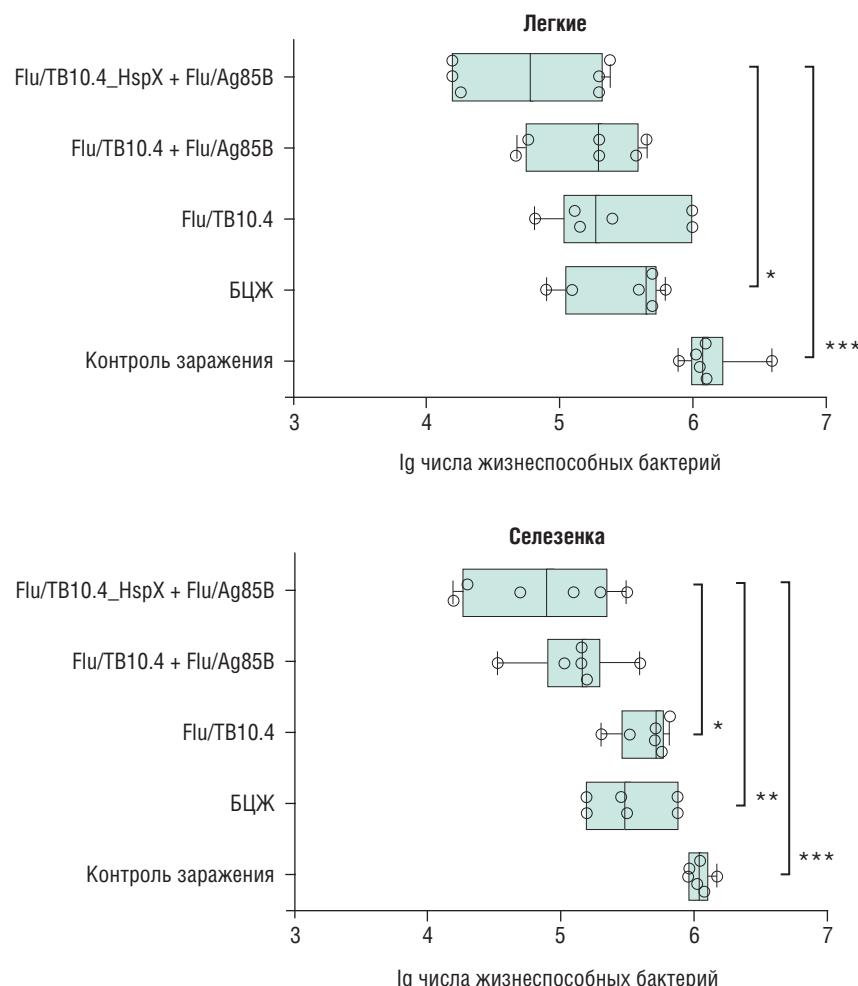


Рис. 1. Высеваемость *M. tuberculosis* Erdman из легких и селезенки мышей C57black/6 через 6 нед после инфицирования.

Данные представлены в виде диаграмм размаха с обозначением индивидуальных значений (о); горизонтальная линия — медиана;

* $p<0,05$; ** $p<0,005$; *** $p<0,0005$ однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорными множественными сравнениями (Tukeypost-hoc-тест)

высеваемости МБТ из легких и селезенки также было статистически значимым ($p<0,01$), однако индексы защиты органов были $<0,5$ Ig KOE и составили в легких $+0,39$ Ig, в селезенке $+0,41$ Ig KOE, что не позволяет сделать вывод о положительном протективном эффекте самостоятельного применения компонента Flu/TB10.4.

Сравнение индексов защиты легких и селезенки при иммунизации Flu/TB10.4 + Flu/Ag85B и Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B со стандартной вакциной БЦЖ показало, что наибольший протективный эффект проявляет композиция Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B. У мышей, иммунизированных Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B, обсемененность паренхиматозных органов МБТ была достоверно самой низкой, а индексы защиты легких и селезенки — наибольшими и превышали индексы мышей, вакцинированных БЦЖ, на $0,69$ Ig KOE ($p<0,039$) и $0,67$ Ig KOE ($p<0,024$) соответственно.

Самая высокая результативность Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B подтверждена и данными гистологического исследования легких (рис. 2).

В то время как при вакцинации Flu/TB10.4 (рис. 2, в) существенных различий в характеристиках специфического воспаления с показателями мышей, вакцинированных БЦЖ (рис. 2, б), не обнаружено, обе бивалентные композиции обеспечили достоверную задержку распространенности и альтеративного компонента туберкулезного воспаления (рис. 2, г, д). Так, при иммунизации мышей Flu/TB10.4 + Flu/Ag85B и Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B ни в одном случае не обнаружено ни сливных очагов специфического воспаления, снижающих воздушность легких более чем на 30% площади среза ($p<0,004$ при сравнении с невакцинированными), ни маркеров альтерации — нейтрофильных лейкоцитов ($p<0,0002$), в то время как при вакцинации БЦЖ сливные инфильтраты выявлены

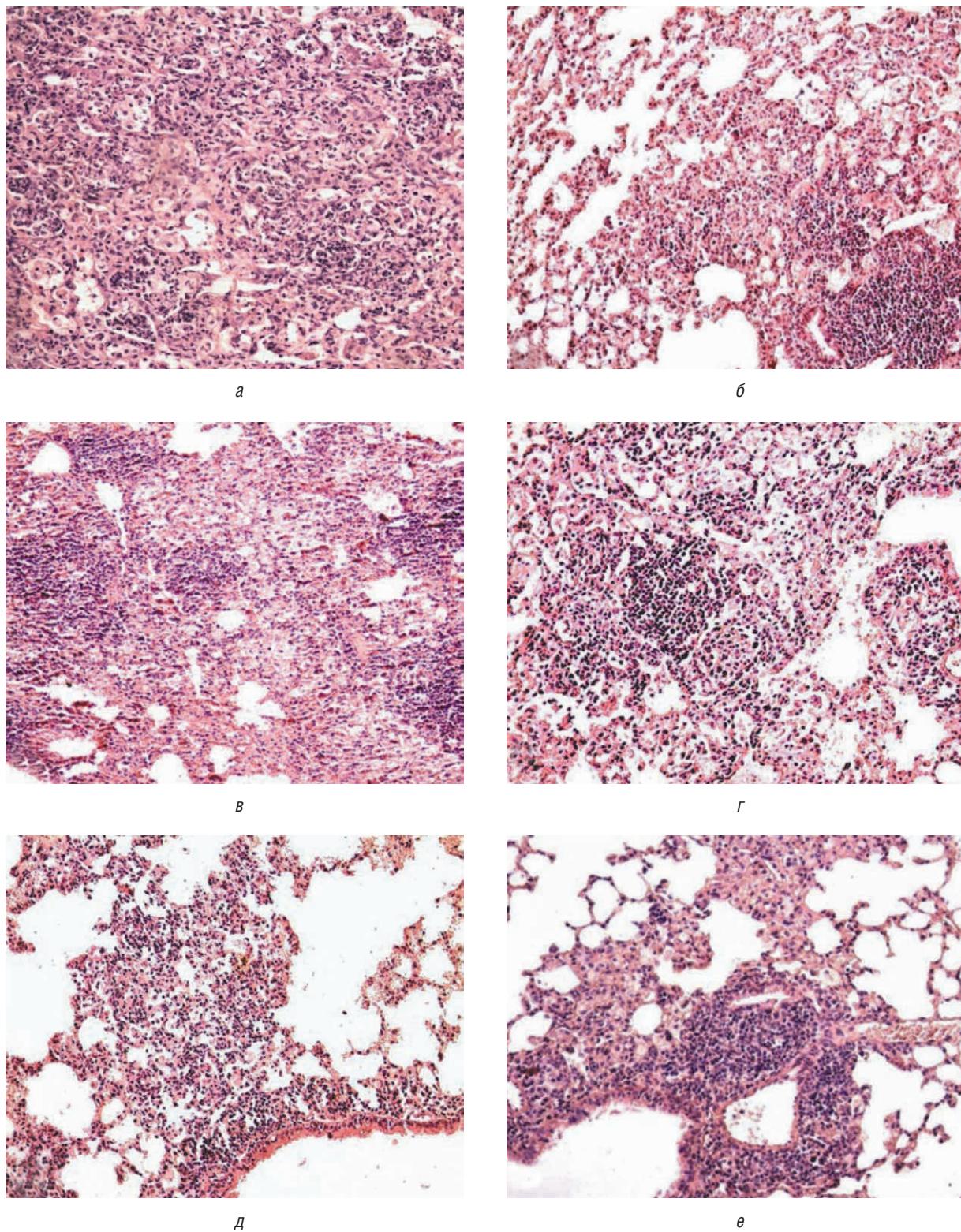


Рис. 2. Репрезентативные микрофотографии легких мышей C57black/6 через 6 нед после заражения *M. tuberculosis* Erdman. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$: а — сливные очаги специфической инфильтрации с выраженной серозной и фибринозной экссудацией в легких невакцинированной мыши; б — очаг специфической инфильтрации в легких мыши, вакцинированной БЦЖ. Крупный периваскулярный инфильтрат; в — очаг специфической инфильтрации при вакцинации Flu/TB10.4; г — очаг специфической инфильтрации в легких мыши, вакцинированной Flu/TB10.4 + Flu/Ag85B; д — небольшие очаги инфильтрации при вакцинации Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B; е — крупные периваскулярные и перибронхиальный лимфогистиоцитарные инфильтраты при вакцинации Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B

в 2 из 6 случаев, а нейтрофильные лейкоциты — в 3 из 6 случаев.

Иммунизация композициями Flu/TB10.4 + Flu/Ag85B и Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B привела также к перестройке клеточного состава гранулем. В отличие от мышей, вакцинированных БЦЖ, у которых в 2 из 6 случаев гранулемы содержали крупные скопления эпителиоидных клеток (преимущественно эпителиоидные гранулемы), при использовании обеих композиций векторов преимущественно эпителиоидных гранулем в ткани легких мышей не обнаружено. В то же время иммунизация гриппозными векторами привела к повышению частоты регистрации лимфоидных гранулем. Если при вакцинации БЦЖ лимфоидные гранулемы отмечались только в 2 из 6 случаев, то при вакцинации Flu/TB10.4 + Flu/Ag85B — в 4 из 6 случаев, а у мышей, иммунизированных Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B, все зарегистрированные гранулемы были лимфоидными ($p<0,02$ при сравнении с контролем вакцины). Чаще всего при вакцинации Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B выявлялись и крупные перибронхиальные лимфогистиоцитарные инфильтраты (в 4 из 6 случаев против 2 из 6 случаев у мышей, вакцинированных БЦЖ) (рис. 2, е).

Определение активности фагоцитоза перитонеальными макрофагами (пМф) клеточной взвеси дрожжей подтвердило преимущества композиции Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B (рис. 3).

При этом достоверное угнетение поглотительной и переваривающей способности пМф, характерное для распространенной экспериментальной туберкулезной инфекции, отмечено во всех группах мышей кроме той, что была иммунизирована Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B. Вакцинация БЦЖ и Flu/TB10.4 + Flu/Ag85B несколько снизила степень угнетения фагоцитоза, однако значимая ингибиция по отношению к интактной группе животных сохранилась по тем же показателям, что и у невакцинированных мышей. В то же время у мышей, иммунизированных Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B, поглотительная и переваривающая способность пМф была на уровне интактных мышей, достоверно превышая показатели в группе вакцинированных БЦЖ ($p<0,001$; $p<0,002$), что свидетельствует о большей, чем у БЦЖ, степени задержки угнетения фагоцитоза и согласуется с наименьшей распространенностью инфекции у данных животных.

Обсуждение результатов

В нашей работе в схеме двукратной профилактической вакцинации проведено сравнение вакцинных кандидатов, экспрессирующих один (TB10.4) или несколько микобактериальных белков (TB10.4, Ag85B, HspX). При этом наибольший протективный эффект, достоверно превышающий действие стандартной вакцины БЦЖ, обнаружен при использовании бива-

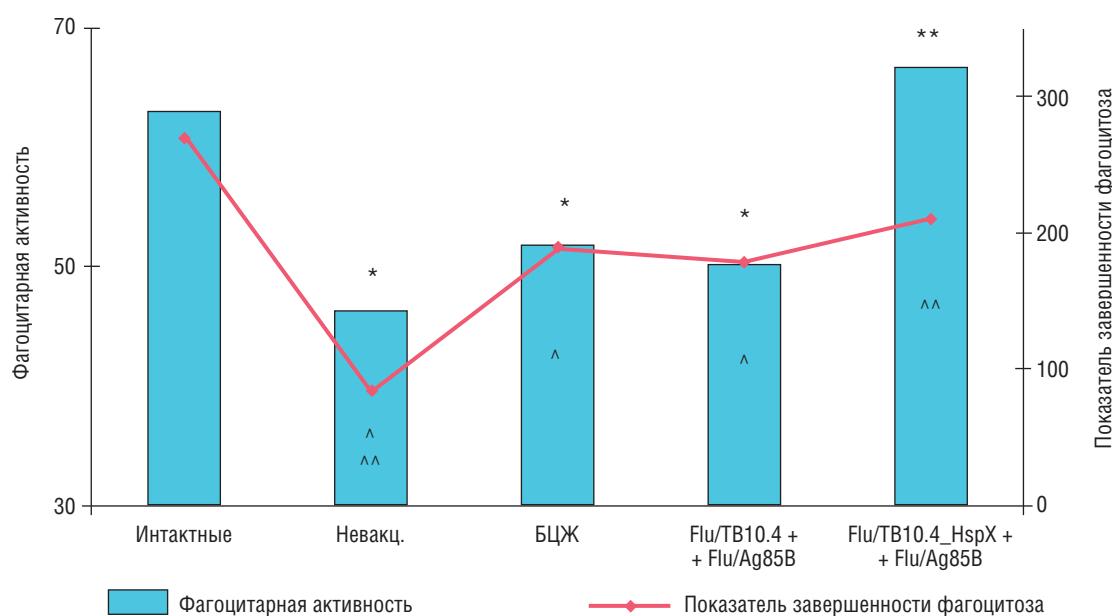


Рис. 3. Показатели фагоцитоза у мышей C57black/6 через 6 нед после инфицирования *M. tuberculosis* Erdman.

*Достоверность различий фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов по сравнению с группой интактных мышей;

**достоверность различий фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов по сравнению с группой мышей, вакцинированных БЦЖ; ^ достоверность различий показателя завершенности фагоцитоза по сравнению с группой интактных мышей;

^^ достоверность различий показателя завершенности фагоцитоза по сравнению с группой мышей, вакцинированных БЦЖ

лентной композиции гриппозных векторов, экспрессирующих все три микобактериальных антигена Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B. Защитное действие кандидата зафиксировано по выраженному увеличению по отношению к мышам, вакцинированным БЦЖ, индекса защиты легких и селезенки (+0,69 Ig и +0,67 Ig числа жизнеспособных бактерий), по задержке распространенности туберкулезного воспаления в легких и его альтеративного компонента.

Эти результаты согласуются с литературными данными об эффективности вакцинных кандидатов, содержащих несколько микобактериальных антигенов, способных вызвать индукцию сбалансированного антиген-специфического иммунного ответа [3, 8]. При этом авторами подчеркивается значение включения в состав вакцин белков, характерных для различных фаз жизненного цикла микобактерий, что придает вакцине «многоступенчатый» характер и приводит к более широкой протективной активности [9]. В этой связи представляется особенно интересным установленное в нашей работе повышение эффективности профилактической иммунизации при включении в композицию латентно ассоциированного белка теплового шока HspX.

Наиболее отчетливо выраженные при использовании Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B лимфоидная перестройка клеточного состава гранулем и увеличение площади лимфогистиоцитарных перибронхиальных инфильтратов свидетельствуют об активации вакцинным кандидатом лимфоидной составляющей клеточной воспалительной реакции в легких. Этот эффект, скорее всего, обусловлен мукозальным способом доставки микобактериальных белков, направленным на формирование иммунного ответа на уровне дыхательных путей, что имеет большое значение при туберкулезе вследствие аэрогенного пути заражения при данной инфекции [6]. Параллелизм зарегистрированной достоверной активации лимфоидной ткани в легких и усиления протективного эффекта противотуберкулезной вакцинации позволяет отнести формирование лимфоидных туберкулезных гранулем к важнейшим составляющим поствакцинального противотуберкулезного иммунитета. Связь формирования эктопической лимфоидной ткани, сопровождающейся накоплением в легких CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих активационные и пролиферационные маркеры, с защит-

ным действием вакцины отмечена и в литературных источниках [9].

Еще одним иммуностимулирующим эффектом вакцинации бивалентной композицией Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B является действие вектора на активность фагоцитарных реакций макрофагов — клеток адаптивного иммунитета, являющихся основными элиминаторами микобактерий. Имунизация вакцинной композицией предотвратила достоверное угнетение поглотительной и переваривающей способности пМФ, характерное для распространенной экспериментальной туберкулезной инфекции [10].

Таким образом, сравнение при профилактической иммунизации экспериментального туберкулеза вакцинных кандидатов, экспрессирующих микобактериальные белки TB10.4, Ag85B и HspX в различных сочетаниях, самую высокую результативность, достоверно превысившую действие стандартной вакцины БЦЖ, выявило у бивалентной композиции гриппозных векторов Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B. Эти данные указывают на перспективность включения белка HspX, обеспечивающего вакцине «многоступенчатый» характер, в состав вакцинных кандидатов.

Выводы

1. Двукратная интраназальная иммунизация бивалентной композицией гриппозных векторов Flu/TB10.4_HspX+Flu/Ag85B через 6 нед после внутривенной инокуляции мышам *M. tuberculosis Erdman* обеспечила отчетливый протективный эффект, значимо превышающий результативность БЦЖ. Вакцинация Flu/TB10.4_HspX + Flu/Ag85B повысила индекс защиты легких (+0,69 Ig KOE) и селезенки (+0,67 Ig KOE) по сравнению с БЦЖ и уменьшила распространенность туберкулезного воспаления в легких и его альтеративного компонента.
2. По сравнению с эффектом вакцины БЦЖ иммунизация FLU/TB10.4_HspX + FLU/Ag85B также обеспечила большую активацию лимфоидной составляющей клеточной воспалительной реакции (по регистрации лимфоидных гранулем и крупных лимфогистиоцитарных инфильтратов) и достоверную задержку угнетения поглотительной и переваривающей активности перитонеальных макрофагов, характерных для распространенной туберкулезной инфекции у мышей.

Работа выполнена в рамках Государственной работы «Экспериментальные разработки» Государственного задания Минздрава России на 2015–2017 гг.

Список литературы

1. Лучкевич В.С., Хасанова Е.А. Тенденции эпидемической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор) // Медицинский альянс. 2016. № 3. С. 20–23. *Luchkevich V.S., Khasanova E.A. Tendentsii epidemiologicheskoisituatsii po tuberkulezu v Rossii na sovremen-nom etape (obzor)* // Meditsinskii al'yans. 2016. N 3. P. 20–23.
2. Andersen P., Kaufmann S.H.E. Novel Vaccination Strategies against Tuberculosis // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2014. Vol. 4, N 6. P. a018523.
3. Singh S., Saraav I., Sharma S. Immunogenic potential of latency associated antigens against Mycobacterium tuberculosis // Vaccine. 2014. Vol. 32, N 6. P. 712–716. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.065.
4. Mushtaq K., Sheikh J.A., Amir M. et al. Rv2031c of Mycobacterium tuberculosis: a master regulator of Rv2028-Rv2031 (HspX) operon // Front Microbiol. 2015. Vol. 27. P. 6–351.
5. Jung I.D., Shin S.J., Lee M.G. et al. Enhancement of tumor-specific T cell-mediated immunity in dendritic cell-based vaccines by Mycobacterium tuberculosis heat shock protein X // J. Immunol. 2014. Vol. 193, N 3. P. 1233–1245. doi: 10.4049/jimmunol.1400656.
6. Lai R., Afkhami S., Haddadi S. et al. Mucosal immunity and novel tuberculosis vaccine strategies: route of immunisation-determined T-cell homing to restricted lung mucosal compartments // Eur. Respir. Rev. 2015. Vol. 24, N 136. P. 356–360.
7. Stukova M.A., Sereinig S., Zabolotnyh N.V. et al. Vaccine potential of influenza vectors expressing Mycobacterium tuberculosis ESAT-6 protein // Tuberculosis (Edin.). 2006. Vol. 86, N 3–4. P. 236–246. doi: 10.1016/j.tube.2006.01.010.
8. Ma J., Tian M., Fan X. et al. Mycobacterium tuberculosis multi-stage antigens confer comprehensive protection against pre- and post-exposure infections by driving Th1-type T cell immunity // Oncotarget. 2016. Vol. 7, N 39. P. 63804–63815. doi: 10.18632/oncotarget.11542.
9. Kaushal D., Foreman T.W., Gautam U.S. et al. Mucosal vaccination with attenuated Mycobacterium tuberculosis induces strong central memory responses and protects against tuberculosis // Nat. Commun. 2015. Vol. 6. P. 8533. doi: 10.1038/ncomms9533.
10. Khan T.A., Mazhar H., Saleha S. et al. Interferon-Gamma Improves Macrophages Function against M. tuberculosis in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients // Chemother. Res. Pract. 2016. Vol. 2016. P. 7295390. doi: 10.1155/2016/7295390.

Поступила в редакцию 01.11.2017 г.

Сведения об авторах:

Стукова Марина Анатольевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией векторных вакцин Научно-исследовательского института гриппа; 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17; e-mail: marina.stukova@influenza.spb.ru;

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

Заболотных Наталья Вячеславовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: zabol-natal@yandex.ru;

Шурыгина Анна-Полина Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа; 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17; e-mail: ann-polin@yandex.ru;

Сергеева Мария Валерьевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа; 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17; e-mail: marivsergeeva@gmail.com;

Витовская Мария Львовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: mariavit72@mail.ru;

Догонадзе Марине Зауриевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: marine-md@mail.ru;

Бузицкая Жанна Валерьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа; 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17; e-mail: janna.buzitskaya@influenza.spb.ru.

УДК 616.21/28-002.5

Дифференциальная диагностика заболеваний гортани при туберкулезе легких

А.О. Гюсан¹, Л.И. Арчакова^{2,3}, Б.Б. Ураскулова^{1, 4}

¹ Медицинский институт Северо-Кавказской государственной гуманитарно-технологической академии, г. Черкесск

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

³ Санкт-Петербургский государственный университет

⁴ Карачаево-Черкесский противотуберкулезный диспансер, г. Черкесск

Differential diagnostics of diseases of a larynx at a pulmonary tuberculosis

A. Gyusan¹, L. Archakova^{2,3}, B. Uraskulova^{1,4}

¹ Medical Institute of the North Caucasus State Humanitarian-Technological Academy, Cherkessk

² St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

³ St. Petersburg State University

⁴ Karachay-Cherkess antitubercular dispanser, Cherkessk

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

В работе изучена структура заболеваний гортани у больных туберкулезом легких. Объектами исследования были 966 (100%) пациентов Республиканского противотуберкулезного диспансера (Республика Карачаево-Черкессия). Различная патология гортани выявлена у 231 (23,4%) больного туберкулезом легких, из которых у 117 (12,1%) установлен специфический генез заболевания, у 111 (11,5%) — хронический неспецифический ларингит и у 3 (0,3%) пациентов — злокачественное новообразование гортани. Определено место видеофиброларингоскопии в дифференциальной диагностике туберкулеза гортани, с помощью данного метода выявлены характерные визуальные признаки ее туберкулезного поражения. Полученные результаты подтверждены бактериологическим и гистологическим исследованиями.

Ключевые слова: туберкулез легких, заболевания гортани, неспецифические заболевания, видеофиброларингоскопия гортани

Summary

The study of the structure and prevalence of laryngeal diseases of various genesis in patients with pulmonary tuberculosis, as well as their differential diagnosis. The subjects of the study were 966 (100%) patients of the Republican TB Dispensary. Various pathology of the larynx was detected in 231 (23.4%) patients with pulmonary tuberculosis, 117 of which (12.1%) had a specific disease, chronic nonspecific laryngitis in 111 (11.5%), and 3 (0.3%) patients with a malignant neoplasm of the larynx. The place of video laryngoscopy in the differential diagnosis of tuberculosis of the larynx was determined, with the help of this method, the characteristic visual signs of its tuberculous lesion were revealed. The results obtained were confirmed by bacteriological and histological methods.

Keywords: pulmonary tuberculosis, larynx diseases, non-specific diseases, larynx video endoscopy

Введение

Туберкулез легких является сложной социально-экономической и медико-биологической проблемой, глубоко и болезненно затрагивающей современное общество во всем мире [1–5]. По данным ВОЗ, одна треть населения мира инфицирована микобактериями туберкулеза [6]. На протяжении последних лет при стабильном снижении заболеваемости туберкулезом населения РФ ее уровень остается еще достаточно высоким [7]. При туберкулезе имеет место изменение иммунного статуса, в основном снижение клеточного звена иммунитета. Иммунная недостаточность приводит к генерализации туберкулеза, присоединению и возникновению неспецифических заболеваний, влияющих на течение и исход основного заболевания [8, 9]. В последние годы увеличивается число сообщений о нетипично протекающих формах туберкулеза, описаны случаи сочетаний с неопластическими, неспецифическими и воспалительными заболеваниями [10]. По данным различных авторов, у больных туберкулезом достаточно часто наблюдаются заболевания ЛОР-органов, удельный вес которых достигает 60% больных легочным туберкулезом [11, 12]. Наиболее часто регистрируются заболевания горлани различного генеза. Дифференциальная диагностика заболеваний горлани у больных туберкулезом легких не всегда является простой. Большое значение в постановке диагноза туберкулеза имеют патоморфологические изменения в горлани [12–14].

Цель исследования: повышение качества диагностики заболеваний горлани у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования

Объектами исследования были 966 (100%) пациентов Республиканского противотуберкулезного диспансера. Период исследования с 2011 по 2015 г. Мужчин было 747 (77,3%), женщин — 219 (22,7%).

271 (28,1%) больной получал лечение по поводу диссеминированного туберкулеза легких, 181 (16,0%) — фиброзно-кавернозного, 353 (36,5%) — инфильтративного, 18 (1,9%) — очагового, 117 (12,1%) — цирротического, 3 (0,3%) — милиарного, 15 (1,5%) — туберкулезного плеврита и 8 (0,8%) пациентов — в связи с туберкулемой легких.

Всем больным проводили видеофиброларингоскопию гибким волоконно-оптическим ринофаринголарингоскопом фирмы «Карл Шторц», которая позволила подробно осмотреть прямое изображение органа, увеличить и записать информацию об изменениях в тканях, произвести забор образов тканей для биопсии при необходимости, документировать изображение.

Всем больным проводили бактериологическое исследование мазков из горлани методом прямой бактериоскопии, для выявления ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции изучали различный диагностический материал с использованием тест-системы «C. Amplicor МБТ» производства компании «Ф. Хоффман-Ла Рош», посевы мокроты и мазков из горлани проводили на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна-II, что позволило установить туберкулезное поражение горлани.

Гистологическое исследование проводили в условиях патологоанатомической лаборатории Карачаево-Черкесской республиканской клинической больницы.

Результаты и их обсуждение

Из 966 (100,0%) пациентов туберкулезом легких патология горлани выявлена у 231 (23,9%). Туберкулез горлани обнаружен у 117 (12,1%) больных, хронический неспецифический ларингит — у 111 (11,5%), и у 3 (0,3%) пациентов — злокачественное новообразование горлани.

Видеофиброларингоскопическое исследование горлани выявило инфильтративные изменения у 206 (21,3%) пациентов, причем у 95 (9,8%) больных они были проявлением туберкулезного поражения горлани, у 111 (11,5%) — хронического неспецифического ларингита, что подтверждено гистологическими и бактериологическими исследованиями. В начальной стадии специфического поражения горлани возникающие изменения трудно отличить от простого ларингита. Однако специфические изменения имели некоторые характерные особенности. Так, в начальном периоде заболевания обращала на себя внимание бледность слизистой оболочки преддверия горлани, а в межчертпаловидном пространстве инфильтрация напоминала пахидермию. При видеоэндоскопическом исследовании практически у всех больных туберкулезом горлани отмечали ограничение подвижности одной голосовой складки на стороне поражения. У некоторых пациентов со специфическим поражением горлани регистрировали изменения на той же стороне, что и первичный очаг в легком.

У 67 (57,3%) из 117 пациентов с туберкулезом горлани специфический процесс локализовался в вестибулярном отделе горлани. Для этой локализации была характерна односторонность. При этом вестибулярная складка перекрывала голосовую складку, и осмотреть ее было возможно только при помощи видеоэндоскопии. Туберкулезное поражение отдела голосовых складок выявлено у 44 (37,6%) пациентов, у 6 больных отмечены тотальные изменения.

Локализация туберкулезного поражения горлани у наблюдавших больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Локализация туберкулезного поражения гортани

Локализация туберкулезного поражения гортани	Число больных	
	абс. число	%
Тотальное поражение гортани	6	5,1
Надгортанник	22	18,8
Вестибулярные складки	27	23,1
Черпаловидные хрящи, черпалонадгортанные складки	18	15,4
Межчерпаловидная область	19	16,2
Голосовые складки	4	3,4
Голосовые складки, морганьевы желудочки, вестибулярные складки	21	18,0
Итого	117	100,0

Инфильтративные изменения определяли у 206 (21,3%) пациентов.

При туберкулезе гортани и инфильтративном поражении голосовых складок мы наблюдали гиперемию, разрыхленность, утолщения преимущественно в задней трети. На фоне гиперемии с инфильтрацией визуализировали рельефную капиллярную сеть кровеносных сосудов, при этом голосовая складка приобретала вид толстого валика и всегда утрачивала свою белую окраску, становясь по цвету такой же, как и окружающие ее отделы, при прогрессировании процесса инфильтрация обычно была бледно-розовой, серой, красной, чаще односторонней.

У двух больных при поражении гортани слизистая оболочка была усыпана многочисленными милиарными узелочками (гранулемами), в центре которых имелся участок казеозного некроза.

Хронические ларингиты, в отличие от туберкулезных, характеризовались равномерным диффузным поражением. Слизистая оболочка представлялась значительно более гиперемированной по сравнению с бледно-розовым цветом туберкулезных инфильтратов.

Поражение морганьевых желудочек туберкулезом диагностировали одновременно с туберкулезным инфильтратом ложных голосовых складок, в виде односторонних, ограниченных изменений.

Туберкулезные изменения межчерпаловидного пространства проявлялись асимметричным помутнением эпителия, шероховатостью слизистой оболочки, вследствие чего нарушалась эластичность задней стенки, а обнаруживаемые складки слизистой оболочки при дыхании не разглаживались в отличие от неспецифического ларингита. Часто изменения располагались асимметрично, ближе к тому или иному черпаловидному хрящу.

При пахидермии туберкулезной этиологии утолщение при осмотре в фазе вдоха не исчезало; окраска слизистой оболочки пораженного участка была

желтоватая или серо-грязная, имелись бугристость, складчатость и зазубренность в среднем отделе межчерпаловидного пространства.

Для неспецифической пахидермии были также характерны складчатость и зазубренность среднего отдела межчерпаловидного пространства, однако при вдохе она разглаживалась, а слизистая оболочка имела матово-стеклянный оттенок.

Надгортанник при туберкулезном поражении представлялся инфильтрированным, гиперемированным, отечным, ригидным, неподвижным, нависающим в виде колбасообразной опухоли над входом в гортань. Инфильтрация приводила к потере прозрачности поверхностных слоев слизистой оболочки, в связи с чем мы наблюдали «симптом сосудистого рисунка», при этом переставала быть видимой сеть мелких кровеносных сосудов.

Процесс локализовался преимущественно на внутренней поверхности и свободном крае надгортанника (рис. 1).

При неспецифических процессах воспаление чаще ограничивалось только язычной поверхностью.

Эрозивный характер поражения гортани установлен 18 (1,9%) пациентам. У 15 (83,3%) больных это было проявлением туберкулезного поражения гортани, у 3 (16,7%) пациентов — злокачественного новообразования, что также подтверждалось гистологическими и бактериологическими исследованиями.

Язвы на голосовых складках при туберкулезе были поверхностными, представлялись неровностями, исчерченостями. В двух наблюдениях выявлено краевое изъязвление истинных голосовых складок в виде неровной, зубчатой линии на внутренней поверхности. Поверхностность и зубчатость контуров туберкулезных язв не были обязательным признаком, однако при слиянии лежащих по соседству маленьких язвочек образовывались большие, довольно поверхственные язвы с неправильными краями. В одном случае



Рис. 1. Туберкулезное поражение гортани

мы наблюдали одностороннее изъязвление гортани, расположенное в три ряда: верхний ряд поражал вестибулярную складку, средний — морганиев желудочек и нижний — истинную складку. Язвенное поражение вестибулярной складки туберкулезной этиологии в одном из наблюдений сопровождалось развитием серо-розовых грануляций и представлялось бугристым, изъязвленным, опухолевидным образованием.

При специфическом процессе и изъязвлении внутренней поверхности надгортанника, обращенного в полость гортани, наблюдали также выраженную инфильтрацию всего свободного конца надгортанника. У двух больных изъязвленный надгортанник был покрыт сочными, розовыми грануляциями, что симулировало злокачественное новообразование. Туберкулезный характер опухоли был подтвержден гистологическим исследованием.

Поражение черпаловидных хрящей и черпало-надгортанных складок было представлено поверхностной чечевицеобразной язвой с неправильными, бухтообразными, подрытыми и утолщенными краями. Она выделялась на фоне окружающей слизистой оболочки лишь своей матовостью. У одного больного язвенный процесс с распадом в области голосовых отростков обусловил ограничение движения голосовых складок, что привело к сужению голосовой щели и впоследствии к наложению трахеостомы.

Злокачественное поражение гортани выявлено у 3 (0,3%) больных туберкулезом легких, при этом у одного пациента наблюдали одномоментное поражение гортани злокачественным новообразованием и туберкулезом, что было подтверждено гистологическим исследованием. В отличие от туберкулезных, язвы при неопластическом процессе были более плотные, глубокие, отграничены от окружающих тканей и находились на опухолевидном инфильтрированном основании. Также для них характерно раннее ограничение подвижности соответствующей стороны гортани, а при выраженных формах рака — полная неподвижность, наблюдается увеличение регионарных лимфатических узлов.

Решающим моментом в дифференциальной диагностике туберкулеза и рака гортани явились биопсия пораженного участка гортани и бактериологическое исследование мазков из гортани и мокроты.

Выводы

1. Заболевания гортани различного генеза у больных туберкулезом легких выявлены в 23,9% случаев наблюдений: туберкулез гортани обнаружен у 117 (12,1%) больных, хронический неспецифический ларингит — у 111 (11,5%) и злокачественное новообразование гортани — у 3 (0,3%) пациентов.
2. Вестибулярный отдел гортани при туберкулезе поражался у 67 (57,3%) больных, а изменения отдела голосовых складок диагностировано у 44 (37,6%) пациентов.
3. Видеоларингоскопия выявила инфильтрацию у 206 (21,3%) пациентов, причем практически у половины больных 95 (9,8%) это было проявлением туберкулезного поражения гортани.
4. Эрозивные изменения гортани установлены у 18 (1,9%) пациентов, у 15 (83,3%) это явилось проявлением туберкулезного поражения гортани, у 3 (16,7%) — злокачественного новообразования, причем в одном наблюдении регистрировали сочетание двух заболеваний.
5. Видеоэндоскопия гортани дает возможность в значительной мере предположить диагноз, для окончательной верификации заболевания необходимо проведение бактериологического и гистологического исследования.

Список литературы

1. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. *Ftiziatrija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. P.K. Jablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.*
2. Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза — новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2016. Т. 94 (11). С. 7–15. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15. Ravil'one M.K., Korobicyn A.A. Likvidacija tuberkuleza — novaja strategija VOZ v jero celej ustoichivogo razvitiya, vklad

- Rossijskoj Federacii // Tuberkuljoz i bolezni ljogkikh. 2016. T. 94 (11). S. 7–15. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15.
3. Серегина В.А., Будритецкий А.М. Современные возможности диагностики туберкулеза легких // Vestnik VGMU. 2016. Т. 15, № 4. С. 7–17. doi: 10.22263/2312-4156.2016.4.7. *Seregina V.A., Budrитецкий А.М. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki tuberkuleza legkikh // Vestnik VGMU. 2016. Т. 15, № 4. С. 7–17. doi: 10.22263/2312-4156.2016.4.7.*
 4. Турица А.А., Поркулевич Н.И., Цыганкова Е.А. Внелегочный туберкулез у детей: 20-летний период наблюдения // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т. 8, № 1. С. 50–53. doi: 10.20969/vskm.2015.8(1).50–53. *Turica A.A., Porkulevich N.I., Cygankova E.A. Vnlelegochnyj tuberkulez u detej: 20-letnjij period nabljudenija // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2015. Т. 8, № 1. С. 50–53. doi: 10.20969/vskm.2015.8(1).50–53.*
 5. Арчакова Л.И. Совершенствование терапии на основе изучения иммуногенетических факторов в формировании туберкулеза легких: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. *Archakova L.I. Sovershenstvovanie terapii na osnove izuchenija immunogeneticheskikh faktorov v formirovaniyu tuberkuleza legkikh: dis. ... dokt. med. nauk. St. Petersburg, 2009.*
 6. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2012–2013 году. М.: ПРОМОБЮРО, 2014. *Shilova M.V. Tuberkulez v Rossii v 2012–2013 godu. Moscow: PROMOBURO, 2014.*
 7. Сацук А.В. Особенности эпидемиологии и профилактики туберкулеза среди работников медицинских учреждений: дис. ...канд. мед. наук. М., 2010. *Sacuk A.V. Osobennosti jepidemiologii i profilaktiki tuberkuleza sredi rabotnikov medicinskikh uchrezhdjenij: dis. ...kand. med. nauk. Moscow, 2010.*
 8. Мусалова Н.М. Заболеваемость и клинические особенности поражения лор-органов у больных туберкулезом легких // Российская оториноларингология. 2007. Т. 26 (1). С. 128–132. *Musalova N.M. Zabolevaemost' i klinicheskie osobennosti porazhenija lor-organov u bol'nyh tuberkulezom legkikh // Rossijskaja otorinolaringologija. 2007. Т. 26 (1). С. 128–132.*
 9. Гюсан А.О., Ураскулова Б.Б. Вопросы туберкулеза в оториноларингологии // Российская оториноларингология. 2017. № 4 (89). С. 32–38. doi: 10.18692/1810-4800-2017-4-32-38. *Gjusan A.O., Uraskulova B.B. Voprosy tuberkuleza v otorinolaringologii // Rossijskaja otorinolaringologija. 2017. N 4 (89). S. 32–38. doi: 10.18692/1810-4800-2017-4-32-38.*
 10. Гюсан А.О. Наблюдение больного с одновременным поражением гортани туберкулезом и раком // Вестн. оториноларингологии. 2010. № 6. С. 76. *Gjusan A.O. Nabljudenie bol'nogo s odnovremennym porazheniem gortani tuberkulezom i rakom // Vestn. otorinolaringologii. 2010. N 6. S. 76.*
 11. Гюсан А.О., Ураскулова Б.Б. Некоторые особенности неспецифических заболеваний верхних дыхательных путей и уха у больных туберкулезом легких // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20, № 3. С. 66–69. *Gjusan A.O., Uraskulova B.B. Nekotorye osobennosti nespecificeskikh zabolевaniy verhnih dyhatel'nyh putej i uha u bol'nyh tuberkulezom legkikh // Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2017. T. 20, N 3. S. 66–69.*
 12. Чумаков Ф.И., Дерюгина О.В. ЛОР-органы и туберкулез. М.: Медицина, 2004. *Chumakov F.I., Derjugina O.V. LOR-organy i tuberkulez. Moscow: Medicina, 2004.*
 13. Гюсан А.О. Некоторые локальные патологоморфологические изменения в гортани и их значение для диагностики ее туберкулезного поражения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 3. С. 148–149. *Gjusan A.O. Nekotorye lokal'nye patologomorfologicheskie izmenenija v gortani i ih znachenie dlja diagnostiki ee tuberkuleznogo porazhenija // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2013. N 3. S. 148–149.*
 14. Wang C.C., Ling C.C., Wang C.P., Jiang R.S. Laringeal tuberculosis: a review of 26 cases // Otolaryngol Head Neck Surgery. 2007. Vol. 137. S. 582–588.

Поступила в редакцию 10.10.2017 г.

Сведения об авторах:

Гюсан Арсентий Оникович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий взрослым оториноларингологическим отделением Карабаево-Черкесской республиканской клинической больницы, заведующий кафедрой оториноларингологии, хирургии головы и шеи Северо-Кавказской государственной гуманитарно-технологической академии; 369010, Черкесск, Гвардейская ул., д. 1; e-mail: gujsan@mail.ru;

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, 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;

Ураскулова Белла Барадиновна — аспирант кафедры оториноларингологии, хирургии головы и шеи Северо-Кавказской государственной гуманитарно-технологической академии, врач-оториноларинголог взрослого оториноларингологического отделения Карабаево-Черкесской республиканской клинической больницы, врач-оториноларинголог Республиканского противотуберкулезного диспансера; 369010, Черкесск, Гвардейская ул., д. 1; e-mail: uraskulova_bella@mail.ru.

Влияние длительной кислородотерапии на системное воспаление, функцию диафрагмы и легочно-сердечную гемодинамику у больных хронической обструктивной болезнью легких

О.Н. Титова¹, Н.А. Кузубова¹, Д.Б. Склярова¹, В.А. Волчков^{2,3},
А.Ю. Гичкин¹, Е.В. Волчкова¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

The influence of long-term oxygen treatment on systemic inflammation, the function of the diaphragm and hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease

О. Титова¹, Н. Кузубова¹, Д. Склярова¹, В. Волчков^{2,3}, А. Гичкин¹, Е. Волчкова¹

¹ Research Institution of Pulmonology at Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² St. Petersburg State University

³ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

Цель исследования: определить влияние длительной кислородотерапии (ДКТ) на легочно-сердечную гемодинамику, диафрагмальную дисфункцию и активность системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с гипоксемией. Обследованы 60 больных ХОБЛ в возрасте $66,2 \pm 5,7$ года GOLD III и IV (группа D, смешанный фенотип: эмфизематозно-бронхитический) в фазе ремиссии. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа — 20 больных с гипоксемией, получавших ДКТ, 2-я группа — 20 пациентов с гипоксемией, не получавших ДКТ, 3-я группа — 20 больных с нормоксемией. Проводились оценка активности системного

воспаления (С-реактивный белок, фибриноген), определение концентрации натрийуретического пептида, эхокардиография и ультразвуковая оценка функции диафрагмы. Обследование проводилось дважды с интервалом в 1 год. У больных ХОБЛ с гипоксемией выявлена повышенная активность системного воспаления, увеличение концентрации натрийуретического пептида, нарушение функционального состояния диафрагмы. При проведении эхокардиографии у больных с гипоксемией выявлены гипертрофия и дилатация правых отделов сердца, увеличение sistолического давления в легочной артерии, диастолическая дисфункция левого и правого желудочков. На фоне применения длительной кислородотерапии у

больных ХОБЛ с гипоксемией выявлено снижение концентраций С-реактивного белка и натрийуретического пептида, систолического давления в легочной артерии, улучшение диастолической функции левого и правого желудочков, повышение скорости сокращения и расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании. ДКТ способствует стабилизации СДЛА и функционального состояния правых отделов сердца, снижению активности системного воспаления и улучшению функционального состояния диафрагмы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гипоксемия, системное воспаление, диафрагма, натрийуретический пептид, легочно-сердечная гемодинамика, длительная кислородотерапия

Summary

Aim: to determine the impact of long-term oxygen treatment on hemodynamics, diaphragmatic dysfunction and activity of systemic inflammation in COPD patients with hypoxemia. We studied 60 patients with COPD GOLD III and IV in remission at the age 66.2 ± 5.7 years (group D, mixed phenotype). The patients were divided into three groups: 1 group — 20 patients with hypoxemia who received long-term oxygen treatment, group 2 — 20 patients with hypoxemia who did not receive long-term oxygen treatment, group 3 — 20 patients without hypo-

xemia. We assessed severity of systemic inflammation (fibrinogen, C-reactive protein), concentration of natriuretic peptide. Echocardiography and the sonographic measurements of the diaphragm were performed. The examination was carried out twice with an interval of 1 year. COPD patients with hypoxemia had an increased activity of systemic inflammation, increased concentration of natriuretic peptide, a violation of the functional state of the diaphragm. Changes of echocardiographic characteristics in patients with hypoxemia revealed hypertrophy and dilatation of the right heart, increased systolic blood pressure in the pulmonary artery, diastolic dysfunction of the left and right ventricles. On the background of the use of long-term oxygen treatment in COPD patients with hypoxemia showed a reduction in concentrations of C-reactive protein and natriuretic peptide, systolic pressure in the pulmonary artery, improving diastolic function of the left and right ventricles, increased speeds of contraction and relaxation of the muscular part of the diaphragm during quiet breathing. Long-term oxygen treatment contributes to the stabilization of systolic pressure in the pulmonary artery and functional state of the right heart, reduced activity of systemic inflammation and improve function of the diaphragm.

Keywords: COPD, hypoxemia, systemic inflammation, diaphragm, natriuretic peptide, hemodynamic, long-term oxygen treatment

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением легочной функции, приводящим к развитию дыхательной недостаточности. Заболевание обладает высоким социально-экономическим бременем. Предполагается, что ХОБЛ к 2020 г. будет занимать третье место среди главных причин летальности в мире [1]. К числу ведущих факторов, приводящих к развитию заболевания и поддерживающих воспаление, относится и табачный дым: как активное курение, так и вдыхание окружающего табачного дыма [2]. При прогрессировании ХОБЛ и ухудшении вентиляционной функции легких увеличивается риск альвеолярной гипоксии и последующей гипоксемии. Гипоксемия является основным признаком наличия хронической дыхательной недостаточности (ХДН) — одного из главных и наиболее неблагоприятных осложнений ХОБЛ [3]. Одна из основных причин смерти больных ХОБЛ — хроническая гипоксемическая недостаточность.

Важную роль в патогенезе ХОБЛ играет системное воспаление, которое способствует развитию целого

ряда внелегочных осложнений. Маркеры системного воспаления имеют тенденцию к повышению не только при обострении заболевания, но и в состоянии ремиссии [4]. Увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) у больных ХОБЛ является неблагоприятным прогностическим маркером и сопряжено с прогрессирующим ухудшением вентиляционной функции легких. S. Ahmadi-Abhari и соавт. выявили, что повышение СРБ на 3 мг/л ассоциировано со снижением ОФВ₁ на 86,3 мл/год [5].

Развитие гипоксемии приводит к ухудшению качества жизни, формированию легочной гипертензии, полицитемии, повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, появлению когнитивных нарушений [6].

По мере прогрессирования обструктивных нарушений у больных ХОБЛ появляется развитие диафрагмальной дисфункции. Важную роль в патогенезе нарушения функционального состояния диафрагмы играют персистирующее системное воспаление, оксидативный стресс, которые провоцируют ремоделирование и редукцию миофибрилл, обусловленные сниженной продукцией белка, апоптоз мышечных клеток [7]. В ряде исследований выявлена корреляционная

связь между выраженностью нарушений функционального состояния диафрагмы и показателями вентиляционной функции легких [8].

При ХОБЛ развиваются функциональные нарушения как правых, так и левых отделов сердца, чаще всего представленные диастолической дисфункцией [9]. Субклиническая дисфункция правого желудочка может наблюдаться уже на ранних стадиях заболевания. В ряде исследований выявлена взаимосвязь между степенью диастолической дисфункции и парциальным давлением кислорода в артериальной крови [10, 11]. Гипоксия играет важную роль в развитии легочной гипертензии. Тяжесть гипоксемии часто ассоциирована с увеличением давления в легочной артерии.

В настоящее время только длительная кислородотерапия позволяет значительно уменьшить проявления хронической гипоксемии, увеличить продолжительность жизни у больных ХОБЛ, снизить число госпитализаций [12]. Однако в литературе не обнаружено данных о влиянии ДКТ на функциональное состояние диафрагмы, правых и левых камер сердца и активность системного воспаления.

Цель исследования: определение влияния ДКТ на легочно-сердечную гемодинамику, диафрагмальную дисфункцию и активность системного воспаления у больных ХОБЛ с гипоксемией.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе НИИ пульмонологии ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова, СПбГБУЗ «Введенская больница». Обследованы 60 больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания, средний возраст составил $66,2 \pm 5,7$ года. В исследование включались пациенты с ХОБЛ, относящиеся к группе GOLD III и IV по классификации пересмотра 2015 г. (группа D, смешанный фенотип: эмфизематозно-бронхитический). Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями GOLD (2015). В исследование не включались пациенты с клинически значимой сопутствующей патологией, перенесшие хирургическое вмешательство на органах грудной клетки, острым инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. Все пациенты получали базисную терапию согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия.

Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа — больные ХОБЛ с гипоксемией, получающие ДКТ; 2-я группа — больные ХОБЛ с гипоксемией, не получающие ДКТ; 3-я группа — больные ХОБЛ с нормоксе-

мией. После первичного обследования пациентам из 1-й группы назначалась длительная кислородотерапия на дому с помощью кислородных концентраторов INVACARE perfecto 2 (INVACARE, Германия), продолжительностью 16 ч в сутки. Пациенты 2-й и 3-й групп не получали ДКТ. Через 12 мес больные обследовались повторно.

Тяжесть одышки оценивалась по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council (mMRC) questionnaire).

Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия (SpO_2) и анализ газового состава артериальной крови, полученный путем катетеризации лучевой артерии с определением величины парциального напряжения кислорода и углекислого газа (paO_2 , paCO_2 , мм рт.ст.).

Оценка активности системного воспаления проводилась путем измерения содержания С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-8 и фактора некроза опухолей, сывороточного N-концевого про-натрийуретического пептида В-типа (Nt-pro-BNP).

Спирометрия проводилась на приборе для комплексного исследования функциональных показателей легких «Masterscreen» фирмы «Erich Jaeger GmbH» (Германия). Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин, разработанных Р.Ф. Клементом и Н.А. Зильбером. Определялись следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), индекс Тифто (ИТ).

Исследование центральной гемодинамики проводилось методом эхокардиографии с помощью ультразвуковой диагностической системы экспертного класса GEVIVID 7 Dimension (General Electrics, США) с использованием матричного мультичастотного датчика 2–4 МГц. Исследование проводили в М- и В-режимах. Рассчитывались показатели, характеризующие функцию правых и левых камер сердца. Показатели, характеризующие глобальнуюsistолическую функцию левого желудочка: минутный и ударный объемы, конечный диастолический объем (КДР ЛЖ), фракция выброса (ФВ ЛЖ). Для выявления нарушений диастолической функции левого желудочка оценивали состояние трансмитрального потока крови. Измеряли скорости раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения желудочков и отношение E/A. Кроме того, рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ) и переднезадний размер левого предсердия (ЛП). Оценка состояния правых отделов сердца проводилась путем измерения медиально-латерального размера правого предсердия (ПП), конечного диастолического размера правого желудочка (ПЖ). Определение sistоличе-

ского давления в легочной артерии (СДЛА) проводили с помощью непрерывно-волновой допплерографии. Систолический градиент давления между ПЖ и ПП рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации.

Оценка функционального состояния диафрагмы проводилась с помощью ультразвуковой диагностической системы VIVID 7 Dimension (GE, США) с использованием матричного конвексного датчика, несущая частота 2–4 МГц. Локация диафрагмы осуществлялась из правого подреберья, по среднеключичной линии. Использовались следующие режимы работы аппарата: М-режим, анатомический М-режим, В-режим. Все показатели функционального состояния диафрагмы определялись как при спокойном дыхании (СД), так и при форсированном (ФД). Рассчитывались фракция утолщения (ФУ), скорость сокращения (СС) и скорость расслабления (СР) мышечной части диафрагмы.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica for Windows» V.7.0. Предварительно оценивалось соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В противном случае использовались непараметрические методы.

Результаты и их обсуждение

Все группы были однородны по возрасту и полу (табл. 1). Средний возраст больных составил $65,55 \pm 5,98$ года в 1-й группе, $67,8 \pm 6,54$ — во 2-й группе и $64,75 \pm 7,53$ — в 3-й группе. Стаж курения также был сопоставимым: $40,45 \pm 10,42$, $42,85 \pm 9,54$ и $43,4 \pm 11,36$ пачка/лет в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Длительность заболевания и количество обострений в год были достоверно больше у пациентов ХОБЛ с гипоксемией (1-я и 2-я группы).

В соответствии с выделением групп у пациентов из 1-й и 2-й групп исходно определялись низкие показатели парциального давления кислорода в артериальной крови (paO_2) и сатурации крови кислородом (SatO_2), в то время как у пациентов из 3-й группы — эти показатели находились в пределах нормы (табл. 2).

Все обследованные больные активно предъявляли жалобы на одышку, которая была выражена в большей степени у пациентов с гипоксемией ($\text{mMRC}=3,25 \pm 0,44^*$ в 1-й группе и $3,05 \pm 0,51^*$ во 2-й группе), чем у пациентов с нормоксемией ($\text{mMRC} 2,1 \pm 0,55$). Больные ХОБЛ с гипоксемией также продемонстрировали худшие показатели при оценке качества жизни и толерантности к физической нагрузке (см. табл. 1).

Пациенты 1, 2 и 3-й групп существенно не различались по параметрам вентиляционной функции легких и прежде всего по ОФВ₁ и ЖЕЛ. Однако у больных ХОБЛ с гипоксемией определены более низкие показатели ФЖЕЛ, что может свидетельствовать о выраженной гиперинфляции, обусловленной в первую

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных ХОБЛ с гипо- и нормоксемией

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Возраст	$65,55 \pm 5,98$	$67,8 \pm 6,54$	$64,75 \pm 7,53$
Стаж курения	$40,45 \pm 10,42$	$42,85 \pm 9,54$	$43,4 \pm 11,36$
Длительность заболевания	$8,8 \pm 1,36^*$	$9,8 \pm 2,14$	$7,6 \pm 3,52$
Количество обострений в год	$3,0 \pm 0,25^*$	$3,15 \pm 0,15$	$2,15 \pm 0,45$
paO_2 , мм рт.ст.	$55,28 \pm 6,23^*$	$55,98 \pm 6,67$	$77,91 \pm 5,79$
Сатурация крови кислородом (SpO_2), %	$86,75 \pm 3,13^*$	$87,3 \pm 3,18$	$93,8 \pm 1,1$
mMRC , баллы	$3,25 \pm 0,44^*$	$3,05 \pm 0,51$	$2,1 \pm 0,55$
6-минутный шаговый тест, м	$196,45 \pm 23,63^*$	$200,45 \pm 34,05$	$318,7 \pm 26,09$
CAT-тест, баллы	$32,3 \pm 2,03^*$	$33,55 \pm 2,01$	$26,0 \pm 3,34$
ЖЕЛ, л	$44,26 \pm 9,97$	$46,73 \pm 8,57$	$52,47 \pm 9,66$
ФЖЕЛ, л	$45,63 \pm 12,56^*$	$48,02 \pm 11,61$	$63,8 \pm 13,64$
ОФВ ₁ , л	$28,24 \pm 5,56$	$29,16 \pm 5,5$	$30,79 \pm 4,64$
ИТ, %	$53,82 \pm 13,98$	$51,05 \pm 10,31$	$45,47 \pm 7,67$

Примечание. * Различия достоверны между 1, 2 и 3-й группой ($p < 0,05$).

Показатели системного воспаления у больных ХОБЛ с гипо- и нормоксемией

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
СРБ, мг/л	9,97±2,69*▲	7,68±2,02*	10,11±3,14*	12,56±7,46	4,19±3,0*	6,78±2,57
NT-proBNP, пг/мл	280,67±152,54*▲	179,23±120,49*	273,45±115,44*	289,51±88,52	109,08±52,42*	127,65±43,51
Фибриноген, г/л	5,11±0,96*	4,94±0,74	4,76±1,03	4,73±0,85	4,75±1,28	4,82±0,52

Примечание. * Различия достоверны между 1, 2 и 3-й группой ($p<0,05$); ^ различия достоверны между исходными показателями и показателями через 1 год в 1, 2 и 3-й группе ($p<0,05$); + различия достоверны между показателями через 1 год в 1-й и 2-й группе ($p<0,05$).

очередь формированием «воздушных ловушек» (см. табл. 2). Таким образом, для ухудшения газообмена основное значение имеет гиперинфляция, что совпадает с данными литературы [13, 14].

У пациентов, имеющих нарушения газового состава крови (1-я и 2-я группы) отмечалось наличие признаков системного воспаления, так, уровень СРБ достигал $9,97\pm2,69$ мг/л ($p<0,05$) (1-я группа) и $10,11\pm3,14$ ($p<0,05$) (2-я группа), превышая в два раза значения этого показателя у больных с нормоксемией (см. табл. 2). Маркеры системного воспаления имеют тенденцию к повышению не только при обострении заболевания, но и при стабильном течении, что, в свою очередь, является неблагоприятным прогностическим признаком. Повышение СРБ соответствует имеющимся представлениям о нарастании системного воспаления при прогрессировании ХОБЛ и при развитии гипоксемии [15]. Однако содержание фибриногена в группах существенно не различалось. Согласно данным литературы повышенные концентрации фибриногена выявляются у 45% больных ХОБЛ в состоянии ремиссии и являются риском развития обострения заболевания в течение последующих 12 мес и летального исхода в течение последующих 36 мес [4].

При обследовании в динамике выявлено, что у больных ХОБЛ с гипоксемией на фоне ДКТ отмечается тенденция к снижению активности системного воспаления, в то время как у пациентов, не получавших ДКТ, было выявлено повышение концентрации СРБ (см. табл. 2).

Концентрация натрийуретического пептида (NT-proBNP) была повышена у пациентов с гипоксемией и достоверно отличалась от пациентов с нормоксемией, у которых этот показатель находился на верхней границе нормы (см. табл. 2). Известно, что повышение NT-proBNP является частой находкой у больных ХОБЛ и обусловлено присоединением левожелудочковой недостаточности, или легочной гипертензией [16]. Кроме того, повышение NT-proBNP при ХОБЛ может быть обусловлено легочной гиперинфляцией, которая приводит к повышенному напряжению стенки левого желудочка, а также системным воспалением,

приводящим системную вазоконстрикцию и увеличение преднагрузки на левый желудочек [16].

Концентрация NT-proBNP у пациентов 1-й группы, получавших ДКТ, при исследовании в динамике имела тенденцию к снижению. Полученные результаты могут быть объяснены влиянием ДКТ на снижение легочной гиперинфляции и уменьшением СДЛА. У пациентов 2-й и 3-й групп обнаружено повышение содержания NT-proBNP.

В 1-й и 2-й группах наблюдалась нарушения легочно-сердечной гемодинамики, касающиеся, прежде всего, правых камер сердца (табл. 3). Так, у всех обследованных больных был увеличен размер правого желудочка (ПЖ) в диастолу, свидетельствующий о формировании его дилатации. У больных ХОБЛ с гипоксемией средняя величина размера ПЖ в диастолу достоверно отличалась от пациентов с нормоксемией. Толщина миокарда передней стенки правого желудочка в диастолу (ПС ПЖд) также была повышена у пациентов обеих групп, указывая на наличие гипертрофии миокарда ПЖ.

Таким образом, у всех обследованных пациентов были обнаружены признаки формирования хронического легочного сердца. Помимо этого, в обеих группах определено повышение системного давления в легочной артерии. Показатели СДЛА были достоверно выше у больных ХОБЛ с гипоксемией. Гипоксемия играет важную роль в развитии легочной гипертензии. Ее тяжесть часто ассоциирована с увеличением давления в легочной артерии [10]. Гипоксия провоцирует явления вазоконстрикции, обструкция дыхательных путей и воздушные ловушки вызывают механическую компрессию сосудистого русла, в результате чего формируются структурные изменения легочного сосудистого русла. Кроме того, в развитии легочной гипертензии важную роль играет системное воспаление, что подтверждается повышенными концентрациями СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , коррелирующими с цифрами давления в легочной артерии [17]. Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) не выходила за пределы нормы и не имела достоверных отличий во всех группах. Толщина миокарда задней стенки левого желудочка

Таблица 3

Показатели легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ с гипо- и нормоксемией

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
КДР ЛЖ, см	4,75±0,65	4,60±0,66	4,43±0,64	4,44±0,66	4,47±0,41	4,39±0,39
ЗС ЛЖд, см	1,05±0,15*	0,99±0,15	1,05±0,16*	1,08±0,18	0,9±0,11	0,93±0,1
Тмжп, см	1,03±0,17	0,98±0,15	1,07±0,15*	1,06±0,16	0,89±0,12	0,91±0,09
ИММ, г/м ²	91,3±15,94	95,35±27,36	96,8±13*	112,20±35,73	87,95±16	90,20±18,71
ФВ ЛЖ, %	64,59±4,25	65,35±4,6	64,05±4,78	62,55±4,74	65,35±3,24	66,88±2,11
ЛП, см	4,13±0,52*	4,12±0,45	4,29±0,31*	4,37±0,39	3,79±0,48	3,74±0,42
ПЖ диаст., см	3,46±0,25*	3,45±0,29*	3,56±0,23*	3,63±0,29	3,27±0,31	3,31±0,2
ПС ПЖд, см	0,48±0,05*	0,49±0,05	0,51±0,04*	0,52±0,04	0,46±0,04	0,45±0,04
ПП	4,77±0,44**	4,67±0,44*	4,95±0,52*	5,16±0,55	4,41±0,51	4,56±0,43
СДЛА, мм рт.ст.	44,35±7,72**	40,15±6,33*	48,04±6,88**	51,35±7,48	37,2±6,65	39,02±6,5
E/A ЛЖ, у.е.	0,72±0,13**	0,80±0,15*	0,67±0,13*	0,67±0,12	0,91±0,18	0,85±0,14
E/A ПЖ, у.е.	0,55±0,11*	0,59±0,13*	0,52±0,13*	0,48±0,13	0,67±0,14	0,67±0,11

Примечание. * Различия достоверны между 1, 2 и 3-й группой ($p<0,05$); ** различия достоверны между исходными показателями и показателями через 1 год в 1, 2 и 3-й группе ($p<0,05$); + различия достоверны между показателями через 1 год в 1-й и 2-й группе ($p<0,05$).

в диастолу (ЗС ЛЖд) и размер левого предсердия (ЛП) были достоверно выше у больных ХОБЛ с гипоксемией. Показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ, были снижены в обеих группах, причем пиковая скорость раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (Е/А ЛЖ) была достоверно ниже у пациентов с гипоксемией, что согласуется с данными В. Ozben и соавт. [18].

При повторном обследовании в динамике было выявлено, что пациенты, получавшие ДКТ, имеют тенденцию к стабилизации показателей гемодинамики и снижению СДЛА. У пациентов, не получавших ДКТ, отмечалось прогрессирующее ухудшение состояния как правых, так и левых камер сердца, и диастолической функции. Во 2-й группе выявлена тенденция к снижению ФВ ЛЖ, увеличению ИММ. Известно, что ДКТ приводит к уменьшению выраженности легочной гипертензии, что может быть обусловлено снижением легочной вазоконстрикции и легочного сосудистого сопротивления. В исследовании J. Zieliński и соавт. наблюдение за больными на ДКТ проводилось в течение 6 лет. Выявлено, что у 39 из 73 больных ХОБЛ, получавших ДКТ, максимальное снижение СДЛА (на 2 мм рт.ст.) отмечалось через 2 года от начала использования ДКТ. Через 4 года — СДЛА стабилизировалось, а через 6 лет вновь возвращалось к первоначальным цифрам [19]. Кислородотерапия уменьшает легочную вазоконстрикцию и легочное сосудистое сопротивление, вследствие чего повышаются ударный объем и сердечный выброс.

У больных ХОБЛ с гипо- и нормоксемией было выявлено достоверное снижение скоростей сокра-

щения и расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании по сравнению с группой контроля (табл. 4). При этом скорость расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании у гипоксемических пациентов достоверно отличалась от больных ХОБЛ с нормальным газовым составом крови. Фракция утолщения мышечной части диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании также была снижена в обеих группах, однако достоверности различий между группами не выявлено. Развитию этих изменений способствуют гиперинфляция легких, оксидативный стресс, редукция миофибрилл, обусловленная сниженной продукцией белка, апоптоз мышечных клеток [20]. По данным проведенных исследований при прогрессировании ХДН в более выраженной степени страдает процесс расслабления мышц. Это указывает на истощение компенсаторных возможностей и прогрессирующее утомление мышц диафрагмы у больных ХОБЛ с гипоксемией. В ряде исследований выявлена корреляционная связь между выраженностю нарушений функционального состояния диафрагмы и показателями вентиляционной функции легких [21]. F.R. Rocha и соавт., проводя рентгенологическую оценку экскурсии диафрагмы у больных ХОБЛ GOLD II-IV, обнаружили ее взаимосвязь с показателями вентиляционной функции легких (ОФВ₁ и ОЕЛ) и степенью одышки [7]. L. Hellebrandová и соавт., обследовав больных ХОБЛ GOLD I-III с помощью магнитно-резонансного исследования диафрагмы на высоте максимального вдоха и выдоха, выявили ограничение экскурсии диафрагмы при дыхании (в особенности при максимальном выдохе), обусловленное

Динамика показателей функционального состояния диафрагмы у больных ХОБЛ

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
ФУ СД, см	0,22±0,07	0,26±0,09*	0,2±0,07*	0,18±0,06	0,25±0,06	0,23±0,08
ФУ ФД, см	0,17±0,05*	0,22±0,08*	0,17±0,06*	0,16±0,06	0,23±0,06	0,19±0,07
СС СД, см/с	1,9±0,43*	2,29±0,86*	1,89±0,4*	1,62±0,44	2,22±0,6*	2,08±0,59
СР СД, см/с	1,55±0,58**	1,8±0,68*	1,56±0,33*	1,44±0,32	2,13±0,65	1,91±0,61
СС ФД, см/с	4,17±1,94	4,18±1,69*	4,18±1,16*	3,73±1,06	4,94±2,31*	3,79±1,33
СР ФД, см/с	3,68±1,4	4,16±1,57*	3,68±1,42*	3,31±1,21	3,75±1,67*	3,21±1,53

Примечание. * Различия достоверны между 1, 2 и 3-й группой ($p<0,05$); ** различия достоверны между исходными показателями и показателями через 1 год в 1, 2 и 3-й группе ($p<0,05$); + различия достоверны между показателями через 1 год в 1-й и 2-й группе ($p<0,05$).

наличием признаков гиперинфляции у пациентов, что было подтверждено корреляционными связями между степенью диафрагмальной дисфункции и отношением остаточного объема к общей емкости легких [8]. N. Scheibe и соавт., прибегнув к ультразвуковому исследованию диафрагмы у больных ХОБЛ GOLD II–IV, обнаружили, что подвижность диафрагмы коррелирует с ОФВ₁ [22].

Появление диафрагмальной дисфункции является неблагоприятным прогностическим признаком и увеличивает риск летального исхода у пациентов с ХОБЛ.

При повторном обследовании пациентов выявлено, что у больных ХОБЛ с гипоксемией, получавших ДКТ, отмечается тенденция к улучшению показателей функционального состояния диафрагмы: увеличение фракции утолщения мышечной части диафрагмы, повышение скоростей сокращения и расслабления мышечной части диафрагмы. В то время как у пациентов с гипоксемией, не получавших ДКТ, отмечалось прогрессирующее увеличение дисфункции диафрагмы. Положительное влияние ДКТ на функциональное состояние диафрагмы можно объяснить снижением гиперинфляции, что приводит к снижению трансдиафрагmalного давления, уменьшению механической

нагрузки на диафрагму. Кроме того, снижение системного воспаления в группе пациентов, получавших ДКТ, может привести к снижению прогressирования ремоделирования миофибрилл.

Заключение

1. В качестве системных проявлений ХОБЛ на этапе развития гипоксемии наряду с повышенной активностью системного воспаления следует рассматривать появление изменения параметров легочно-сердечной гемодинамики и ассоциированное с ними повышение концентрации натрийуретического пептида.
2. Наряду с нарушением гемодинамики малого круга кровообращения по мере прогрессирования ХОБЛ развивается нарушение функционального состояния диафрагмы.
3. ДКТ способствует улучшению качества жизни у пациентов с ХОБЛ вследствие повышения толерантности к физическим нагрузкам, стабилизации СДЛА и функционального состояния правых отделов сердца, снижению активности системного воспаления и улучшению функционального состояния диафрагмы.

Список литературы

1. Murray C.J., Lopez A.D. et al. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 1498–1504.
2. Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А. Пассивное курение и болезни органов дыхания // Медицинский альянс. 2016. № 3. С. 73–77. Titova O.N., Kulikov V.D., Sukhovskaya O.A. Passivnoe kurenje i bolezni organov dykhaniya // Meditsinskii al'yans. 2016. N 3. S. 73–77.
3. Kent B.D., Mitchell P.D. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2011. Vol. 6. P. 199–208.
4. Faner R., Tal-Singer R. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers // Thorax. 2014. Vol. 69 (7). P. 666–672.
5. Ahmadi-Abhari S., Kaptoge S., Luben R.N. et al. Longitudinal association of C-reactive protein and lung function over 13 years: The EPIC-Norfolk study // Amer. J. of Epidemiology. 2014. Vol. 179 (1). P. 48–56.
6. Dal Negro R.W., Bonadiman L., Bricolo F.P. et al. Cognitive dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with or without Long-Term Oxygen Therapy (LTOT) // Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2015. Vol. 10 (1). P. 17.
7. Rocha F.R., Brüggemann A.K., Francisco D.S. et al. Diaphragmatic mobility: relationship with lung function, respiratory muscle

- strength, dyspnea, and physical activity in daily life in patients with COPD // Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2017. Vol. 43 (1). P. 32–37.
8. Hellebrandová L., Chlumský J., Vostatek P. et al. Airflow limitation is accompanied by diaphragm dysfunction // Physiological Research. 2016. Vol. 65 (3). P. 469–479.
 9. Hilde J.M., Skjørten I., Grøtta O.J. et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension // Journal of the American College of Cardiology. 2013. Vol. 62 (12). P. 1103–1111.
 10. Skjørten I., Hilde J.M., Melson M.N. Pulmonary artery pressure and paO_2 in chronic obstructive pulmonary disease // Respiratory Medicine. 2013. Vol. 107 (8). P. 1271–1279.
 11. Обрезан А.Г., Баранов В.В. Влияние притока крови к сердцу на изменения диастолической функции левого желудочка у больных варикозной болезнью // Медицинский альянс. 2015. № 3. С. 57–64. Obrezan A.G., Baranov V.V. Vliyanie pritoka k serdtsu na izmeneniya diastolicheskoi funktsii levogo zheludochka u bol'nykh varikoznoi bolezniyu // Meditsinskii al'yans. 2015. N 3. S. 57–64.
 12. Авдеев С.Н. Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности. М.: ФГУ «НИИ Пульмонологии ФМБА» России, 2011. 22 с. Avdeev S.N. Dlitel'naya kislorodoterapiya pri khronicheskoi dykhatel'noi nedostatochnosti. Moscow: FGU «NII Pul'monologii FMBA» Rossii, 2011. 22 s.
 13. Gagnon P., Guenette J.A., Langer D. et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease // International Journal of COPD. 2014. Vol. 9. P. 187–201.
 14. Стручков П.В., Борисова О.Е., Иванушкина А.В. и др. Диагностические возможности капнографии при ХОБЛ // Медицинский альянс. 2015. № 3. С. 50–56. Struchkov P.V., Borisova O.E., Ivanushkina A.V. i dr. Diagnosticheskie vozmozhnosti kapnometrii pri KhOBL // Meditsinskii al'yans. 2015. N 3. S. 50–56.
 15. Nguyen H.Q., Herting J.R., Pike K.C. et al. Symptom profiles and inflammatory markers in moderate to severe COPD // BMC Pulmonary Medicine. 2016. Vol. 16 (1). P. 173.
 16. Sánchez-Martínez M., Cecilio-Irazola A., Vañó-Sanchis D. et al. NT-proBNP in chronic obstructive pulmonary disease patients // Anales del Sistema Sanitario De Navarra. 2009. Vol. 32 (2). P. 235–241.
 17. Kazmierczak M., Ciebiada M., Pekala-Wojciechowska A. Correlation of inflammatory markers with echocardiographic parameters of left and right ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases // Polish archives of internal medicine. 2014. Vol. 124 (6). P. 290–297.
 18. Ozben B., Eryuksel E., Tanrikulu A.M. et al. Acute Exacerbation Impairs Right Ventricular Function in COPD Patients // Hellenic journal of cardiology. 2015. Vol. 56. P. 324–331.
 19. Zieliński J., Tobiasz M., Hawrylkiewicz I. et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study // Chest. 1998. Vol. 113 (1). P. 65–70.
 20. Yamaguti W.P., Paulin E., Salge J.M. et al. Diaphragmatic dysfunction and mortality in patients with COPD // J. Brasileiro de Pneumologia. 2009. Vol. P. 1015–1022.
 21. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А. и др. Функциональное состояние диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне проведения длительной кислородотерапии // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15 (5). С. 126–133. Titova O.N., Kuzubova N.A., Volchkov V.A. i dr. Funktsional'noe sostoyanie diafragmy u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'yu legkikh na fone provedeniya dlitel'noi kislorodoterapii // Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2016. T. 15 (5). S. 126–133.
 22. Scheibe N., Sosnowski N., Pinkhasik A. et al. Sonographic evaluation of diaphragmatic dysfunction in COPD patients // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015. Vol. 10. P. 1925–1930.

Поступила в редакцию 20.09.2017 г.

Сведения об авторах:

Титова Ольга Николаевна — директор Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44;

Кузубова Наталия Анатольевна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44;

Склярова Дарья Борисовна — научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44;

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

Гичкин Алексей Юрьевич — ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, к. 44;

Волчкова Елизавета Владимировна — студентка VI курса лечебного факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

Первые результаты анализа распространенности аллергических заболеваний у женщин детородного возраста в г. Санкт-Петербурге

О.В. Лаврова, М.А. Петрова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

The first results of the analysis of the prevalence of allergic diseases in women of childbearing age in St. Petersburg

О. Lavrova, M. Petrova

Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© О.В. Лаврова, М.А. Петрова, 2017 г.

Резюме

С целью изучения распространенности аллергических заболеваний у женщин детородного возраста в 2014–2016 гг. в Санкт-Петербурге проводилось анкетирование беременных на этапе постановки на учет в женской консультации. Официальный диагноз бронхиальной астмы имели 4,83% опрошенных, по результатам анкетирования симптомы бронхиальной астмы отмечают у себя 14,64% женщин детородного возраста.

Ключевые слова: бронхиальная астма, анкетирование, распространенность

Summary

In order to study the prevalence of allergic diseases in women of childbearing age in 2014–2016 in St. Petersburg, a questionnaire of pregnant women at the stage of registration in a women's consultation was conducted. The official diagnosis of bronchial asthma was 4.83% of respondents, according to the results of the questionnaire, 14.64% of women of childbearing age report symptoms of bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, questioning, prevalence

Вопрос распространенности бронхиальной астмы (БА) до настоящего времени не может считаться полностью изученным. Считается, что приблизительно 300 млн человек во всем мире страдают этим заболеванием [1]. В различных странах распространенность БА колеблется от 1 до 18% в общей популяции [2]. В 2008 г. в США зарегистрировано около 16,4 млн больных БА [3]. В Латинской Америке заболеванием страдает 34 млн человек [4]. Р. Demoly (2010), проведя исследование с участием 53 524 жителей пяти европейских стран (Великобритании, Германии, Испании, Италии и Франции), показал, что распространенность

астмы в структуре взрослого населения оказалась в среднем 6,1%, что составляет приблизительно 15 млн человек [5]. Бронхиальная астма является самым часто встречающимся хроническим заболеванием дыхательной системы среди женщин детородного возраста. По поводу распространенности данного заболевания среди женщин детородного возраста существуют разноречивые сведения [6]. В 1992 г. N.C. Thompson были опубликованы данные о том, что 7–8% женщин в возрасте 20–40 лет страдают БА [7]. По данным H.L. Kwon и соавт. (2006), в США частота встречаемости БА у беременных возросла за период с 1997

Анкета для выявления больных бронхиальной астмой

Вопросы	Да	Нет
Ставился ли Вам когда-либо диагноз бронхиальной астмы?	10	
Бывают ли у Вас приступы затрудненного дыхания?	3	
Бывают ли у Вас приступы сухого кашля?	3	
Бывают ли у Вас хрипы и свисты в грудной клетке, которые Вы слышите сами или врач при осмотре?	3	
Перечисленные выше явления возникают при простуде?	1	5
Перечисленные выше явления возникают по ночам?	3	
Перечисленные выше явления возникают при уборке квартиры?	3	
Перечисленные выше явления возникают при контакте с животными?	3	
При действии пыльцы растений?	3	
Перечисленные выше явления возникают в других ситуациях?	3	
Бывают ли у Вас периоды сухого кашля больше месяца?	3	
Они беспокоят Вас после ОРЗ?	2	
Болеют ли бронхиальной астмой Ваши родственники?	2	
Всего баллов		
Если сумма баллов 10 и более – Вы нуждаетесь в консультации пульмонолога		

по 2001 г. с 3,7 до 8,4% [8]. По данным V.E. Murphy (2005), частота встречаемости данного заболевания в США составляет 8,4% [9]. В 2007 г. в работе L.J. Tata показано, что из 280 тысяч беременных 13,3% страдают БА [10]. По данным G. Rejnö (2014), из 266 045 обследованных беременных Швеции у 9,4% пациенток была диагностирована БА [11]. Результаты исследования, проведенного в Великобритании, показали, что из 222 865 беременных диагноз БА был поставлен 8,8% женщин [12]. В опубликованных в 2011 г. C. Louik и M. Schatz результатах опроса 3800 беременных показано, что 13,9% из них имели диагноз бронхиальной астмы, а еще 16% отмечали отдельные симптомы этого заболевания в течение жизни [13]. Уровень заболеваемости БА среди беременных в РФ по данным различных авторов колеблется от 0,4–1,3 до 5,2% [14–16]. При использовании модифицированного опросника IVAT БА была обнаружена у 6% женщин [17].

Для уточнения характера распространенности бронхиальной астмы среди женщин детородного возраста с 2014 по 2016 г. в Санкт-Петербурге нами проведено анкетирование беременных на этапе постановки на учет в женской консультации. Пациентки заполня-

ли анкету самостоятельно, сумма баллов определяла необходимость в консультации пульмонолога.

Настоящая публикация является первым этапом анализа результатов полученных данных как анкетирования, так и дальнейшего исследования пациенток с симптомами бронхиальной астмы.

Из 4000 опрошенных беременных официальный диагноз бронхиальной астмы имели 193 (4,83%) женщины. Наличие родственников, страдающих бронхиальной астмой, отмечено в 10,6% анкет (425 человек).

Из пациенток, которым не был поставлен диагноз «бронхиальная астма», 9,6% (368) человек в течение жизни отмечали у себя приступы затруднения дыхания, 18,5% (704) — приступообразный сухой кашель, 11,0% (419) — дистантные хрипы в грудной клетке. Одновременно два различных симптома выявлены у 8,5% (324) опрошенных. При этом у 52,41% из них данные явления возникали на фоне острых вирусных инфекций, а у 41,76% — не были связаны с ОРВИ. У 10,1% (381) человек вышеприведенные симптомы возникали по ночам.

Также были выделены факторы, с которыми пациентки связывали развитие указанных симптомов

Таблица 1

Факторы, провоцирующие дыхательные расстройства

Баллы	При уборке квартиры		При контакте с животными		При действии пыльцы	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
0	3603	94,38	3612	94,88	3608	94,78
3	214	5,62	195	5,12	199	5,22

Атопический дерматит и характер вскармливания

Характер вскармливания	n	Наличие АД до года		Отсутствие АД до года		Наличие АД после года		Отсутствие АД после года	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Грудное вскармливание (1)	190	30	15,79	160	84,21	42	22,10	148	77,89
Искусственное вскармливание (2)	155	49	31,61	106	68,39	59	38,06	96	61,94
		2–1 p<0,01				2–1 p<0,05			

Заболевания исследованной группы в детстве и характер вскармливания

Характер вскармливания	n	Повторные ОРВИ		Хронический бронхит		Астматический бронхит	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Грудное вскармливание (1)	190	84	44,21	76	40,00	34	17,89
Искусственное вскармливание (2)	155	78	50,32	75	48,39	46	29,68
						2–1 p<0,05	

(табл. 1). Отсутствие связи оценивалось в «0» баллов, наличие — в «3» балла.

В 82,45% случаев имелось сочетание двух факторов, вызывающих указанные симптомы. Сумма 10 баллов и более была представлена в 583 анкетах, что составило 14,64% всех опрошенных.

По результатам анкетирования пациентки направлялись терапевтами женских консультаций для уточнения диагноза в отделение ранней диагностики аллергических заболеваний у женщин детородного возраста ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова. Проводилось клинико-функциональное исследование, включавшее в себя углубленный сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование функции внешнего дыхания (спирография и общая плеизомография).

Из 380 женщин, отмечавших у себя симптомы бронхиальной астмы, но не имевших официально подтвержденного диагноза, обследованы 345 человек. Из углубленного сбора анамнеза и изучения медицинской документации получены данные о том, что 44,9% (155) человек находились на искусственном вскармливании (табл. 2), почти 40% из них страдали атопическим дерматитом. В группе пациенток, находившихся на грудном вскармливании, частота развития атопического дерматита была достоверно ($p<0,05$) ниже таковой в группе, не получавшей грудного молока.

Также, согласно полученным данным, 162 (46,96%) пациентки исследованной группы были часто болеющими ОРВИ детьми, большее число пациенток с повторными ОРВИ в детском возрасте отмечено в группе, находившейся на искусственном вскармливании. У 151 (43,77%) женщины в детстве был поставлен диагноз «хронический бронхит», у 80 (27,6%) — «астматический бронхит». Все указанные заболевания чаще диагностировались в группе пациенток, не получавших грудного молока, достоверно ($p<0,05$) чаще у женщин, диагноз у которых в детстве звучал как «астматический бронхит» (табл. 3).

Таким образом, официальный диагноз бронхиальной астмы в Санкт-Петербурге имеют 4,83% женщин детородного возраста, в то время как симптомы заболевания отмечают у себя 14,64%. Атопическим дерматитом в раннем детстве страдали 29,28% пациенток исследованной группы, достоверно чаще это заболевание развивалось в группе женщин, находившихся на искусственном вскармливании. В 66,96% случаев пациентки детородного возраста в детстве имели диагнозы, которые могли быть «маской» бронхиальной астмы. Достоверно ($p<0,05$) чаще страдали «астматическим бронхитом» пациентки, не получавшие грудного молока. Данные функционального обследования будут представлены в следующем сообщении.

Список литературы

1. Global Initiative for asthma. Global strategy for Asthma. Management and Prevention. 2014 update. Rezhim dostupa: www.ginaasthma.com/Guidelineitem.asp.
2. United Nations. Report of the Second World Assembly on Ageing Madrid. Spain: United Nations, 2002.
3. Shoper C., Glaser S., Obst A. et al. Symptoms and diagnosis of asthma in a general population — longitudinal results from SHJP databased // Jurnal of asthma. 2010. Vol. 47. P. 860–864.

4. Neffen H., Fritscher C., Schacht F.C. et al. AIRLA Survey Group. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey // Rev. Panam. Salud. Publica. 2005. Vol. 17. P. 191–197.
5. Demoly P., Gueron B., Annunziata K. et al. Update on asthma control in five European countries results of a 2008 survey // Europ. Resp. Rev. 2010. Vol. 116. P. 150–157.
6. Лаврова О.В. Профилактика и лечение бронхиальной астмы в период беременности // Медицинский альянс. 2016. № 2. С. 46–55. Lavrova O.V. Profilaktika i lechenie bronkhial'noi astmy v period beremennosti // Meditsinskii al'yans. 2016. N 2. S. 46–55.
7. Thomson N.C. Management of asthma in adults. Pt. 1 // Hospital Update. 1992. P. 288–293.
8. Kwon H.L., Triche E.W., Belanger K., Bracken M.B. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2006. Vol. 26, N 1. P. 29–62.
9. Murphy V.E., Gibson P.G., Smith R. et al. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 25, N 4. P. 731–750.
10. Tata L.J., Lewis S.A., McKeever T.M. et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175, N 10. P. 991–997.
11. Rejnö G., Lundholm C., Gong T. et al. Asthma during pregnancy in a population-based study — pregnancy complications and adverse perinatal outcomes // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 8. P. e104755.
12. Charlton R.A., Hutchison A., Davis K.J. Asthma Management in Pregnancy // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 4. e60247. doi: 10.1371/journal.pone.0060247.
13. Louik C., Schatz M., Hernández-Díaz S. et al. Asthma in pregnancy and its pharmacologic treatment // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2010. Vol. 105 (2). P. 110–117.
14. Пальчик Е.А., Сидоренко И.А. Течение беременности при хронических неспецифических заболеваниях легких // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. 1998. № 1. С. 46–49. Pal'chik E.A., Sidorenko I.A. Techenie beremennosti pri khronicheskikh nespetsificheskikh zabolevaniyakh legkikh // Vestn. Ros. assots. akusherov-ginekologov. 1998. N 1. S. 46–49.
15. Утешев Д.Б., Крылов И.А., Буюклинская О.В. Бронхиальная астма и беременность: тактика ведения // Проблемы женского здоровья. 2007. Т. 2, № 4. С. 34–37. Uteshev D.B., Krylov I.A., Buyuklinskaya O.V. Bronkhial'naya astma i beremennost': taktika vedeniya // Problemy zhenskogo zdror'ya. 2007. T. 2, N 4. S. 34–37.
16. Купаев В.И., Косарев В.В., Филиппова Т.Ю. Особенности контроля бронхиальной астмы у женщин в период беременности. Самара: Литфонд, 2004. 103 с. Kupaev V.I., Kosarev V.V., Filippova T.Yu. Osobennosti kontrolya bronkhial'noi astmy u zhenschin v period beremennosti. Samara: Litfond, 2004. 103 s.
17. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Чазова Л.В., Осипова Г.Л. Выявление больных бронхиальной астмой методом опроса // Пульмонология (III Нац. конгр. по болезням органов дыхания). 1992. С. 297. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Chazova L.V., Osipova G.L. Vyavlenie bol'nykh bronkhial'noi astmoi metodom oprosa // Pul'monologiya (III Nats. kongr. po boleznyam organov dykhaniya). 1992. S. 297.

Поступила в редакцию 19.10.2017 г.

Сведения об авторах:

Лаврова Ольга Вольдемаровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 190000, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: loverova@bk.ru;

Петрова Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 190000, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: map1946@rambler.ru.

Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника в отделении экстренной медицинской помощи

И.С. Афанасьева, В.Е. Савелло, Т.А. Шумакова, Ю.В. Беляков

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

The computer and magnetic resonance tomography in the diagnosis of inflammatory diseases of the spine in the emergency room

I. Afanaseva, V. Savello, T. Shumakova, Yu. Belyakov

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

В статье представлены результаты лучевого и клинико-лабораторного обследования 90 пациентов, поступивших в отделение экстренной медицинской помощи Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в период с 2014 по 2017 г. с гнойно-воспалительной патологией позвоночника (ГВЗП). Проанализированы вопросы диагностической значимости и приоритета применения того или иного метода лучевой диагностики в зависимости от локализации патологического процесса в позвоночнике на этапе оказания экстренной медицинской помощи. Представлены данные литературных источников о применении методов лучевого обследования (рентгеновское исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) пациентов с гнойно-воспалительной патологией позвоночника.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания позвоночника, спондилодисцит, спондилит, эпидурит

Summary

This article presents the results of radiological and clinical laboratory examination of 90 patients admitted in the «St. Petersburg research Institute of emergency care named after I. I. Dzhanelidze» in the period from 2014 to 2017, with pyoinflammatory pathology of the spine. Examined the diagnostic significance and priority of application of a method of radiological diagnosis, depending on the localization of the pathological process at the stage of rendering emergency medical care. In addition, the article presents literature data about the use of radiologic methods of examination (x-ray, computed tomography, magnetic resonance imaging) in diseases of the spine.

Key words: purulent-inflammatory diseases of the spine, spondylodiscitis, spondylitis, epidurit

Введение

К гнойно-воспалительным заболеваниям позвоночника относятся патологические процессы, сопровождающиеся гнойно-воспалительным поражением колонн позвоночного столба, клетчаточных пространств позвоночного канала, периферетебральных мягких тканей, межпозвонковых дисков с развитием спондилита, спондилодисцита, дисцита, эпидурита, менингита, абсцессов периферетебральных тканей или их сочетаний [1–8].

Актуальность темы обусловлена тем, что патология позвоночника занимает одно из ведущих мест среди всей патологии скелета и составляет до 39% случаев [3, 4, 8–12]. К наиболее инвалидизирующему относятся травматические повреждения и гнойно-воспалительные заболевания позвоночника, составляющие 20 и 9% всей нозологии соответственно. Несмотря на развитие и совершенствование методов лучевого обследования, частота диагностических ошибок у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями позвоночника остается достаточно высокой и достигает 59,5% [3–5, 10, 11].

Трудности ранней диагностики гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника обусловлены изменением структуры их поражения за счет появления большого количества больных среди лиц пожилого возраста, онкологических больных (на фоне приема ПХТ), больных сахарным диабетом, наркозависимых с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), а также больных с генерализованными формами инфекционного процесса (сепсис). При изучении анамнеза больных установлено, что позднее выявление и несвоевременная постановка диагноза связаны со схожестью клинической картины гнойно-воспалительных заболеваний с другой патологией позвоночника [4, 5, 7, 8, 10, 12–14]. К примеру, известно, что болевой синдром в спине характерен не только для гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника, но и для дегенеративно-дистрофических, системных и опухолевых поражений позвоночника, а также сопровождает заболевания внутренних органов: почек, легких, печени и др. [4, 5, 7, 10, 12]. Также отмечается недостаточная осведомленность медицинских работников о клинических особенностях течения воспалительных заболеваний позвоночника.

Запоздалое выявление гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника нередко связано с применением в начале заболевания антибиотикотерапии, что приводит к временному затиханию «острых» явлений и «сглаживанию» клинических признаков. Все указанные выше причины способствуют тому, что средние сроки выявления гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника составляют 1,5–2,5 мес

(сроки постановки диагноза варьировали от 3 дней до 6 мес), а частота ошибок при первичной диагностике достигает 65,9% [1, 3–7, 9, 13, 15].

Частота гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника в популяции колеблется от 2,4–2,8 случая на 100 000 населения [2, 4, 5, 7], дисцита 1,0 — на 100 000 населения [5, 7, 9, 10], остеомиелита (спондилодисцита) позвоночника от 2,0 до 16,0% от остеомиелитов других локализаций [5, 10, 7, 16]. Гнойно-воспалительные заболевания позвоночника встречаются во всех возрастных группах населения, однако заболеваемость в возрасте до 20–25 лет встречается в 0,3 случаев на 100 000 населения, а в возрастной группе от 60 до 70 лет — в 6,5 на 100 000 населения [5, 7]. Заболеваемость по гендерному признаку распределяется следующим образом: 1,5–3,1 (мужчины) : 1,0 (женщины).

На начальных стадиях течение воспалительного патологического процесса в позвоночнике нередко проявляется болевым синдромом на уровне одного или нескольких позвоночно-двигательных сегментов и/или одного отдела позвоночника, субфебрильной температурой перманентного или интермиттирующего характера [1, 2, 4, 5, 7]. Как правило, за медицинской помощью пациенты в этот период не обращаются. Это является основной причиной того, что лечение поступивших в специализированное отделение пациентов пролонгируется и значительно усложняется, возрастает риск развития осложнений местного и генерализованного характера, увеличивается глубина неврологического дефицита, что несомненно приводит к инвалидизации. Более 70% пациентов обращаются за специализированной помощью спустя 50–60 дней от начала первых клинических проявлений. Следует отметить, что при ранней и правильной клинико-лучевой диагностике, верификации патогенной микрофлоры гнойно-воспалительные заболевания позвоночника достаточно хорошо поддаются лечению [2, 4, 5, 7].

Диагностика гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника актуальна не только для врача-нейрохирурга, но для врача-рентгенолога. На сегодняшний момент отсутствует четкий алгоритм обследования пациентов с подобной патологией позвоночника. Остаются вопросы в отношении временных рамок при назначении КТ- и МРТ-исследований, так как «стадии» воспалительного процесса в позвоночнике и характерные для них наиболее патогномоничные лучевые признаки выделены условно и трактуются в отечественной и зарубежной литературе различно.

Таким образом, несмотря на наличие современных методов лучевого обследования и качественной нейровизуализации, позволяющих диагностировать гнойно-воспалительный процесс на начальных стадиях, антибиотиков широкого спектра действия и специализированных нейрохирургических отделений, коли-

чество неблагоприятных исходов остается высоким. При этом летальность больных составляет 2–12% [3, 4, 7, 10], а у 30–45% пациентов после перенесенного заболевания сохраняется стойкий неврологический дефицит [2, 5, 9, 10].

Цель исследования: изучение возможностей компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника на этапе отделения экстренной медицинской помощи городского стационара (НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе).

Материалы и методы исследования

В настоящее время лучевые методы обследования (КТ и МРТ) являются основной частью диагностического поиска у пациентов, поступающих в стационар с различной патологией позвоночника [1, 3, 5, 8, 11].

В статье представлены данные клинико-лучевого обследования 90 пациентов (54 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 36±15 лет с диагнозом направления скорой медицинской помощи «Сpondilit? Сpondilodiscit? Эпидурит?». На этапе приемного отделения пациентам выполнялось комплексное лучевое обследование: компьютерная и магнитно-резонансная томография. При этом основными задачами, поставленными перед службой лучевой диагностики, были: визуализация патологических изменений в позвоночнике с уточнением уровня поражения, уточнение характера поражения (костно-травматические изменения, дегенеративные изменения, гнойно-воспалительные изменения, неопластические изменения, изменения специфического генеза), распространенность и выраженность патологического процесса, определение последующей тактики лучевого обследования пациента.

КТ-исследования проводились на аппаратах «Aquilion 16» Toshiba и 32-срезовом СКТ «light speed» GE. Использовались стандартные протоколы сканирования (C-spine, Th-spine, L-spine) с реконструкцией по 1,0 мм. МРТ выполнялась на томографе «Signa HD, GE» (1,5 Т) с использованием спинальной катушки, в положении пациента на спине, по стандартной методике с получением импульсных последовательностей быстрого спин-эха в трех проекциях. Для контрастного усиления использовали полумолярный контрастный препарат Optimark 0,5 (г) 0,2 мл/кг. Часть протоколов дополнялась миелографией (Sag T2-myelo ssFSE).

При анализе результатов лучевого обследования пациентов мы опирались на следующие КТ-признаки гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника, включающие: деструкцию тел, дуг и отростков позвонков (очаговую, контактную, диффузную); наличие воспалительных изменений в перифокальных тканях (пре- и паравертебральные мягкие ткани, поясничные

и подвздошные мышцы, дорсальные мышцы спины); воспалительные изменения клетчатки эпидурального пространства; снижение высоты и плотности межпозвонкового диска; угловую деформацию позвоночника на уровне деструкции (обусловлена центральной клиновидной деформацией пораженного позвонка(ов)); латеродислокацию позвонка(ов), анте- и ретроспондилолистез; наличие сужения позвоночного канала с признаками компрессии спинного мозга и его оболочек.

МР-признаки гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника включали: повышение сигнала на T2-ВИ, Stir ИП и понижение сигнала на T1-ВИ от тел, дуг позвонков, межпозвонкового диска; снижение высоты тел позвонков с эрозированием смежных замыкательных пластин, расширение межпозвонкового пространства; отек и изменение сигнала от мягких тканей; жидкостное содержимое (полости) в мягких тканях.

Поражение шейного отдела позвоночника выявлено у 7 (7,8%) пациентов, грудного — у 18 (20,0%), пояснично-крестцового — у 58 (64,4%) больных. Поражение двух и более отделов позвоночника выявлено у 7 (7,8%) пациентов.

Среди гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника, выявленных на этапе оказания экстренной медицинской помощи и в последующем госпитализированных в стационар для оказания специализированной медицинской помощи, преобладали спондилодисциты — у 78 (86,0%) пациентов, вовлечение в патологический процесс эпидуральной клетчатки наблюдалось у 63 (70,0%) пациентов, пре- и паравертебральные абсцессы — у 39 (43,3%) человек. Спондилоартриты, изолированные дисциты встречались реже — у 7 (7,8%) и 4 (4,4%) пациентов соответственно.

Помимо результатов КТ- и МРТ-исследований, нами проанализированы клинико-лабораторные данные на момент поступления в отделение экстренной медицинской помощи. У всех пациентов отслеживались показатели СОЭ, лейкоцитоза и С-реактивного белка (СРБ).

При оценке неврологического статуса пациентов использовались шкалы:

- 1) для оценки уровня нарушения двигательной и чувствительной функции шкалы таблица нарушения зон чувствительной и двигательной иннервации, рекомендуемые для тестирования Американской ассоциацией спинальной травмы;
- 2) для оценки болевого синдрома — шкала боли VAS;
- 3) для оценки двигательных нарушений — шестиглавая шкала Эштона;
- 4) для оценки влияния боли на нарушение жизнедеятельности использовалась Анкета Роланда-Морриса (Roland-Morris Disability Questionnaire, RDQ).

По результатам клинико-лучевого обследования пациентов принималось решение о дальнейшей тактике ведения пациента.

Результаты и их обсуждение

При анализе полученных данных КТ- и МРТ-исследований мы использовали классификацию гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника, предложенную R.R. Calderone и D.A. Capen [5], основанную на анатомической локализации патологических процессов.

С учетом данной классификации по этиологии выявленные гнойно-воспалительные заболевания позвоночника распределились следующим образом:

- 1) специфические — 5 (5,5%) человек;
- 2) неспецифические — 85 (94,5%) человек;
- 3) асептические (случаи, когда рост микрофлоры в посевах отсутствовал) — один (1,0%) человек.

По пути возникновения:

- 1) экзогенные (посттравматические, огнестрельные, постоперационные, контактные) — 12 (13,0%) человек;
- 2) экзогенные (гематогенные) — 78 (87,0%) человек.

По вариантам поражения:

- 1) инфильтративные — 71 (79,0%) человек;
- 2) диффузные — 19 (21,0%) человек.

По распространенности процесса:

- 1) моновертебральные — 1 (1,0%) человек;
- 2) моносегментарные — 73 (81,0%) человека;
- 3) полисегментарные — 9 (10,0%) человек;
- 4) многоуровневые — 7 (8,0%) человек.

По локализации поражения:

- 1) передней колонны позвоночника (изолированное) — 1 (1,0%) человек;
- 2) средней колонны позвоночника (изолированное) — 1 (1,0%) человек;
- 3) задней колонны позвоночника (изолированное) — 3 (3,0%) человека;
- 4) поражение трех колонн — 85 (95,0%) человек.

По характеру осложнений:

- 1) инфекционные (с развитием передних и задних эпидуральных абсцессов, пре-, пара- и перивертебральных абсцессов, свищей, миелита, менингита и т.д.) — 81 (90%) человек;
- 2) ортопедические (деформация, механическая нестабильность; стеноз позвоночного канала) — 61 (68%) человек;
- 3) неврологические (моторные, чувствительные расстройства, нарушения функции тазовых органов и т.д.) — 16 (18%) человек.

По фазе активности:

- 1) острые — 80 (89,0%) человек;
- 2) подострые — 7 (8,0%) человек;

- 3) хронические (включая стадию обострения и ремиссии) — 3 (3,0%) человека.

Постпроцессинговая обработка данных, полученных при «первичных» КТ-исследованиях, позволила определить деструктивные изменения тел позвонков у 82 (91%) пациентов, дуг — у 37 (41%) и отростков — у 22 (24,5%); наличие воспалительных изменений в периофокальных тканях — у 71 (79%); воспалительные изменения клетчатки эпидурального пространства — у 41 (45,5%), изменение высоты и плотности межпозвонкового диска — у 83 (92%); угловую деформацию позвоночника на уровне деструкции — у 23 (25,5%); латеродислокацию позвонка(ов) — у 19 (21,1%), сужение позвоночного канала — у 34 (37%), признаки компрессии спинного мозга и его оболочек — у 12 (13,3%) больных. При анализе данных, полученных при проведении МРТ-исследований, деструктивные изменения (эрозирование) тел позвонков выявлены у 79 (87,7%) пациентов, дуг — у 37 (41%) и отростков — у 22 (24,5%); наличие воспалительных изменений в периофокальных тканях — у 90 (100%); воспалительные изменения клетчатки эпидурального пространства — у 63 (70%), изменение высоты и сигнала межпозвонкового диска — у 83 (92%); угловая деформация позвоночника на уровне деструкции — у 23 (25,5%); латеродислокация позвонка(ов) — у 19 (21,1%), сужение позвоночного канала — у 49 (51%), признаки компрессии спинного мозга и его оболочек — у 17 (18,8%) больных. Учитывая, что метод КТ позволяет детально характеризовать повреждения костных структур, а МРТ — мягкотканых, комплексное их применение на этапе отделения экстренной медицинской помощи позволило характеризовать произошедшие в рамках гнойно-воспалительного процесса изменения в полном объеме (рис. 1).

Анализ результатов лабораторных исследований крови пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями позвоночника на этапе отделения экстренной медицинской помощи показал, что средние показатели СОЭ (мм/л) составили 37,8 мм/ч (рис. 2), средние показатели лейкоцитоза — $14,5 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 3), средние показатели СРБ (мг/л) — 49,3 мг/л (рис. 4).

Неврологический дефицит выявлен у 26 (29,0%) пациентов. Из них у 10 (11,0%) больных неврологический дефицит сохранялся до момента выписки из стационара в реабилитационные центры.

Нами выделены основные и наиболее ранние клинические симптомы, ставшие причиной обращения пациентов в стационар: изолированный болевой синдром на уровне одного или нескольких позвоночно-двигательных сегментов — у 82 (92%) пациентов, проявления системного воспалительного ответа в виде субфебрильной лихорадки — у 58 (64,0%), неврологический дефицит в виде нарушения чувствительности

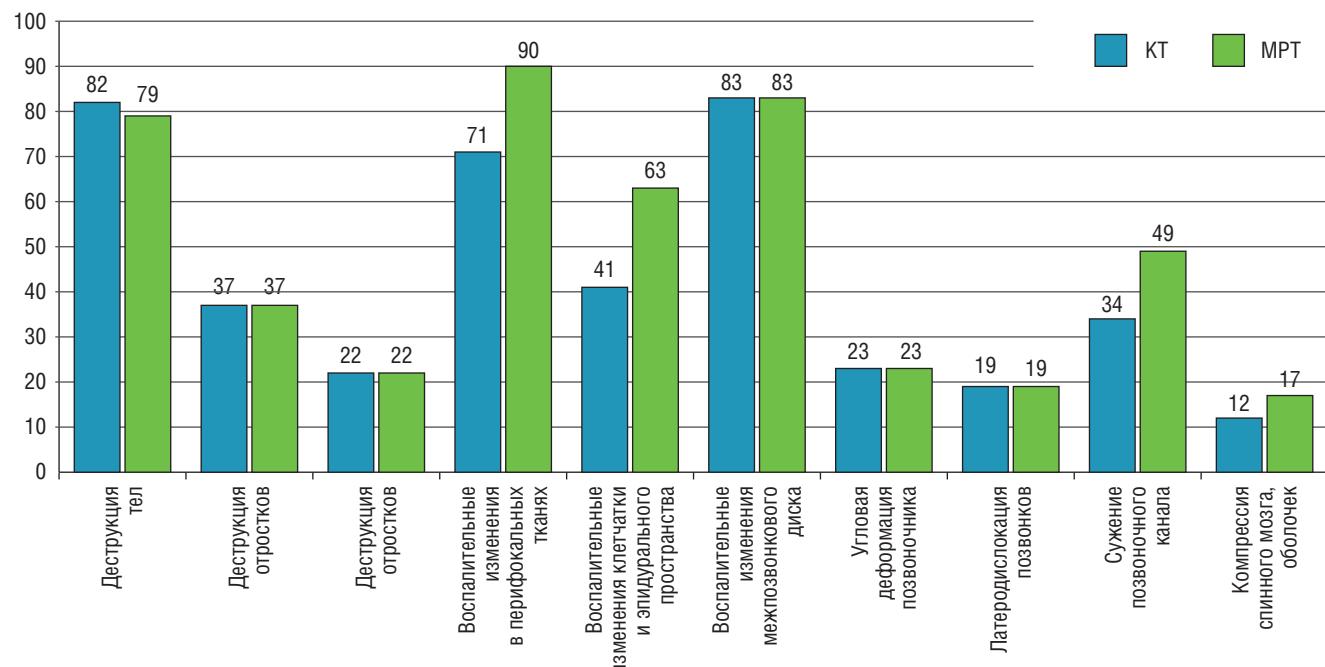


Рис. 1. Корреляция данных, полученных при проведении КТ- и МРТ-исследований у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями позвоночника ($n=90$)

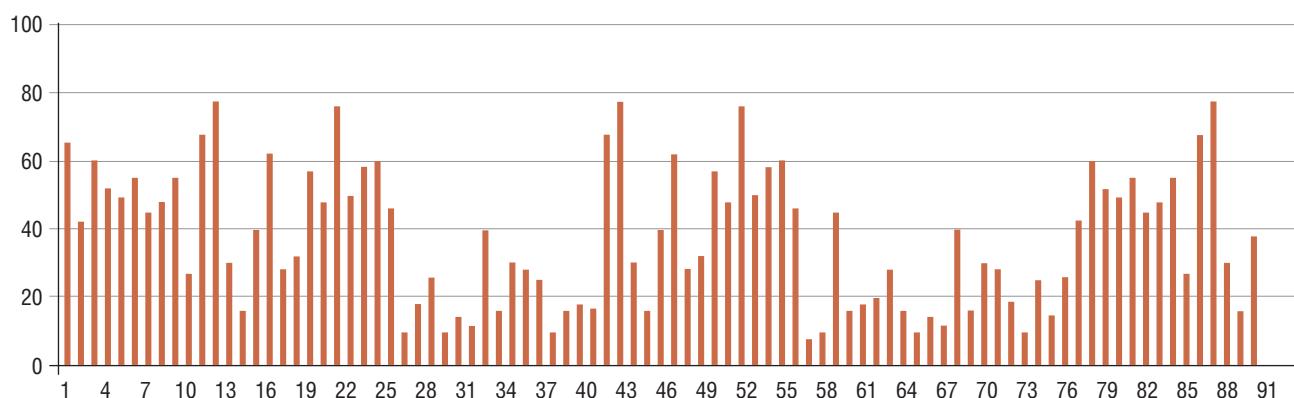


Рис. 2. Показатели СОЭ (мм/ч) у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями позвоночника ($n=90$)

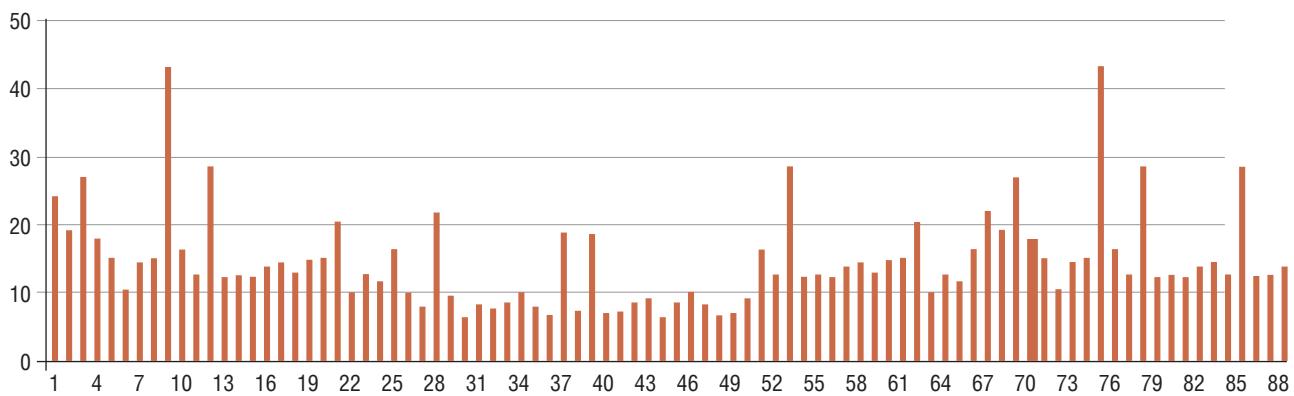


Рис. 3. Показатели лейкоцитоза ($\times 10^9/\text{л}$) у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями позвоночника ($n=90$)

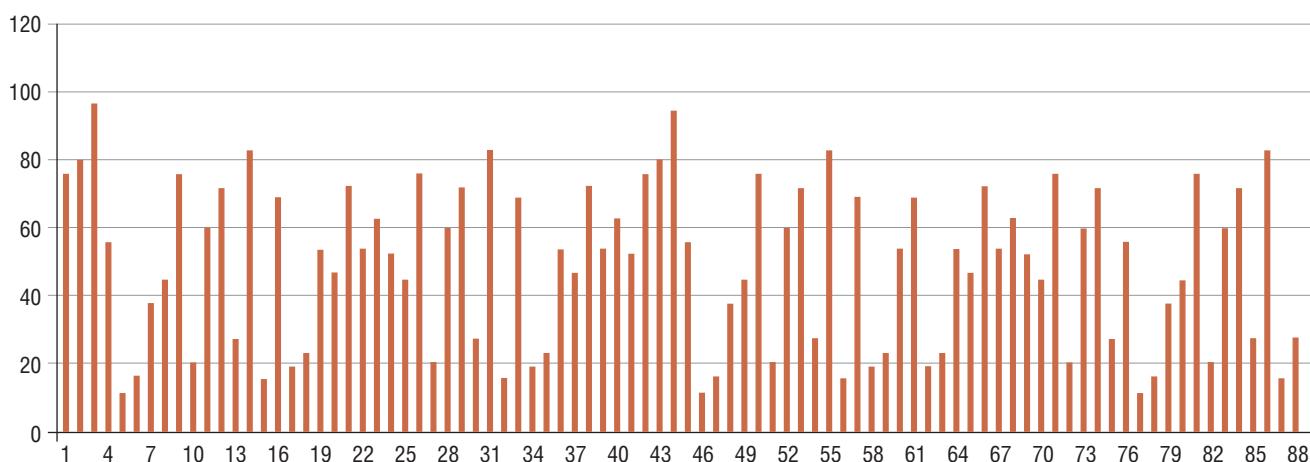


Рис. 4. Показатели СРБ (мг/л) у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями позвоночника (n=90)

и/или двигательные расстройства — у 26 (29%), неврологический дефицит в сочетании с нарушением функции тазовых органов — у 2 (2,0%) пациентов.

Анализ результатов, полученных при заполнении пациентом шкалы VAS, показал, что средние значения болевых ощущений составили 5,4 (рис. 5), а средняя степень выраженности влияния болевого синдрома на жизнедеятельность, оцениваемая по шкале RDQ, — 17,5 (рис. 6).

Анализ данных историй болезни пациентов показал, что временной промежуток от появления первых клинических симптомов заболевания до обращения в стационар за специализированной помощью составил от 24 до 58 сут. В последующем это явилось одной из основных причин возросшего риска развития осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах (сепсис, пневмонии, менингоэнцефаловен trikuilit и т.д.) и увеличения летальности. Реабилитационный период и восстановление обычной активности пациентов пролонгировалось более 6 мес.

На основании данных анамнеза пациентов нами определены возможные и наиболее частые причины,

приведшие к развитию гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника: переохлаждение, ОРЗ, перенесенная накануне пневмония — 14 (15,5%) пациентов, наличие удаленных очагов инфекции — 10 (11,0%) пациентов, травма позвоночника — 2 (2,0%) пациента, наличие иммунодефицита — 14 (15,5%) пациентов, оперативные вмешательства на позвоночнике и пара-вертебральных тканях — 12 (13,0%) пациентов.

При этом средняя продолжительность заболевания (от появления первых клинических симптомов до момента госпитализации) составила 50,6 дня. При госпитализации в стационар у 17 (18,8%) пациентов диагноз направившего учреждения был ошибочным, и, как следствие, пациенты получали только симптоматическую терапию, без адекватной патогенетической.

После госпитализации в профильное отделение всем больным проводилось активное консервативное лечение в объеме антибиотикотерапии, дезинтоксикационной терапии и/или оперативное лечение.

75 пациентам (83%) были выставлены показания к оперативному вмешательству, остальные 15 пациентов (17%) получали только консервативную терапию,

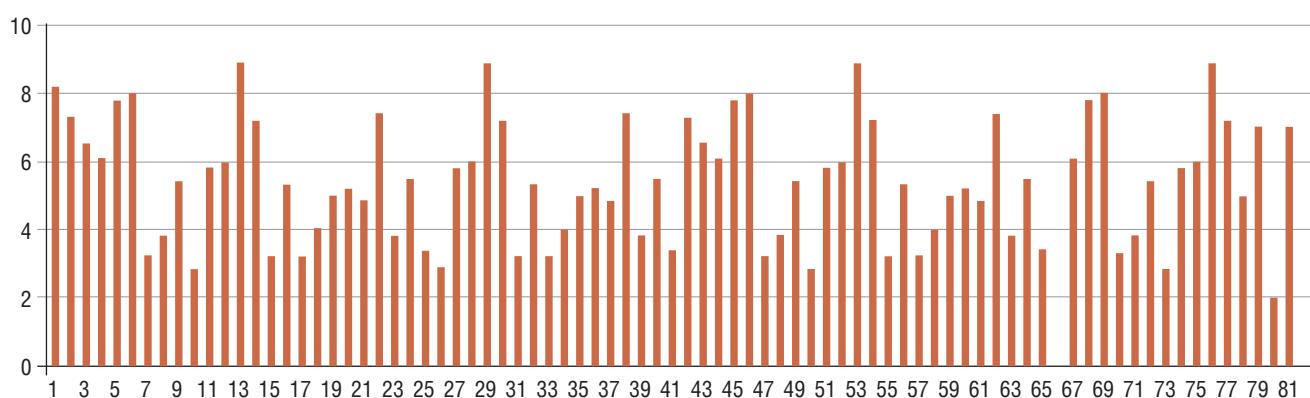


Рис. 5. Показатели выраженности болевого синдрома у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями позвоночника (n=82)

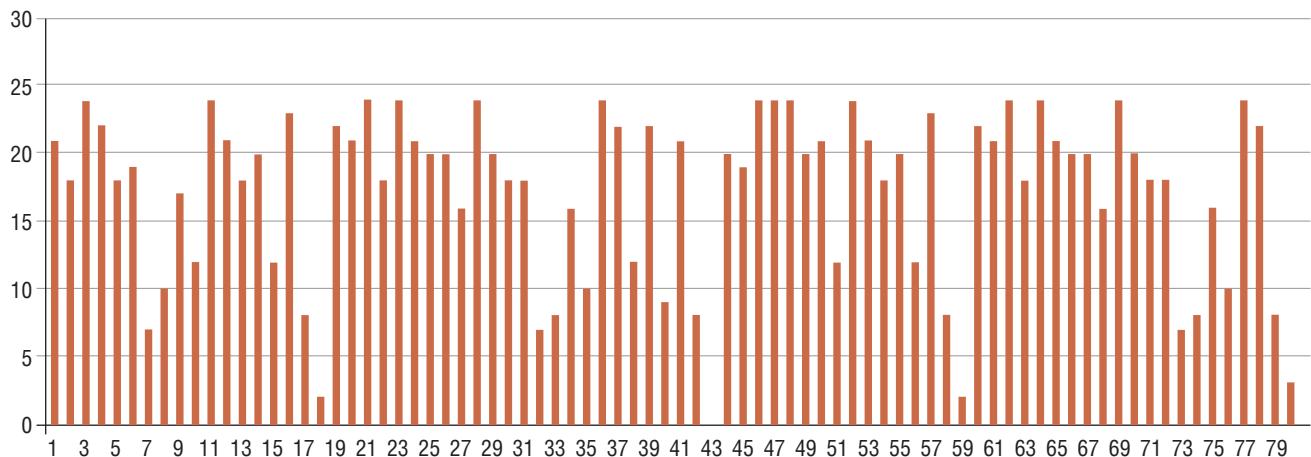


Рис. 6. Показатели влияния болевого синдрома на жизнедеятельность пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями позвоночника (n=82)

которая включала назначение двух антибиотиков широкого спектра действия. После верификации микрофлоры антибиотикотерапия корректировалась соответственно чувствительности возбудителя.

Оперативное лечение включало дренирование очага патологического процесса, ламинэктомию и/или гемиляминэктомию, флавэктомию и фасетэктомию, кюретаж межпозвонкового диска и некроэктомию с последующей установкой системы промывно-

го дренирования, установку транспедикулярной (либо крючко-стержневой) фиксации или установку транспедикулярной фиксации с последующей кейдж-реконструкцией дискового пространства, установку системы по типу VAC.

Оперативное вмешательство на этапе оказания экстренной медицинской помощи (в первые сутки госпитализации) выполнено 13 (17,3%) пациентам, в первые трое суток — 9 (12,0%), в течение первых

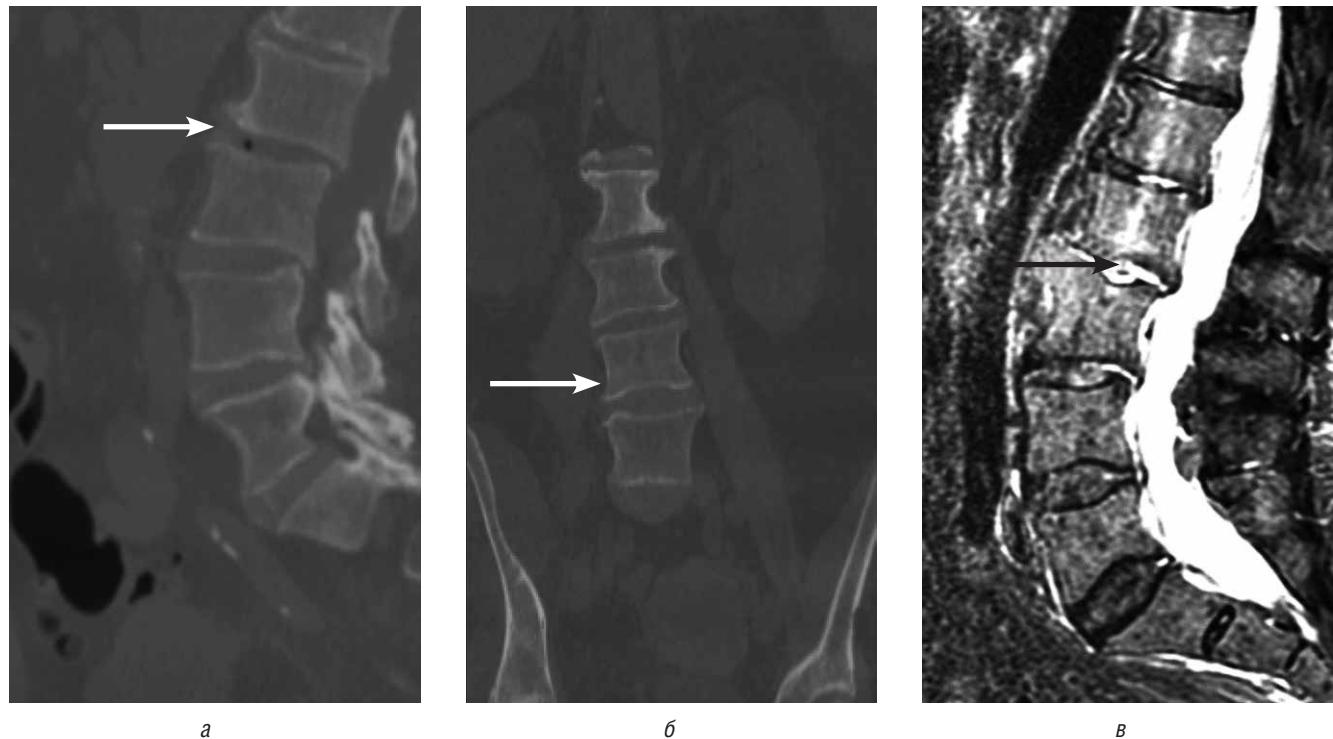


Рис. 7. Лучевые признаки в острейший период спондилодисцита: снижение высоты межпозвонкового диска (а, в); снижение плотности (изменение сигнала) от вовлеченного в воспалительный процесс диска (а, в); нечеткость контуров замыкательных пластинок сопредельных отделов тел позвонков (а, в); утолщение пре- и паравертебральных мягких тканей (б)

двух недель госпитализации — 53 (70,4%) больным. Повторное оперативное вмешательство в виде редренирования и повторной ревизии очага гноино-воспалительного процесса проведено 14 (18,6%) пациентам.

Положительная динамика определялась в виде регресса системных воспалительных явлений, улучшением клинических показателей, значительным улучшением неврологического статуса и регресса воспалительных изменений, ранее выявленных при выполнении КТ- и МРТ-исследований.

Летальный исход, обусловленный тяжестью течения гноино-воспалительного процесса с развитием генерализации процесса (сепсис), наблюдался у 6 (6,6%) пациентов.

*a*

На основании данных, полученных при КТ- и МРТ-исследованиях, нами были выделены «условные» периоды и основные лучевые признаки гноино-воспалительных изменений (спондилодисцита) в позвоночнике, соответствующие каждому из них.

Лучевые признаки спондилодисцита в остройшем периоде, визуализировавшиеся при КТ- и МРТ-исследованиях в сроки примерно от 1 до 4 нед, представлены на рис. 7.

На представленных рисунках видно, что в остройший период спондилодисцита отмечается наличие изменений только в межпозвонковом диске, без признаков деструкции смежных поверхностей тел позвонков.

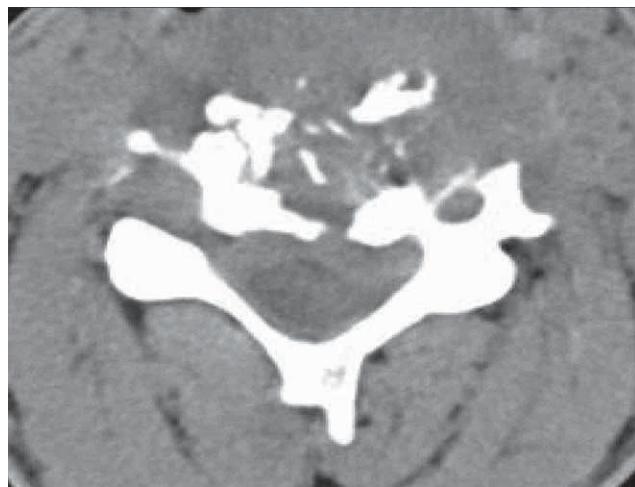
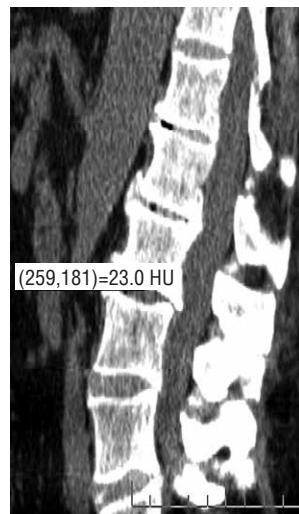
*b**в**г**д**е*

Рис. 8. Лучевые признаки спондилодисцита в остром периоде заболевания: снижение плотности (изменение сигнала) от вовлеченного в воспалительный процесс диска (*д, е*), деструкция передних или боковых, реже центральных субхондральных отделов тела в виде костных лакун (*а–г*), инфильтрация паравертебральных тканей и эпидуральной клетчатки (*б, д*), разрушение и секвестрация всей замыкательной пластиинки и субхондральных отделов соседних позвонков, таким образом деструкция имеет вид хаотичного скопления секвестров (*а–г*)

Лучевые признаки спондилодисцита в остром периоде, визуализировавшиеся при КТ- и МРТ-исследованиях в примерные сроки от 3 до 8 нед, представлены на рис. 8.

На представленных рисунках видно, что в остром периоде течения спондилодисцита изменения распространяются с межпозвонкового диска на смежные поверхности тел позвонков с формированием деструкции в передних и средних их отделах. Кроме того, появляются воспалительные изменения в прилежащих мягких тканях.

Лучевые признаки спондилодисцита в подостром периоде, визуализировавшиеся при КТ- и МРТ-исследованиях в примерные сроки от 8 нед до 6 мес, представлены на рис. 9.

На представленных рисунках видно, что деструктивные изменения на уровне смежных отделов по-

звонков сохраняются. Однако отмечается положительная динамика в виде уменьшения количества костных секвестров и регрессирование воспалительных изменений в мягких тканях. Отграничение зон деструкции от неизмененной костной ткани в виде формирования венчиков склероза еще не определяется.

Лучевые признаки в период «затихания» спондилодисцита, визуализировавшиеся при КТ- и МРТ-исследованиях через 6–8 мес после начала заболевания, представлены на рис. 10.

Через 6–8 мес от начала заболевания на фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии острота воспалительного процесса идет на убыль.

На представленных рисунках видно, что появляется ограничение зон деструкции участками склероза. Отмечается полный регресс воспалительных изменений в мягких тканях.



Рис. 9. Лучевые признаки спондилодисцита в подостром периоде заболевания: уменьшение количества секвестров (а); уменьшение инфильтрации перифокальных мягких тканей, положительная динамика дренирования абсцессов подвздошных и поясничных мышц (в, г); регресс воспалительных изменений в эпидуральном пространстве и периневрально (б)

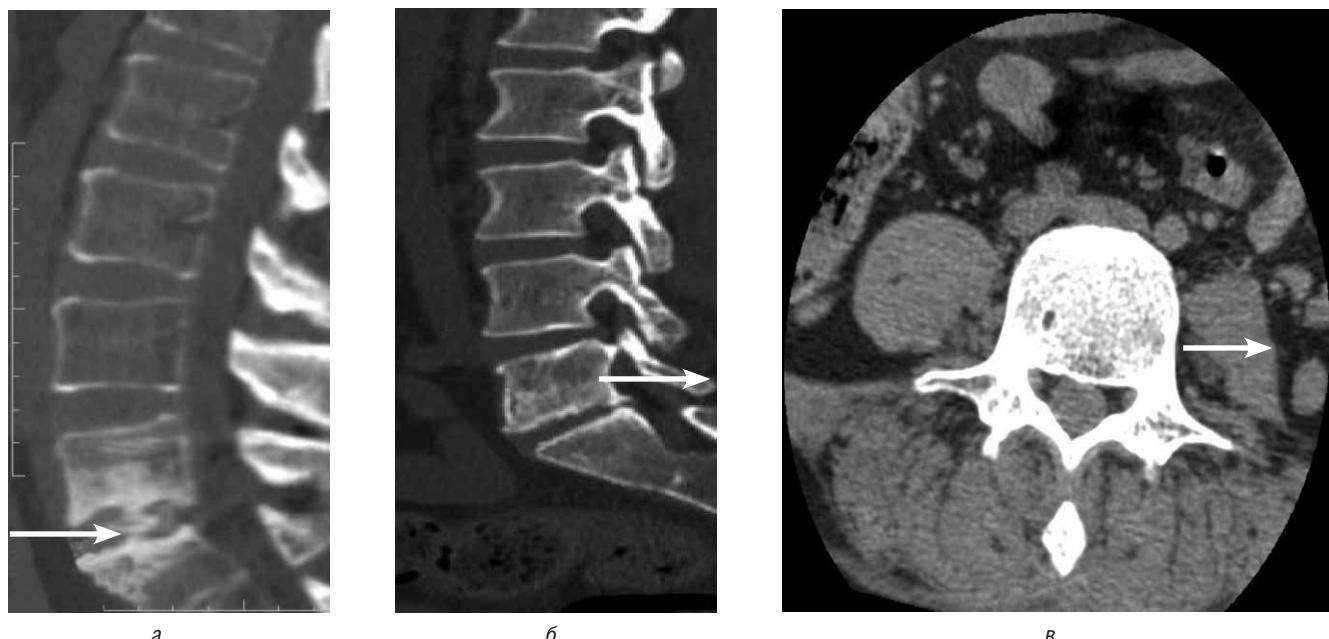


Рис. 10. Подострый период/период затихания спондилодисцита: ограничение воспалительного процесса в виде периферической зоны склероза, которая расширяется и впоследствии захватывает весь позвонок (а); подсвязочно, по краям разрушенных позвонков начинают формироваться «костные скобы» (б); уменьшение инфильтрации мягких тканей вплоть до полного исчезновения (в)

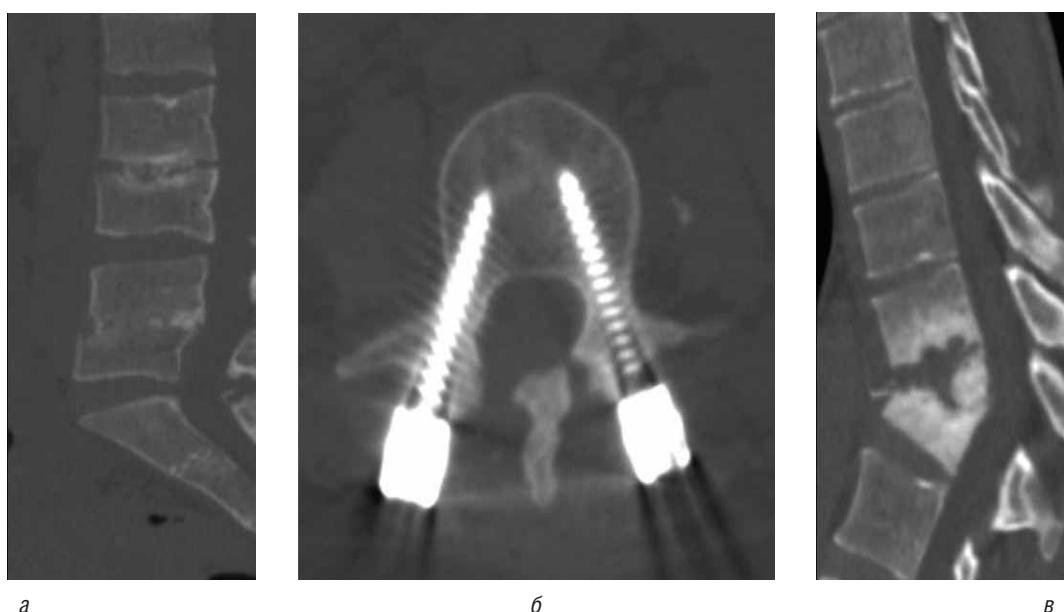


Рис. 11. Хронический период спондилодисцита: выраженное уплотнение позвонков при небольшой степени деструкции (а, в); часто формируются «костный блок» и/или мощные «костные скобы» (а); между телами сохраняется деструктивная полость с грануляциями (сохраняется возбудитель инфекции) (б, в)

Лучевые признаки спондилодисцита в хронический период, визуализировавшиеся при КТ- и МРТ-исследованиях спустя 1 год и более от начала заболевания, представлены на рис. 11.

На представленных рисунках видно, что переход патологического процесса в хроническую стадию характеризуется наличием свищей, длительно сохра-

няющейся инфильтрации паравертебральных мягких тканей (также сохраняется клиническая картина общей реакции организма на воспаление в виде субфебрилитета, повышенного СОЭ и т.д.).

Из представленных клинико-лучевых наблюдений видно, что для каждого из периодов (стадий) гнойно-воспалительного процесса в позвоночнике харак-

терны определенные лучевые признаки, основанные на степени выраженности деструктивных изменений костной ткани (или их отсутствие) и воспалительных изменений в прилежащих мягких тканях, характеризующих активность патологического процесса. Однако стоит отметить, что для определения периода (стадии) течения гнойно-воспалительного процесса в позвоночнике необходима корреляция выявленных лучевых признаков (данные КТ и МРТ) с клинико-лабораторными данными.

Выводы

Комплексное применение КТ и МРТ в условиях отделения экстренной медицинской помощи позволяет выявить и детально характеризовать патологические изменения позвоночника с точной визуализацией расположения, объема и распространенности патологического процесса, что способствует на этапе приемного отделения дифференцированно подойти к выбору адекватной тактики ведения пациентов с различной патологией позвоночника.

Список литературы

- Carragee E.J. Instrumentation of the infected and unstable spine: a review of 17 cases from the thoracic and lumbar spine with pyogenic infections. L.: Stroke, 1997. P. 145–158.
- Maiuri F., Laconetta G., Gallicchio B., Manto A. Spondylodiscitis clinical and magnetic resonance diagnosis // Spine. 1997. Vol. 22. P. 1741–1746.
- Tyrrell P.N.M., Cassar-Pullicino V.N., McCall I.W. Spinal infection // Eur. Radiology. 1999. Vol. 9, N 6. P. 1066–1077.
- Verner E.F., Musher D.M. Spinal epidural abscess // Med. urn North. Am. 1985. Vol. 69. P. 375–384.
- Calderone R.R., Larsen J.M. The clinical use of magnetic resonance imaging in pyogenic vertebral osteomyelitis. L.: Taschen, 1996. P. 52–61.
- Price A.C., Allen J.H., Eggers F.M. Intervertebral Disc-Space Infection. CT change // Radiology. 1983. N 149. P. 725–729.
- Тиходеев С.А. Хирургическое лечение гематогенного остеомиелита позвоночника: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1990. 41 с. Tikhodeev S.A. Khirurgicheskoe lechenie gematogenogo osteomielita pozvonochnika: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Leningrad, 1990. 41 s.
- Корочкин С.Б. Хирургическое лечение гнойного остеомиелита. СПб.: Элби, 2007. С. 110–118. Korochkin S.B. Khirurgicheskoe lechenie gnoinogo osteomielita. St. Petersburg: Elbi, 2007. S. 110–118.
- Digby J.M., Kersley J.B. Pyogenic non-tuberculous spinal infection: an analysis of thirty cases. Br: Taschen, 1979. 307 p.
- Hadjipavlou A.G., Mader J.T., Necessary A.J., Muffoletto J.T. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. N.Y.: Spine, 2000. P. 130–141.
- Smith G.W. Bacterial osteomyelitis: findings on plain radiography, CT, MR and scintigraphy. L.: Nelso, 2005. P. 28–34.
- Gouliouris T., Aliyu S.H., Brown N.M.J. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. L: Antimicrob Chemother, 2010. P. 124.
- Советова Н.А., Васильева Г.Ю., Соловьева Н.С. и др. Туберкулезный спондилит у взрослых (клинико-лучевые проявления) // Туберкулез и болезни легких. 2014. Т. 91, № 2. С. 10–14. Sovetova N.A., Vasil'eva G.Yu., Solov'eva N.S. i dr. Tuberkuleznyi spondilit u vzroslykh (kliniko-luchevye proyavleniya) // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014. T. 91, N 2. S. 10–14.
- Баулин И.А., Советова Н.А., Гаврилов П.В. и др. Туберкулезный спондилит. Принципы лучевой диагностики // Медицинский альянс. 2017. № 2. С. 22–34. Baulin I.A., Sovetova N.A., Gavrilov P.V i dr. Tuberkuleznyi spondilit. Printsipy luchevoi diagnostiki // Meditsinskii al'yans. 2017. N 2. S. 22–34.
- Баулин И.А., Гаврилов П.В., Советова Н.А., Мушкин А.Ю. Лучевой анализ формирования костного блока при использовании различных материалов для переднего спондилодеза у пациентов с инфекционным спондилитом // Хирургия позвоночника. 2015. Т. 12, № 1. С. 83–89. Baulin I.A., Gavrilov P.V., Sovetova N.A., Mushkin A.Yu. Luchevoi analiz formirovaniya kostnogo bloka pri ispol'zovanii razlichnykh materialov dlya perednego spondilodeza u patsientov s infektionnym spondilitom // Khirurgiya pozvonochnika. 2015. T. 12, N 1. S. 83–89.
- Molinari R. et al. Spondylodiscitis-clinical and magnetic resonance diagnosis. N.Y.: Joint, 1999. P. 25–28.

Поступила в редакцию 22.11.2017 г.

Сведения об авторах:

Афанасьева Ирина Сергеевна — врач-рентгенолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И.Джанелидзе; 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А; e-mail: afanaseva_is@mail.ru;

Савелло Виктор Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела лучевой диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И.Джанелидзе; 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А; e-mail: prof_savello@emergency.spb.ru;

Шумакова Татьяна Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделением МРТ Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И.Джанелидзе; 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А; e-mail: tshumakova@rambler.ru;

Беляков Юрий Владимирович — врач-нейрохирург Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И.Джанелидзе; 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А; e-mail: Yu.belyakov@yahoo.com.

УДК 616-03:08

Непосредственные результаты пневмонэктомий у больных с односторонней локализацией деструктивного туберкулеза легких. Результаты проспективного нерандомизированного исследования

**П.К. Яблонский^{1,2}, И.В. Васильев¹, Л.Д. Кирюхина¹, А.О. Аветисян¹,
О.С. Володич¹, П.В. Гаврилов¹, В.Ю. Журавлев¹, Г.Г. Кудряшов¹,
В.Ф. Ли¹, Т.А. Новицкая^{1,2}, И.Б. Савин¹, И.С. Серезвин¹, Е.Г. Соколович^{1,2},
О.П. Соколова¹, В.В. Сысоева¹, И.А. Табанакова¹**

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

Immediate results of pneumonectomies in patients with unilateral localization of destructive pulmonary tuberculosis. Results of the prospective, non-randomized study

**P. Yablonskiy^{1,2}, I. Vasilev¹, L. Kirjuhina¹, A. Avetisjan¹, O. Volodich¹,
P. Gavrilov¹, V. Zhuravlev¹, G. Kudrjashov¹, V. Li¹, T. Novickaja^{1,2}, I. Savin¹,
I. Serezvin¹, E. Sokolovich^{1,2}, O. Sokolova¹, V. Sysoeva¹, I. Tabanakova¹**

¹ St. Petersburg Research Institute for Phthisiopulmonology

² St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

В структуре операций, применяемых в лечении туберкулеза легких, пневмонэктомии занимают одну десятую часть [4]. Нами было проведено проспективное исследование, цель которого — повышение эффективности хирургического лечения больных туберкулезом легких в зависимости от клинических особенностей течения заболевания, характеристики функционального состояния внешнего дыхания, гемодинамики и коморбидного фона. Дизайн исследования: проспективное нерандомизированное одноцентровое. Сроки исследования: 2015–2016 гг.

Критерии включения: пациенты с установленным и верифицированным диагнозом туберкулеза легких, получавшие химиотерапию не менее 4 мес при отсутствии бактериовыделения и 6 мес при наличии бактериовыделения, в соответствии с данными лекарственной чувствительности, в возрасте старше 18 лет; объем предполагаемой операции — пневмонэктомия; согласие больного на включение и выполнение протокола исследования. Критерии исключения: заболевания, вызывающие ограничение подвижности грудной клетки; наличие полости деструкции в контралатеральном легком; отказ боль-

ного от контролируемого приема химиопрепаратов; противопоказания к хирургическому лечению в соответствии с клиническими рекомендациями. В соответствии с критериями включения в исследование включены 39 пациентов. Полный протокол обследования выполнен у 28 (71,8%) пациентов. У 11 (28,2%) пациентов в предоперационном обследовании не была выполнена сцинтиграфия. Интраоперационные осложнения: кровопотеря 3500 мл, возникшая при выделении легкого, травмирование *v. azygos* при выделении легкого из плевральных сращений. Частота интраоперационных осложнений — 5,13%. Послеоперационные осложнения: частота по классификации R. Korst (1998) — 20,5%, по классификации TM&M — 30,8%. При анализе влияния различных факторов на послеоперационный период только степень лекарственной устойчивости имела значимое воздействие. Полученные нашей группой результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности хирургического лечения и приемлемом уровне послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов перенесших пневмонэктомию по поводу туберкулеза легких с односторонней локализацией деструктивных изменений. У пациентов с односторонней локализацией туберкулеза по данным перфузионной сцинтиграфии не удалось выявить порогового значения относительного показателя накопления радиофармпрепарата в удалаемом легком, позволяющее прогнозировать развитие послеоперационных осложнений. Хроническая обструктивная болезнь легких в стадии компенсации не является фактором риска в развитии послеоперационных осложнений. Множественная и широкая лекарственная устойчивость являются достоверными факторами риска развития осложнений при выполнении пневмонэктомии больным туберкулезом легких с односторонней локализацией воспалительного процесса.

Ключевые слова: туберкулез легких, хирургия туберкулеза легких, пневмонэктомия, результаты лечения

Summary

In the structure of operations used in the treatment of lung tuberculosis, pneumonectomy are one-tenth. We

conducted a prospective study. The aim of the study was to increase the effectiveness of surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis depending on the clinical features of the case, the characteristics of the functional state of external respiration, hemodynamics, and the comorbid background. Design of the study: a prospective non-randomized single-centre study. Terms of research: 2015–2016 years. Inclusion criteria: patients with established and verified diagnosis of pulmonary tuberculosis who received at least 4 months of chemotherapy in the absence of bacterial excretion and 6 months in the presence of bacterial excretion, according to drug susceptibility data, over the age of 18 years. Surgery plain was pneumonectomy. Consent of the patient to the inclusion and implementation of the study protocol. Exclusion criteria: diseases that limit the mobility of the chest, the presence of a cavity of destruction in the contralateral lung, refusal of the patient from «cooperation», contraindications to surgical treatment in accordance with clinical recommendations. Material: according to inclusion criteria the study included 39 patients who underwent 39 pneumonectomies. A complete protocol of the survey was performed in 28 (71.8%). Intraoperative complications: associated with adhesiolysis blood loss consisted of 3500 ml, also *v. azygos* was damaged due to pleural fusion delivering. Intraoperative complications rate was 5,13%. Various factors in postoperative period were analyzed. Complications rate according to R. Korst classification (1998) was 20,5%, according to TM&M classification was 30,8%. Only the drug resistance did matter notably. The results testify to the high efficiency of the surgical treatment and the acceptable level of the early postoperative complications in the patients who underwent pneumonectomy for pulmonary tuberculosis with unilateral localization. Patients with unilateral localization of tuberculosis failed to detect a threshold value of capillary blood flow, which allows to predict the developing of the postoperative complications. Chronic obstructive pulmonary disease in the stage of compensation is not a risk factor for complications. Multiple and extremely drug resistance are significant risk factors for developing of complications.

Keywords: pulmonary tuberculosis; thoracic surgery; pneumonectomy, the results of operative treatment

Введение

Ассоциацией торакальных хирургов России разработаны и утверждены национальные клинические рекомендации по применению хирургического метода лечения у пациентов с туберкулезом легких [1].

Документальное обоснование показаний к оперативному лечению у данной категории пациентов получило и мировое сообщество [2]. Однако большинство публикаций, проанализированных при подготовке указанных документов, носят ретроспективный характер. Выводы единственного крупного метаанализа го-

ворят о недостаточности данных, свидетельствующих об эффективности хирургического лечения и его непосредственных результатах [3]. Это свидетельствует об актуальности проведения проспективных исследований, отвечающих критериям доказательной медицины. Ранее нами была опубликована статья, описывающая многолетний опыт клиники в хирургическом лечении туберкулеза легких, также имеющая ретроспективный характер. По нашим данным в структуре резекционных операций, применяемых в лечении туберкулеза легких, пневмонэктомии занимают одну десятую часть [4, 5]. С учетом ретроспективности доступных для анализа публикаций нами было проведено проспективное исследование.

Цель исследования: изучение эффективности хирургического лечения больных туберкулезом легких в зависимости от клинических особенностей течения заболевания, характеристики функционального состояния внешнего дыхания, гемодинамики и коморбидного фона.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: проспективное нерандомизированное одноцентровое.

Сроки исследования: с 2015 по 2016 г.

Критерии включения: больные с верифицированным диагнозом туберкулеза легких, с односторонней локализацией деструктивных изменений легочной паренхимы, получавшие химиотерапию не менее 4 мес при отсутствии бактериовыделения и 6 мес при наличии бактериовыделения с учетом данных о лекарственной чувствительности возбудителя, в возрасте старше 18 лет; объем предполагаемой операции — пневмонэктомия; согласие больного на включение и выполнение всех этапов протокола.

Критерии исключения: заболевания, вызывающие ограничение подвижности грудной клетки; наличие полости деструкции в противоположном легком; отказ больного от контролируемого приема химиопрепаратов; противопоказания к хирургическому лечению в соответствии с клиническими рекомендациями [1].

Объект исследования. В соответствии с критериями включения в исследование было включено 39 больных туберкулезом легких с односторонней локализацией деструктивных изменений легочной паренхимы.

Методы исследования. Протокол предоперационного обследования включал:

- 1) клинические методы: сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценка сопутствующей патологии по индексу коморбидности (Charlson M., 1987), оценка анестезиологического риска

по ASA, использование опросников: Modified British Medical Research Council Questionnaire (модифицированная шкала одышки MRC — mMRC), оценочный тест хронической обструктивной болезни легких (CAT), вопросник для диагностики хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);

- 2) гематологические исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, электролиты и газовый состав крови;
- 3) бактериологическое исследование мокроты больного: бактериоскопия, бактериологическое исследование чувствительности на Bactec, полимеразная цепная реакция с туберкулезным антигеном;
- 4) функциональные методы исследования: спирометрия, бодиплетизмография, импульсная осциллометрия, метод разведения инертных газов, изучение силы дыхательных мышц, оценка нейрогеспираторного драйва, исследование диффузионной способности легких (ДСЛ) по угарному газу методом одиночного вдоха при задержке дыхания, кардиопульмональное исследование, оценка толерантности к физической нагрузке, тест с 6-минутной ходьбой, ЭКГ, ЭхоКГ с углубленным изучением работы правых отделов сердца;
- 5) радиологические методы исследования: мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости на аппаратах AQUILION 32 и AQUILION PRIME (Toshiba, Япония) с оценкой следующих параметров: число фокусов/полостей, размеры фокусов/полостей, объем наиболее крупного фокуса/полости, суммарный объем фокусов/полостей, характер распада, объем зоны распада (деструкции) (мм^3), очаги отсева, поражение плевры, распространенность изменений, окружающая легочная ткань, тип эмфиземы, сцинтиграфия на оборудовании: гамма-камера MB-9100 («Гамма», Венгрия), сцинтиграф BrightView SPEC Philips Medical System с $^{99\text{-Tc}}$ -МАА (Голландия). Оценка сцинтиграмм проводилась по степени нарушения кровотока в легочных капиллярах, локализации и распространенности этих нарушений.

Протокол интраоперационного ведения

Аnestезиологическое обеспечение. Комбинированная общая анестезия (ингаляционная с наркотическими анальгетиками) по эндотрахеальной методике. Мониторинг прямого и неинвазивного артериального

давления, электрокардиограммы, пульсоксиметрии, газового состава крови, газов дыхательной смеси, центрального венозного давления.

Техника операций: все операции проводились одной бригадой хирургов через торакотомный доступ по стандартной методике. Способ выделения легкого определялся интраоперационно и осуществлялся в одном из трех вариантов: интраплевральный, экстраплевральный и экстрафасциальный. Способ обработки культи бронха: аппаратный с укрытием культи местными тканями.

Оценка в послеоперационном периоде. Оценка осложнений проводилась по двум классификациям: R. Korst (1998) и TM&M [6, 7]. Выполнялось патоморфологическое исследование резецированной легочной ткани с оценкой: формы туберкулеза легких, активности процесса (Ариэль Б.М., 1998), морфологического состояния окружающей легочной ткани, легочного кровотока, наличия пневмофиброза, наличия эмфиземы, признаков дисплазии соединительной ткани.

Статистическая обработка. Обработка полученных результатов проводилась при помощи статистических методик: для оценки влияния параметров на исход использовался регрессионный анализ, после которого были выявлены значимые факторы, вклад отдельного параметра на исход оценивался при помощи непараметрических критериев: Mann-Whitney U Test, Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. Для выполнения статистических расчетов использовалась программа: IBM SPSS Statistics, выпуск 21.0.0.

Материалы исследования. В соответствии с критериями включения в исследование включены 39 пациентов, которым выполнено 39 пневмонэктомий. Наблюдалось равное соотношение по среднему возрасту у мужчин и женщин, 20 (51%) и 19 (49%) соответственно. Средний возраст составил 38 ± 7 лет, без значимой разницы у мужчин и женщин, 39 ± 7 и 36 ± 7 лет соответственно.

Результаты исследования

Полный протокол исследования был выполнен у 28 (71,8%) пациентов. У 11 (28,2%) пациентов в предоперационном обследовании не была выполнена сцинтиграфия. Расчет значимости влияния уровня накопления радиофармпрепарата в удаляемом легком на течение послеоперационного периода проводился по 28 случаям.

Интраоперационные осложнения. При выполнении 39 пневмонэктомий было зарегистрировано два интраоперационных осложнения: кровопотеря объемом 3500 мл, возникшая при выделении легкого и травмирование *v.azygos* при мобилизации легкого из плевральных сращений. Таким образом, частота интраоперационных осложнений составила 5,13%. Выявить статистически значимые факторы, влияющие на развитие этих осложнений, не удалось.

Послеоперационные осложнения. Структура осложнений после пневмонэктомии по классификации R. Korst (1998) представлена в табл. 1.

Таблица 1

Структура послеоперационных осложнений по классификации R. Korst (1998)

Категория осложнений	Количество осложнений	
	абс. число	%
Не угрожающие жизни осложнения	6	15,4
Нарушения ритма сердца	1	2,6
Угрожающие жизни нехирургические осложнения	0	0
Угрожающие жизни хирургические осложнения	1	2,6
Итого	8	20,5

Таблица 2

Структура послеоперационных осложнений по классификации TM&M

Градация осложнений	Название осложнения	Количество осложнений	
		абс. число	%
1	Отек и гиперемия шва	2	5,1
2	Сердечная недостаточность, потребовавшая назначения сердечных гликозидов	8	20,5
3а	Гиперэкссудация	1	2,6
3б	Внутриплевральное кровотечение	1	2,6
Итого		12	30,8

Общая частота развития послеоперационных осложнений, учтенных по классификации R. Korst (1998), составила 20,5%.

Структура осложнений после пневмонэктомии по классификации TM&M представлена в табл. 2.

Общая частота развития послеоперационных осложнений, учтенных по классификации TM&M, составила 30,8%. Таких осложнений, как эмпиема плевры, несостоятельность культи бронха и бронхиальные свищи, в анализированной группе больных не было.

В связи с тем, что классификация TM&M более детально отражает отклонения от нормального течения

послеоперационного периода, дальнейший анализ мы проводили в соответствии с этой системой.

Влияние факторов риска на развитие осложнений после пневмонэктомий у больных туберкулезом легких с односторонней локализацией деструктивных изменений легочной паренхимы представлено в табл. 3.

Как видно из таблицы, индекс коморбидности существенного влияния на частоту послеоперационных осложнений после перенесенной пневмонэктомии не оказал. Также не выявлено связи между наличием у больных хронической обструктивной болезни и от-

Таблица 3

Частота послеоперационных осложнений в зависимости от различных факторов риска

Анализируемые факторы риска развития послеоперационных осложнений		Количество операций	Количество осложнений		p (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks)
			абс. число	%	
Индекс коморбидности в баллах	0	12	3	25,0	0,6042
	1	10	1	10,0	
	2	14	5	35,7	
	3	1	1	100,0	
	4	1	1	100,0	
	6	1	1	100,0	
Наличие ХОБЛ	Да	12	4	33,3	0,8671
	Нет	27	8	29,6	
Распространенность эмфиземы, %	0–4,9	18	5	27,8	0,6042
	5–9,9	7	4	57,1	
	10–14,9	3	0	0	
	15–19,9	6	2	33,3	
	20 и более	2	1	50,0	
Уровень накопления радиофармпрепарата в удаляемом легком, %	0–4,9	15	0	0	0,1471
	5–9,9	3	0	0	
	10–14,9	4	1	25,0	
	15–19,9	1	1	100,0	
	20 и более	6	2	33,3	
Негативизация мазка мокроты перед операцией	Достигнута	18	3	16,7	0,1914
	Не достигнута	21	9	42,9	
Спектр лекарственной устойчивости <i>M. tuberculosis</i>	ЛЧ	7	0	0	0,0400
	МЛУ	15	4	26,7	
	ШЛУ	17	8	47,1	
Вид пневмолиза	Инtrapлевральный	5	1	20	0,5704
	Экстраплевральный	25	7	28	
	Экстрафасциальный	9	4	44,4	
Степень активности специфического воспаления	2	2	0	0	0,4293
	3	14	3	21,4	
	4	17	7	41,2	
	5	6	2	33,3	

клонениями от нормального течения послеоперационного периода.

В качестве критерия выраженности проявления ХОБЛ был использован объективный критерий распространенности эмфиземы, количественная оценка которого осуществлена с помощью программного обеспечения «Lung Volume Analysis» (Toshiba, Япония) при анализе мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки. Влияния критерия распространности эмфиземы легких на частоту развития неблагоприятных исходов пневмонэктомий при односторонних туберкулезных деструкциях установлено не было.

Перфузионная сцинтиграфия выполнена у 28 (71,8%) из 39 пациентов. В результате статистического анализа не выявлено достоверной зависимости частоты развития осложнений от исходного уровня накопления радиофармпрепарата в удалемом легком. При этом отмечена тенденция увеличения количества послеоперационных осложнений у больных, перенесших пневмонэктомию при исходном уровне накопления радиофармпрепарата в удалемом легком, превышающим 10,0%. Отсутствие статистической достоверности влияния этого фактора риска послеоперационных осложнений возможно было связано с малой выборкой, что требует дальнейшего изучения.

Перед операцией у 21 (53,9%) больного в мокроте при бактериоскопии выявлены микобактерии туберкулеза. Мы сравнили частоту развития осложнений в зависимости от факта негативизации мазка мокроты. Как видно из таблицы, достоверных различий зависимости развития осложнений от наличия предоперационного бактериовыделения по данным микроскопии мазка мокроты выявлено не было.

При статистической обработке данных мы выявили достоверную зависимость частоты развития осложнений от степени лекарственной устойчивости, при этом количество осложнений было почти в два раза выше у больных с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*. Однако при определении связи между длительностью предоперационной химиотерапии достоверной корреляции с количеством развившихся послеоперационных осложнений выявлено не было.

Способ выполнения пневмолиза также не оказывает статистически достоверного влияния на развитие послеоперационных осложнений.

Полученные данные свидетельствуют, что развитие осложнений не зависит от степени активности специфического воспаления в легком. При интерпретации данного фактора следует учесть, что в исследуемой группе больные с ограниченной активностью специфического воспалительного процесса (2-я степень по Б.М. Ариэлю, 1998) составили всего 5,1%,

больных с 1-й степенью воспалительного процесса не было вовсе. Достоверных различий между подгруппами больных с 3–5-й степенями активности выявлено не было.

Обсуждение результатов

При анализе течения послеоперационного периода в зависимости от применяемой классификации осложнений их диапазон составил от 20,5 до 30,8%. При этом лишь в одном случае (2,6%) развилось состояние, потребовавшее выполнения повторной операции. Это позволяет сделать вывод об относительной безопасности выполнения пневмонэктомии у больных туберкулезом легких с односторонней локализацией деструктивных изменений легочной паренхимы. Полученные результаты соответствуют данным других авторов [8–10]. В нашем исследовании были получены различающиеся данные о частоте развития осложнений в зависимости от применяемой шкалы их оценки. Этот факт объясняется различными подходами при отнесении послеоперационных состояний к осложнениям, применяемым разными школами торакальных хирургов. В случае применения классификации R. Korst (1998) речь идет только о выявлении изначально определенных состояний, в то же время часть послеоперационных осложнений вышли за пределы предложенного перечня, что, безусловно, привело к занижению общего показателя послеоперационных осложнений. В этом отношении классификация ТМ&М представляется более информативной, так как согласно заложенным в нее принципам любое отклонение от нормального послеоперационного течения относится к осложнениям. При этом следует отметить, что отсутствие использования единых критериев оценки течения раннего послеоперационного периода у больных туберкулезом легких в разных публикациях приводит к сложностям при интерпретации их результатов.

Следует подчеркнуть отсутствие в нашей группе таких угрожающих жизни осложнений, как послеоперационная эмпиема плевры и бронхоплевральные свищи, что свидетельствует о высоком уровне хирургической техники и выгодно отличает результаты нашей команды от ряда других публикаций [11–13].

Нами не установлено зависимости между тяжестью индекса коморбидности и частотой постпневмонэктомических осложнений, что, по-видимому, свидетельствует о незначительной доле тяжелой сопутствующей патологии среди больных туберкулезом, которым показано оперативное лечение. В нашем исследовании она составила 5%. Также в нашей группе не было пациентов пожилого и старческого возраста, что безусловно оказало влияние на непосредственные результаты пневмонэктомий.

В проанализированной литературе мы не нашли данных о влиянии ХОБЛ на результаты пневмонэктомии у пациентов с туберкулезом легких. Результаты нашего исследования указывают на отсутствие влияния факта наличия ХОБЛ и степени распространенности эмфизематозных изменений в легких на риск развития послеоперационных осложнений. Причина связана с тем, что крайняя степень выраженности и пограничные проявления ХОБЛ более характерны для старшей возрастной группы, которая в нашем исследовании не была представлена. Это вполне соотносится с данными Всемирной организации здравоохранения о наиболее высоком показателе заболеваемости туберкулезом в возрасте 25–34 лет и значительном его снижении в возрасте 65 лет и старше, тогда как резкий рост заболеваемости ХОБЛ по данным Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких (GOLD) характерен для возраста старше 40 лет.

Отсутствие влияния относительного показателя накопления радиофармпрепарата в удаляемом легком по данным перфузионной сцинтиграфии на послеоперационный период у больных с односторонней локализацией процесса объясняется достаточным функциональным резервом оставшегося легкого, вне зависимости от сохранности капиллярного кровотока в удаляемом. При этом крайне важной является тщательная оценка этого резерва при планировании оперативного вмешательства.

В нашем исследовании не выявлено зависимости между продолжающимся бактериовыделением в предоперационном периоде, обнаруженным при бактериоскопии мазка мокроты, и риском развития послеоперационных осложнений, что также подтверждается данными литературы [14]. Однако, в отличие от данных южнокорейских ученых, приведенных в цитируемой статье, нами установлена прямая зависимость между расширением спектра лекарственной устойчивости и риском развития послеоперационных осложнений.

Список литературы

- Клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких // Национальные клинические рекомендации. Торакальная хирургия / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 68–79. Klinicheskie rekomendacii po primeneniyu hirurgicheskikh metodov v lechenii tuberkuleza legkih // Nacional'nye klinicheskie rekomendacii. Torakal'naya hirurgiya / pod red. P.K. Yablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. S. 68–79.
- World Health Organization. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB. Geneva, Switzerland: WHO, 2014.
- Marrone M.T., Venkataraman V., Goodman M. et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2013. Vol. 17 (1). P. 6–16.
- Яблонский П.К., Соколович Е.Г., Аветисян А.О., Васильев И.В. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) // Медицинский альянс. 2014. № 3. С. 4–10. Yablonskiy P.K., Sokolovich E.G., Avetisyan A.O., Vasil'ev I.V. Rol' torakal'noj hirurgii v lechenii tuberkuleza legkih (obzor literatury i sobstvennye nablyudenija) // Medicinskij al'yans. 2014. N 3. S. 4–10.

У 20,5% наших пациентов в послеоперационном периоде выявлена сердечная недостаточность, потребовавшая назначения сердечных гликозидов, что может косвенно свидетельствовать о кардиотоксическом эффекте некоторых противотуберкулезных препаратов, при этом нами не установлено корреляции между длительностью химиотерапии и частотой развития этого осложнения. В связи с этим мы предполагаем возможное взаимное отягощающее влияние назначения в предоперационном периоде противотуберкулезных химиопрепаратов резервной группы и гемодинамических изменений в малом круге кровообращения, связанных с редукцией легочного кровотока после пневмонэктомии. Решение вопроса о механизме развития и профилактики послеоперационной сердечной недостаточности возможно после проведения дополнительных исследований.

Заключение

Полученные нашей группой результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности хирургического лечения и приемлемом уровне послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших пневмонэктомию по поводу туберкулеза легких с односторонней локализацией деструктивных изменений. У пациентов с односторонней локализацией туберкулеза по данным перфузионной сцинтиграфии не удалось выявить пороговое значение относительного показателя накопления радиофармпрепарата в удаляемом легком, позволяющее прогнозировать развитие послеоперационных осложнений. Хроническая обструктивная болезнь легких в стадии компенсации не является фактором риска развития послеоперационных осложнений. Множественная и широкая лекарственная устойчивость является достоверным фактором риска развития осложнений при выполнении пневмонэктомии больным туберкулезом легких с односторонней локализацией воспалительного процесса.

5. Subotic D., Yablonskiy P., Sulis G. et al. Surgery and pleuropulmonary tuberculosis: a scientific literature review // Journal of thoracic disease. 2016. Vol. 8 (7). P. 474–485.
6. Korst R.J., Ginsberg R.J., Ailawadi M. et al. Lobectomy improves ventilatory function in selected patients with severe COPD // The Annals of thoracic surgery. 1998. Vol. 66 (3). P. 898–902.
7. Seely A.J.E., Ivanovic J., Thredar J. et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery // The Annals of thoracic surgery. 2010. Vol. 90 (3). P. 936–942.
8. Hong Z., Bai L.Q., Yan D.J. Management of short-term complications after pneumonectomy for pulmonary tuberculosis // Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases. 2011. Vol. 34 (8). P. 582–585.
9. Madansein R., Parida S., Padayatchi N. Surgical treatment of complications of pulmonary tuberculosis, including drug-resistant tuberculosis // International Journal of Infectious Diseases. 2015. Vol. 32. P. 61–67.
10. Kempker R.R., Vashakidze S., Dzidzikashvili N. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis // The Lancet infectious diseases. 2012. Vol. 12 (2). P. 157–166.
11. Dewan R.K. Surgery for pulmonary tuberculosis — a 15-year experience // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2010. Vol. 37 (2). P. 473–477.
12. Yaldiz S., Gursoy S., Ucvet A., Kaya S.O. Surgery offers high cure rates in multidrug-resistant tuberculosis // Annals of thoracic and cardiovascular surgery. 2011. Vol. 17 (2). P. 143–147.
13. Papiashvili M., Barmd I., Sasson L. et al. Pulmonary resection for multidrug-resistant tuberculosis: the Israeli experience (1998–2011) // The Israel Medical Association journal. 2012. Vol. 14 (12). P. 733–736.
14. Kang M.W., Kim H.K., Choi Y.S. et al. Surgical treatment for multi-drug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis // The Annals of thoracic surgery. 2010. Vol. 89 (5). P. 1597–1602.

Поступила в редакцию 02.10.2017 г.

Авторы выражают благодарность С.М. Гасанмагомедову, М.З. Доганадзе, Л.А. Михайлову за помощь в наборе материала.

Сведения об авторах:

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

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

Кирюхина Лариса Дмитриевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией функциональных методов исследования, заведующая отделением функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: kiruyhina_larisa@mail.ru;

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

Володич Ольга Святославовна — врач функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ovolodich@mail.ru;

Гаврилов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделом лучевой диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; доцент Научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: spbniifrentgen@mail.ru;

Журавлев Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, руководитель отдела лабораторных исследований Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: jouravlev-slava@mail.ru;

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

Ли Владимир Федорович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 2 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vladimirlee@list.ru;

Новицкая Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая патоморфологическим отделением Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: nta0666@rambler.ru;

Савин Игорь Борисович — доктор медицинских наук, руководитель радиоизотопной лаборатории Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: sava-doc2011@yandex.ru;

Серезвин Илья Сергеевич — врач-торакальный хирург Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: serezvin1992@gmail.com;

Соколович Евгений Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; профессор кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: eg.sokolovich@spbuuif.ru;

Соколова Ольга Павловна — кандидат медицинских наук, руководитель отдела контроля качества Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: op Sokolova@gmail.com;

Сысоева Вера Викторовна — врач-пульмонолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: vera_shevel@list.ru;

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

Первичная ринопластика при лечении детей с врожденными расщелинами верхней губы

Ю.В. Степанова, М.С. Цыплакова, А.С. Усольцева

Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург

Primary rhinoplasty in the treatment of children with congenital clefts of the upper lip

Yu. Stepanova, M. Cyplakova, A. Usol'ceva

The Turner scientific research Institute for children's orthopedics, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

Цель исследования: оценить преимущества применения первичной ринопластики при лечении детей с врожденными односторонними и двусторонними расщелинами губы. Коррекция деформации носа детям с врожденными расщелинами губы проводилась при первичной операции по усовершенствованной в клинике методике 328 детям в возрасте от 2 до 11 мес — 272 пациентам с односторонними и 56 пациентам с двусторонними расщелинами губы. При оценке непосредственных и отдаленных результатов лечения с использованием первичной ринопластики выявлено улучшение результатов лечения детей как в группе пациентов с односторонней, так и с двусторонней расщелиной губы. Применение методики первичной ринопластики не оказывает существенного влияния на рост хрящевых структур носа, что приводит к снижению количества повторных корректирующих операций. Проведение ранней радикальной ринопластики при первичной операции в сочетании с ортодонтическим лечением и постоянным динамическим наблюдением в условиях диспансерного центра позволяет значительно улучшить результаты лечения, создать условия для нормального роста тканей средней зоны лица.

Ключевые слова: врожденная расщелина верхней губы, ринопластика, врожденная деформация носа, хейлоринопластика, послеоперационная деформация носа

Summary

The objective of the study was to evaluate the benefits of using primary rhinoplasty in the treatment of children with congenital unilateral and bilateral lip clefts. Correction of the deformity of the nose for children with congenital cleft lip was performed in 328 children aged 2–11 months old (272 patients with unilateral and 56 patients with bilateral cleft lip) during the primary operation with the technique advanced at the clinic. When assessing immediate and long-term results of treatment with primary rhinoplasty, the results of treatment of children in both patients' groups with one-sided and bilateral lip clefts were improved. The use of the technique of primary rhinoplasty does not have a significant effect on the growth of cartilaginous structures of the nose, which leads to a decrease in the number of repeated corrective operations. Carrying out early radical rhinoplasty in the primary operation in combination with orthodontic treatment and constant dynamic follow-up in the conditions of the dispensary center allows to improve the results of treatment significantly, to create conditions for normal growth of tissues of the middle zone of the face.

Keywords: congenital cleft of upper lip, rhinoplasty, congenital deformity of nose, cheilorrhinoplasty, postoperative deformity of nose

Введение

Задачей настоящего исследования явилось улучшение эстетического и функционального результата оперативного вмешательства за счет выполнения первичной ринопластики детям в раннем возрасте для создания правильной формы носа.

Опыт проведения хейлоринопластики при лечении детей с врожденными расщелинами губы и нёба имеет многовековую историю. Насчитывается огромное число способов операции, которые постоянно совершенствуются. На современном уровне развития челюстно-лицевой хирургии хейлопластика в значительной степени расширилась и включает не только восстановление формы и функции верхней губы, а также устранение деформации носа, дисфункции мимических мышц, устранение деформации верхней челюсти по нижнему краю грушевидного отверстия и дефекта кости альвеолярного отростка. Хейлопластика из простого закрытия дефекта верхней губы превратилась в сложное оперативное вмешательство [1]. Однако большое количество послеоперационных деформаций, в том числе и деформаций носа, остаются нерешенной проблемой для хирургов и значительно снижают результат лечения.

Существует множество хирургических способов устранения врожденной деформации носа. Нередко исправление деформации носа проводится в несколько этапов. Единого мнения по поводу сроков и способов операции нет. Некоторые авторы придерживаются консервативного подхода к исправлению деформации носа. Они считают, что хирургическую коррекцию следует производить только после завершения роста верхней челюсти и тканей лица [2–7]. Другие сторонники консервативного подхода рекомендуют не исправлять форму носа при первичной операции, а произвести ринопластику к 6–7-летнему возрасту (после устранения расщелины губы и нёба) [8]. Однако изначально недоразвитые ткани наружного носа не смогут развиваться так, как ткани на здоровой стороне, и это приведет к усугублению деформации.

Многие хирурги стремились устраниć деформацию носа уже при первичной хейлопластике [9–13] с получением лучших функциональных и косметических результатов. Однако ввиду частоты рецидивов деформации носа, даже у детей, у которых при хейлоринопластике была достигнута идеальная форма носа, часто возникает необходимость вторичных корригирующих операций носа, и поэтому некоторые авторы считают нецелесообразным при пластике губы полное исправление деформации носа при помощи специальных разрезов и обширного вмешательства на хрящах [14]. Эти авторы считают, что достаточно широко мобилизовать основание крыла носа от пе-

редней поверхности верхней челюсти, произвести расслойку медиальных ножек крыльных хрящей и отделить хрящ перегородки носа, в отдельных случаях также отпрепарировать кожу от латеральной ножки крыльного хряща [14].

Хирургическая коррекция врожденной расщелины верхней губы и нёба несомненно является ведущим методом лечения этой патологии. Однако для улучшения результатов хирургического лечения необходимо в предоперационном периоде проводить раннее ортодонтическое лечение. Его роль в процессе лечения больных с расщелинами губы велика. О необходимости проведения его писали Л.И. Ильина-Маркосян, Ф.Я. Хорошилкина, Т.В. Шарова, И.С. Рубежова, И.В. Сидоренко и другие авторы. Раннее ортодонтическое лечение во многом предопределяет успех операции хейлоринопластики [15]. Оно исправляет форму верхнечелюстной дуги, что, в свою очередь, способствует развитию верхней челюсти, а также сокращает сроки ортодонтического лечения в старшем возрасте [16, 17].

Несмотря на тесную связь между качеством проведенного раннего ортодонтического лечения с исходом операции хейлоринопластики, зачастую ему уделяется недостаточное внимание. Предшествующее операции ортодонтическое лечение проводится в редких случаях. Это предопределяет в дальнейшем дополнительные реконструктивные операции, иногда многочисленные [18].

Материалы и методы исследования

За период с 2010 по 2017 г. в отделении челюстно-лицевой хирургии НИДОИ им. Г.И. Турнера проведено лечение 330 детей с врожденными расщелинами губы — 272 детей с односторонними расщелинами губы и 58 детей с двусторонними расщелинами губы. У всех детей отмечалась врожденная деформация носа различной степени (рис. 1). Первичная операция хейлоринопластики проводилась в возрасте от 2 до 11 мес. При лечении односторонней расщелины губы использовалась комбинированная методика Миро-Лимберг–Обуховой, а при лечении детей с двусторонней расщелиной губы предпочтение отдавалось методике Миро-Лимберг–Розе. Независимо от степени деформации носа, всем детям проводилась радикальная ринопластика. Она заключается в проведении циркулярного разреза по внутреннему краю носового хода, полной мобилизации крыльного хряща от кожи и слизистой оболочки, полной мобилизации латеральной ножки крыльного хряща. Необходимо устраниć ее прикрепление к латеральному краю грушевидного отверстия. Крыльный хрящ мобилизуется, перемещается в правильное положение и фиксируется погружным швом. При односторонних расщелинах

губы фиксация крыльного хряща погружными швами к здоровому хрящу противоположной стороны и к треугольному хрящу позволяет сформировать симметричный купол и кончик носа и удержать хрящ в правильном положении, что предупреждает развитие деформаций в послеоперационном периоде. Примеры этапов ринопластики и результат операции представлены на рис. 2–4.

В случае с двусторонней расщелиной верхней губы полностью выделенные крыльные хрящи сшиваются между собой в области кончика носа, тем самым устраняется уплощении кончика носа. Для устраниния патологической тяги мышц приносовой области проводилась коррекция прикрепления и переориентация пучков мышц в корректное положение. При двусторонних расщелинах губы свободное перемещение хрящей крыльев носа позволяет сузить кончик носа с приданием ему правильной формы, а также обеспечивает возможность закрепления крыльных хрящей

носа между собой с фиксацией к треугольным хрящам, что способствует удлинению перегородки носа и создает предпосылки для дальнейшего роста носа. Выкраивание опрокидывающихся с краев расщелины слизисто-надкостничных лоскутов после разрезов в преддверии рта по типу кочерги обеспечивает непрерывность верхнего отдела альвеолярного отростка, а также служит опорой для основания крыла носа и предотвращает его западение и формирование послеоперационных деформаций.

Для предупреждения развития деформаций носа в послеоперационном периоде через 10–12 дней после операции детям изготавливались индивидуальные вкладыши в нос, проводился массаж носа и верхней губы.

Оценку результатов лечения, степени деформации носа проводили в ранние сроки после операции (через 1 мес после операции) и в отдаленные сроки после операции (не ранее чем через 12 мес после операции).



Рис. 1. Врожденная деформация носа. До операции



Рис. 3. Этап ринопластики. Формирование носового хода



Рис. 2. Этап ринопластики. Выделение крыльного хряща



Рис. 4. Непосредственный результат операции

Результаты и их обсуждение

Мы проводили оценку эффективности применения первичной ринопластики по следующим критериям. Оценка проводилась визуально, также с использованием фотографий ребенка в фас, профиль и с запрокинутой головой. Отдельно оценивали группу детей с односторонними расщелинами верхней губы и с двусторонними расщелинами верхней губы. Оценка результатов лечения проводилась по 4-балльной шкале: отличный, хороший, удовлетворительный, плохой.

Анализируя результаты ринопластики, мы оценивали форму и симметричность кончика носа, форму крыла носа, длину и симметричность перегородки носа, ширину порогов носа, форму носового отверстия. Наличие или отсутствие функциональных нарушений (функции дыхания). К отличным результатам относили состояние тканей, когда деформация носа отсутствовала. К хорошим результатам относили состояние пациентов, у которых имелась деформация только одной из перечисленных структур при отсутствии функциональных нарушений. К удовлетворительным результатам относили состояние пациентов, у которых имелась деформация двух-трех структур с минимальными нарушениями функции дыхания. К плохим результатам относили состояние пациентов, у которых имелись анатомические нарушения трех и более структур с выраженными функциональными нарушениями.

Оценку непосредственных результатов лечения проводили только в группе детей, оперированных в нашей клинике. Отдаленные результаты лечения оценивались через 1,3 года и более после операции хейлоринопластики до начала проведения корри-

гирующих операций. Как видно из табл. 1, отличные непосредственные результаты лечения наблюдались в 90% детей с односторонней расщелиной верхней губы и в 77,5% детей с врожденной двусторонней расщелиной губы. Это свидетельствует, что предложенный способ коррекции деформации носа при первичной операции (первичная ринопластика) позволяет в полном объеме устраниить врожденную деформацию носа при любой форме расщелины верхней губы. В отдаленные после первичной операции сроки количество отличных результатов уменьшается в основном по причине несоблюдения в послеоперационном периоде рекомендаций по предупреждению грубого рубцевания, а также из-за тяжести врожденной деформации средней зоны лица.

Для сравнения при оценке отдаленных результатов лечения была выделена группа пациентов, оперированных в других клиниках по различным методикам. В этой группе пациентов оценить непосредственные результаты лечения не представлялось возможным, поскольку все они обратились в нашу клинику с различными деформациями губы и нёба уже в отдаленные сроки после первичной операции. О тяжести врожденной патологии приходилось судить только по данным анамнеза, а также (иногда) по ретроспективным фотографиям пациентов. Из всех обследованных пациентов, оперированных в других клиниках, никому не проводилась предоперационная подготовка — раннее ортодонтическое лечение. При проведении первичной операции хейлоринопластики врожденная деформация носа либо не устраивалась вовсе, либо проводились попытки исправить деформацию носа, проведя ее частичную коррекцию. В послеоперационном периоде формирующие вкладыши в носовые

Таблица 1

Результаты лечения детей с врожденными расщелинами губы

Группа	Непосредственные результаты				Отдаленные результаты			
	отл.	хор.	уд.	пл.	отл.	хор.	уд.	пл.
Дети с односторонними расщелинами губы (n=272)	245 (90%)	27 (10%)	—	—	198 (72,7%)	69 (25,3%)	5 (1,8%)	—
Дети с двусторонними расщелинами губы (n=58)	45 (77,5%)	13	—	—	29 (50%)	23 (39,6%)	5 (8,6%)	1 (1,7%)

Таблица 2

Непосредственные результаты через 1 мес после операции

Группа	Непосредственные результаты				Отдаленные результаты			
	отл.	хор.	уд.	пл.	отл.	хор.	уд.	пл.
Дети с односторонними расщелинами губы (n=100)	—	—	—	—	—	30 (30%)	55 (55%)	15 (15%)
Дети с двусторонними расщелинами губы (n=40)	—	—	—	—	—	5 (12,5%)	14 (35%)	21 (52,5%)

ходы не применялись, а также не было рекомендаций о проведении массажа.

В ближайшие сроки после операции (через 1 мес) — непосредственные результаты.

Как видно из табл. 2, отличные результаты лечения у детей, которые обратились в нашу клинику для коррекции послеоперационной деформации, отсутствовали. Как при односторонней, так и при двусторонней расщелине верхней губы количество плохих результатов лечения превышало количество плохих результатов лечения пациентов, оперированных в нашей клинике, в десятки раз. У детей наблюдалась разнообразные деформации носа: асимметрия и уплощение кончика носа, расширение порогов носовых ходов, косое положение перегородки носа, расширение порогов носовых ходов. Как правило, анатомические нарушения сопровождались выраженными функциональными нарушениями.

Анализ непосредственных и удаленных результатов позволил сформулировать основные причины возникновения деформаций носа у детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба в послеоперационном периоде.

Проведение раннего ортодонтического лечения позволяет исправить положение альвеолярных отростков верхней челюсти, уменьшить щель между ними, восстановив правильную форму альвеолярной дуги. Так как степень деформации носа напрямую связана со степенью деформации верхней челюсти, то исправление деформации верхней челюсти в процессе раннего ортодонтического лечения уменьшает степень врожденной деформации носа. Это создает благоприятные условия для исправления врожденной дефор-

мации носа во время проведения операции хейлоринопериостеопластики. Однако при отсутствии раннего ортодонтического лечения в предоперационном периоде, наличии широкой щели между альвеолярными отростками исправление деформации носа при первичной операции является задачей невыполнимой. Незаконченное раннее ортодонтическое лечение становится причиной возникновения типичных деформаций носа и верхней губы в виде уплощения кончика носа и крыла носа с западением основания крыла носа. Широкая щель между альвеолярными отростками — отсутствие опоры для основания крыла носа.

Хотелось бы остановиться на преимуществах описанного нами способа ринопластики (Патент на изобретение № 2440042). Проведение разрезов по краю носового хода, отступая на 1–2 мм от кожи, что позволяет получить косметический доступ к патологически прикрепленным и деформированным крыльевым хрящам и выделить их полностью, не рассекая. Последующее выделение хрящей от кожи, слизистой оболочки, от наружного края грушевидного отверстия позволяет освободить их от патологической тяги мышц приносовой области и делает возможным перемещение крыльевых хрящей в правильное положение и закрепление их в корректном положении. Все это значительно улучшает как эстетический, так и функциональный результат лечения. Наблюдение за оперированными детьми по методике нашей клиники показало, что проведение радикальной ринопластики при первичной операции хейлоринопластики не оказывает негативного влияния на рост крыльевых хрящей и не приводит к развитию послеоперационных деформаций, требующих впоследствии хирургической коррекции (рис. 5–8).



Рис. 5. Пациентка С., 2 мес. Диагноз: врожденная полная расщелина верхней губы и нёба. Деформация носа 4 ст.



Рис. 6. Пациентка С., 6 лет. Хейлоринопластика в 3 мес. Хороший результат лечения. Деформация носа 1 ст.



Рис. 7. Пациентка Г., 1 мес. Диагноз: врожденная полная двусторонняя расщелина верхней губы и нёба. Деформация носа 4 ст.



Рис. 8. Пациентка Г., 6 лет. Хейлоринопластика в 3 мес. Отличный результат лечения. Деформация носа отсутствует

Огромную роль для получения оптимального результата и закрепления успеха, полученного при первичном хирургическом вмешательстве, играют также массаж, миогимнастика губы и носа, использование индивидуальных вкладышей в носовые ходы. Эти мероприятия не только предупреждают развитие рубцовых деформаций, но и способствуют росту и развитию недоразвитых при рождении тканей. В послеоперационном периоде массаж начинается через 3–4 нед после операции. Кроме упражнений по формированию носа и массажа губы, в носовой ход вводятся индивидуальные сначала плотные тугие ватные тамpons, которые ребенок носит практически постоянно, а затем, через 1–2 мес, их заменяют пластмассовыми трубками. Индивидуальные трубки, соединенные между собой, изготавливают ортодонт. Носить индивидуальные вкладыши желательно не менее 6 мес после операции, увеличивая их по мере роста ребенка. Это необходимо для стабилизации достигнутого во время операции правильного положения хрящей носа и для предотвращения грубого рубцевания и развития атрезии носового хода.

На современном этапе развития челюстно-лицевой хирургии не вызывает сомнения тот факт, что диспансеризация детей с расщелинами верхней губы и нёба

с обеспечением медико-социальной и педагогической реабилитации должна осуществляться в условиях диспансерного центра. В задачи центров входит выявление больных, носителей этой врожденной патологии, поэтапное консультирование, оказание необходимой хирургической, ортодонтической, логопедической, психологической помощи, диспансеризация детей и подростков от 0 до 18 лет. Только комплексный подход с участием высококвалифицированных специалистов позволит обеспечить раннюю медико-социальную реабилитацию таких больных [19].

Заключение

Анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения детей с врожденными расщелинами губы позволяет сделать вывод, что проведение ранней радикальной ринопластики при первичной операции в сочетании с ортодонтическим лечением и постоянным динамическим наблюдением в условиях диспансерного центра позволяет значительно улучшить результаты лечения, создать условия для нормального роста лица и снизить до минимума количество повторных корректирующих операций.

Список литературы

- Новоселов Р.Д., Канасами Ж.А., Савчук Е.В. Эстетическая и функциональная ценность отдельных приемов односторонних

расщелинах верхней губы и нёба // Современные методы диагностики и лечения основных стоматологических заболеваний. М., 1985. С. 16–18. Novoselov R.D., Kanasami Zh.A., Savchuk E.V. Ehsteticheskaya i funkcion'naya cennost' otdel'nyh priemov odnomomentnoj korrektsii hryashchej nosa

- pri odnosteronnih rasshchelinah verhnej guby i nyoba // Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya osnovnyh stomatologicheskikh zabolevanij. Moscow, 1985. S. 16–18.
2. Бердюк И.В. Метод коррекции носа при врожденной щели верхней губы путем применения нижней носовой раковины // Врачеб. дело. 1960. № 1. С. 85. *Berdyuk I.V. Metod korrekciy nosa pri vrozhdennoj shcheli verhnej guby putem primeneniya nizhnjej nosovoj rakoviny // Vracheb. delo. 1960. N 1. S. 85.*
 3. Josephson G.D., Levine J., Cutting C.B. Septoplasty for obstructive sleep apnea in infants after cleft lip repair. // Cleft Palate Craniofac. J. 1996. Vol. 33, N 6. P. 473–476.
 4. Kane A.A., Pilgram T.K., Moshiri M., Marsh J.L. Long-term outcome of cleft lip nasal reconstruction in childhood. // Plast. Reconstr. Surg. 2000. Vol. 105, N 5. P. 1600–1608.
 5. Salyer K.E. Early and late treatment of unilateral cleft nasal deformity // Cleft Palate Craniofac. J. 1992. Vol. 29, N 6. P. 556–565.
 6. Spira M., Hardy S. B., Cerow F. Correction of nasal deformities accompanying unilateral cleft lip // Cleft Palate J. 1970. Vol. 7. P. 112–123.
 7. Trenite G.J., Paping R.H., Trenning A.H. Rhinoplasty in the cleft lip patient // Cleft Palate Craniofac. J. 1997. Vol. 34, N 1. P. 63–68.
 8. Мадорски С. История ринопластики расщелины губы // Лицом к лицу — мост в новое тысячелетие: тез. докл. юбилейной конференции. Екатеринбург, 2001. С. 58–59. *Madorski S. Istoriya rinoplastiki rasshcheliny guby // Licom k licu — most v novoe tysyacheletie: tez. dokl. yubilejnoj konferencii. Ekaterinburg, 2001. S. 58–59.*
 9. Новоселов Р.Д. Механизм деформации носа при врожденных расщелинах лица и его клиническое значение (клинико-морфологическое исследование): дис. ... д-ра мед. наук. Калинин, 1972. *Novoselov R.D. Mekhanizm deformacii nosa pri vrozhdennyh rasshchelinah lica i ego klinicheskoe znachenie (kliniko-morfologicheskoe issledovanie): dis. ... d-ra med. nauk. Kalinin, 1972.*
 10. Агеева Л.В. Первичная хейлоринопериостеопластика детей с врожденной расщелиной губы и нёба: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. 18 с. *Ageeva L.V. Pervichnaya heiliorinopériosteoplastika detej s vrozhdennoj rasshchelinoj guby i nyoba: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1998. 18 s.*
 11. Skoog T. Skoog's Method of repair of Unilateral and Bilateral cleft Lip // Grabb W.C., Rosenstein S.W., Broch K.R. Cleft Lip Palate. Boston, 1971. P. 288–304.
 12. McComb H. Primary Correction of Unilateral Cleft Lip Nasal Deformity; A 10 Year Review // Plast. Reconstr. Surg., 1985. P. 75–76.
 13. Salyer K.E. Primary correction of the unilateral cleft lip nose: A 15-year experience // Plast. and Reconstr. Surg. 1986. Vol. 77, N 4. P. 558–568.
 14. Леонов А.Г., Калякина И.А., Ткаченко А.Е., Киселева Т.В. Основные принципы раннего хирургического лечения детей с врожденными расщелинами лица и нёба // Современные технологии лечения и реабилитации детей с врожденными, наследственными заболеваниями челюстно-лицевой области и сопутствующей патологией: тез. докл. Екатеринбург: Изд-во НПРЦ «Бонум», 1999. С. 35–37. *Leonov A.G., Karyakina I.A., Tkachenko A.E., Kiseleva T.V. Osnovnye principy rannego hirurgicheskogo lecheniya detej s vrozhdennymi rasshchelinami lica i nyoba // Sovremennye tekhnologii lecheniya i reabilitaci s vrozhdennymi, nasledstvennymi zabolevaniyami chelyustno-licevoj oblasti i soputstvuyushchej patologiej: tez. dokl. Ekaterinburg: Izd-vo NPRC «Bonum», 1999. S. 35–37.*
 15. Цыплакова М.С. Комплексный подход к лечению расщелины верхней губы и нёба // Ученые записки. 2000. Т. 7, № 2. С. 80–85. *Cyplakova M.S. Kompleksnyj podhod k lecheniyu rasshcheliny verhnej guby i nyoba // Uchenye zapiski. 2000. T. 7, N 2. S. 80–85.*
 16. Довбыш М.А., Керод Э.С., Трушко М.Б. Роль раннего ортодонтического лечения в комплексном лечении детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба // Клиническая имплантология и стоматология. 1998. № 4 (7). С. 89–91. *Dovbysh M.A., Kerod Eh.S., Trushko M.B. Rol' rannego ortodonticheskogo lecheniya v kompleksnom lechenii detej s vrozhdennoj rasshchelinoj verhnej guby i nyoba // Klinicheskaya implantologiya i stomatologiya. 1998. N 4 (7). S. 89–91.*
 17. Долгополова Г.В. Анатомо-функциональные предпосылки формирования врачебной практики раннего ортопедического и хирургического лечения детей с врожденной односторонней расщелиной верхней губы и нёба. М.: МГМСУ, 2002. С. 88–91. *Dolgopolova G.V. Anatomo-funkcional'nye predposylki formirovaniya vrachebnoj praktiki rannego ortopedicheskogo i hirurgicheskogo lecheniya detej s vrozhdennoj odnostoronnej rasshchelinoj verhnej guby i nyoba. Moscow: MGMSU, 2002. S. 88–91.*
 18. Дьякова С.В. Хирургические аспекты в комплексном лечении детей с врожденными и наследственными заболеваниями челюстно-лицевой области // Современные технологии лечения и реабилитации детей с врожденными, наследственными заболеваниями челюстно-лицевой области и сопутствующей патологией: тез. докл. Екатеринбург: Изд-во НПРЦ «Бонум», 1999. С. 31–33. *D'yakova S.V. Hirurgicheskie aspekty v kompleksnom lechenii detej s vrozhdennymi i nasledstvennymi zabolevaniyami chelyustno-licevoj oblasti // Sovremennye tekhnologii lecheniya i reabilitaci s vrozhdennymi, nasledstvennymi zabolevaniyami chelyustno-licevoj oblasti i soputstvuyushchej patologiej: tez. dokl. Ekaterinburg: Izd-vo NPRC «Bonum», 1999. S. 31–33.*
 19. Цыплакова М.С. Основные этапы комплексного подхода к лечению расщелины верхней губы и нёба // Клиническая имплантология и стоматология. 2000. № 1–2 (11–12). С. 58–62. *Cyplakova M.S. Osnovnye ehtapy kompleksnogo podhoda k lecheniyu rasshcheliny verhnej guby i nyoba // Klinicheskaya implantologiya i stomatologiya. 2000. N 1–2 (11–12). S. 58–62.*

Поступила в редакцию 23.10.2017 г.

Сведения об авторах:

Степанова Юлия Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая челюстно-лицевым отделением № 8 Научно-исследовательского детского ортопедического института им. Г.И. Турнера; 196603, Санкт-Петербург, г. Пушкин, Парковая ул., д. 64-68;

Цыплакова Маргарита Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник челюстно-лицевого отделения № 8 Научно-исследовательского детского ортопедического института им. Г.И. Турнера; 196603, Санкт-Петербург, г. Пушкин, Парковая ул., д. 64-68;

Усольцева Анна Сергеевна — врач челюстно-лицевого отделения № 8 Научно-исследовательского детского ортопедического института им. Г.И. Турнера; 196603, Санкт-Петербург, г. Пушкин, Парковая ул., д. 64-68.

УДК 613.2

О нормах потребления основных пищевых веществ

И.Е. Григорьев, О.А. Суховская

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

About norms of consumption of the main feedstuffs

I. Grigor'ev, O. Suhovskaya

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© И.Е. Григорьев, О.А. Суховская, 2017 г.

Резюме

В кратком сообщении приводятся сведения о нормах потребления овощей, фруктов, соли, жиров и микроэлементов. Материалы подготовлены на основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения, методических рекомендаций ГНИ центра профилактической медицины и НИИ питания РАМН.

Ключевые слова: здоровое питание, нормы потребления

Summary

In a brief report, the norms of consumption of vegetables, fruits, salt, fats and trace elements are given. The materials were prepared on the basis of the recommendations of the World Health Organization, the methodological recommendations of the State Research Center for Preventive Medicine and the Institute of Nutrition of the Russian Academy of Sciences.

Keywords: healthy eating, consumption norms

В настоящее время в мире все большее внимание уделяется здоровому образу жизни (ЗОЖ). К числу факторов, увеличивающих риск развития различных заболеваний, относится и неполноценное питание. Нездоровый рацион наравне с недостаточной физической активностью входит в число основных причин развития сердечно-сосудистых, некоторых онкологических заболеваний, диабета 2-го типа, способствует увеличению рисков развития туберкулеза и СПИДа. В информационном бюллетене ВОЗ «Неполноценное питание» (2017) приводятся следующие данные [1]:

- от избыточного веса или ожирения страдает 1,9 млрд взрослых, при этом у 462 млн человек наблюдается пониженная масса тела;
- 52 млн детей в возрасте до 5 лет страдают от истощения, причем 17 млн — от тяжелой формы истощения; у 155 млн наблюдается задержка развития, от избыточного веса или ожирения страдает 41 млн человек;
- примерно 45% случаев смерти детей в возрасте до 5 лет связаны с недостаточным питанием.

Конечно, для профилактики заболеваний и повышения эффективности лечения необходим комплексный подход, включающий не только соблюдение правил здорового питания, но и достаточную физическую активность, отказ от потребления табака и наркотиков, умение преодолевать стресс, позитивный жизненный настрой и др. Реализация даже части этих компонентов ЗОЖ приводит к поразительным результатам. Примером эффективности такого подхода может служить проект «Северная Карелия», который был реализован в Финляндии [2]. Ранее выполненный анализ смертности в различных регионах Финляндии показал, что наихудшие показатели смертности населения наблюдались в районе Северная Карелия, именно поэтому этот район и был выбран для реализации проекта в 1972 г. Среди факторов, влияющих на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в районе Северной Карелии, были выделены основные показатели: избыточное потребление животных (насыщенных) жиров, соли, недостаток фруктов и овощей, низкая физическая активность, табакокурение

[3]. Как правило, ежедневный рацион финнов состоял на 23% из насыщенных жиров (при рекомендуемой ВОЗ норме менее 10% суточной калорийности), 14–16 г соли в сутки (при рекомендуемых 5 г в день). Проведенная среди населения региона информационная работа (информационные листки, передачи в СМИ, лекции на предприятиях, в школах и т.п.) привела к изменению рациона питания большинства жителей: в утреннем бутерброде в соответствии с данными рекомендациями масло было заменено на спред, пищу стали готовить на растительном масле, уменьшилось употребление жирного молока и увеличилось потребление овощей и фруктов, снизилось потребление соли. Так, опрос жителей Финляндии показал, что если в 1972 г. 86% мужчин и 82% женщин ели бутерброды со сливочным маслом, то в 2000 г. — 10% мужчин и 4% женщин; мужчины увеличили потребление овощей с 10 до 26%, женщины — с 12 до 47%. К 2000 г. потребление соли и сахара снизилось на 40–50% [3], при этом исследования опирались не только на самоотчеты жителей, но подтверждались, в частности, уровнем витамина С в плазме крови [4].

Это привело к изменению объективных показателей в популяции: снижению среднего уровня холестерина (с 6,9 до 5,4 ммоль/л), средних значений артериального давления (с 150/90 до 130/80 мм рт.ст.). Изменение факторов риска объясняло снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин среднего возраста на 60% [5]. При этом была показана сильная корреляционная связь между потреблением жироодержащего молока, использованием масла в кулинарии и на хлеб и концентрацией холестерина [6].

Проект показал столь значительные результаты уже через 5 лет (с 1972 по 1977 г.), что был распространен на национальном уровне. В начале проекта (1960-е гг.) средняя продолжительность жизни в Финляндии составляла 68 лет, к 2010 г. она возросла до 81 года. Также за этот временной промежуток более чем в 7 раз снизилась смертность от ССЗ [3]. Этот проект позволил сделать еще один важный вывод: информирование населения и консультирование по вопросам здорового образа жизни позволяет добиться снижения факторов риска развития заболеваний: изменить рацион питания, увеличить физическую активность, снизить распространенность табакокурения, что в конечном итоге вначале в Северной Карелии, а затем и во всей Финляндии привело к снижению заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями, раком легкого у мужчин и к увеличению общей продолжительности жизни [3, 7].

Основные рекомендации ВОЗ по здоровому питанию для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни, которые пропагандировались и

в проекте Северная Карелия, включают следующие нормы потребления.

1. Потребление фруктов и овощей не менее 400 г в день. Это снижает риски развития неинфекционных заболеваний и обеспечивает организм надлежащим количеством клетчатки. В одном из отчетов ВОЗ говорится: «Многочисленные экологические и проспективные исследования сообщили о значительной защитной ассоциации для ишемической болезни сердца и инсульта с потреблением фруктов и овощей» [8].
2. Рекомендуется ограничивать потребление сахара — не более 10% суточной потребляемой энергии, снижение же до 5% даст дополнительные преимущества для здоровья [9]. В систематическом обзоре 2014 г. утверждается: «Анализ данных свидетельствует о том, что ограничение сахаров до <5% от общей энергии может принести пользу, поскольку минимизирует риск развития диабета, зубного карIESА» [10]. Под сахаром понимается не только добавляемый производителем или потребителем сахар, но и сахара, естественным образом содержащиеся в некоторых продуктах. Для человека, суточная норма потребления калорий которого составляет около 2000 ккал, максимальная доза добавляемого сахара не должна превышать 12 чайных ложек в день.
3. Ограничение содержание соли в пище до 5 г в день, что примерно равняется одной чайной ложке. В своих руководствах ВОЗ приводит ссылки на данные масштабных исследований: «В новых метаанализах было обнаружено, что снижение потребления натрия снижало уровень систолического и диастолического артериального давления как у лиц с гипертонией, так и без нее [11]. Натрий, содержащийся в соли, участвует в передаче нервного возбуждения, в сокращении мышц, в регуляции баланса жидкости в организме. Однако в современном мире люди потребляют соли больше, чем необходимо организму, что приводит к повышенному артериальному давлению и как следствие — к повышенным рискам заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек.

Негативное воздействие натрия на кровеносную систему частично можно нивелировать повышенным потреблением калия, который можно получить, в том числе употребляя в пищу фрукты и овощи: «Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что добавки калия уменьшают артериальное давление. Несколько крупных когортных исследований обнаружили обратную связь между потреблением калия и риском развития инсульта. Рекомендуемые уровни

- потребления фруктов и овощей обеспечивают достаточное потребление калия» [8].
- Сокращение потребления жиров до менее 30% суммарной энергии, чтобы предотвратить набор излишнего веса среди взрослого населения. Употребление трансжиров, в свою очередь, предлагается сократить до менее 1% суммарной энергии. Насыщенные жиры рекомендуется снижать до 10% суммарной энергии и по возможности заменять их ненасыщенными жирами.

Последнюю рекомендацию ВОЗ обосновывает, ссылаясь на экспертную оценку: «есть убедительные доказательства того, что замена насыщенных жиров на ненасыщенные снижает риск ишемической болезни сердца» [12]. Однако стоит отметить, что результаты некоторых научных исследований показывают, что значимые различия между насыщенными и ненасыщенными жирами при употреблении их в пищу отсутствуют [13–17]. Например, исследователь Стивен Хэмли (2017) в своей работе делает вывод о том, что распространенное мнение о вреде насыщенных жиров основано на некачественных («неадекватно контролируемых») исследованиях. В частности, он пишет: «Так как строго контролируемые исследования показывают, что замена насыщенных жирных кислот преимущественно омега-6-полиненасыщенными жирными кислотами вряд ли оказывает положительное или отрицательное влияние на случаи ишемической болезни сердца (ИБС), смертность от ИБС или общую смертность» [18].

Рекомендации ГНИЦ профилактической медицины расширяют данные ВОЗ, приводя более подробную информацию об основных питательных веществах [19]. Так, суточная норма жиров различается в зависимости от пола: для мужчин она составляет 70–150 г, для женщин — 60–100 г. При этом учитываются и климатические условия: 0,7–0,9 г на 1 кг массы тела — для южных регионов, и около 1,3 г на 1 кг массы тела — для северных регионов. Суточная норма белка приводится 100–120 г в сутки, углеводов — 450–500 г, так как различные углеводы отличаются друг от друга скоростью их преобразования в глюкозу (гликемическим индексом), то люди с избыточным весом должны включать в рацион углеводы только с низким гликеми-

ческим индексом, то есть так называемые сложные углеводы.

Помимо вышеизложенного, в своих рекомендациях ГНИЦ профилактической медицины также приводит информацию о суточных нормах потребления основных микро- и макроэлементов, необходимых организму [19]:

- калий — 3 г; выводит излишнюю жидкость из организма, улучшает деятельность сердечной мышцы, нормализует артериальное давление;
- магний — 0,3–0,5 г; расширяет сосуды, улучшает возбудимость и проводимость нервной системы и сокращение мышц;
- кальций — 0,8–1,2 г; важен для работы сердца, нервных и мышечных клеток, участвует в процессах свертывания крови, входит в состав костей и зубов;
- фосфор — 1–1,5 г; участвует в образовании костей, аккумулирует энергию для использования при сокращении мышц и в биохимических процессах;
- железо — 15 мг; незаменимый компонент гемоглобина;
- медь — 2 мг; важна для костной и соединительной ткани, а также для полноценного умственного развития детей;
- йод — 0,15–0,2 мг; участвует в регуляции энергетических процессов организма;
- фтор — 2 мг; стимулирует рост зубов, костной ткани, образование клеток крови, повышение иммунитета;
- селен — 0,5 мг; способствует поддержанию иммунитета, устойчивости к воспалительным процессам, обеспечивает нормальную работу печени и репродуктивной системы.

Подробный химический состав большинства продуктов питания для формирования рационального рациона питания, а также более полную информацию о нормах потребления питательных веществ можно узнать на сайте НИИ питания РАМН [20], и из методических рекомендаций 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [21].

Список литературы

1. Неполноценное питание. Информационный бюллетень ВОЗ, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/mal-nutrition/ru>. Nepolnocennoe pitanie informacionnyj byulleten. WHO, 2017.
2. Puska P. Why Did North Karelia-Finland Work? Is it Transferrable? // Glob Heart. 2016. Dec. N 11 (4). P. 387–391. doi: 10.1016/j.ghart.2016.10.015.
3. Проект «Северная Карелия»: от Северной Карелии до проекта национального масштаба / под ред. П. Пуска, Э. Вартайнен, Т. Лаатикайнен и др. Хельсинки: Изд-во Университета Хельсинки, 2011. 313 с. Projekt «Severnaya Kareliya»: ot Severnoj Karelii do proekta nacionalnogo masshtaba / pod red. P. Puska, E. Vartajnen, T. Laatikainen, P. Jousilaxti, M. Paavola. Helsinki: Izdatelstvo universiteta Helsinki, 2011. 313 s.
4. Paalanen L, Prättälä R, Alftahan G. et al. Vegetable and fruit consumption, education and plasma vitamin C concentration in

- Russian and Finnish Karelia, 1992–2002 // Public Health Nutr. 2014. N 17 (10). P. 2278–2286.
5. *Vartiainen E1., Laatikainen T., Peltonen M. et al.* Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland // Int. J. Epidemiol. 2010. N 39 (2). P. 504–518. doi: 10.1093/ije/dyp330. Epub 2009 Dec. 3.
6. *Paalanan L.1, Prättälä R., Laatikainen T.* Contribution of education level and dairy fat sources to serum cholesterol in Russian and Finnish Karelia: results from four cross-sectional risk factor surveys in 1992–2007 // BMC Public Health. 2012. Oct. 26. N 12. P. 910.
7. *Siren R., Eriksson J.G., Peltonen M., Vanhanen H.* Impact of health counselling on cardiovascular disease risk in middle aged men: influence of socioeconomic status // PLoS One. 2014. Feb. 14. N 9 (2). P. e88959.
8. WHO Technical Report Series, 916. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42665/1/WHO_TRS_916.pdf.
9. ВОЗ. Информационный бюллетень № 394. Здоровое питание. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs394/ru>. WHO. Informacionnyj byulleten N°394. Zdorovoe pitanie. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs394/ru>.
10. *Moynihan P.J.* Effect on caries of restricting sugars intake: systematic review to inform WHO Guidelines // J. Dent. Res. 2014. N 93 (1). P. 8–18.
11. WHO Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO). 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77985/1/9789241504836_eng.pdf.
12. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. FAO Food and Nutrition Paper 91. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2010. <http://www.fao.org/3/a-i1953e.pdf>.
13. *Manger M.S.* Dietary intake of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and coronary events in Norwegian patients with coronary artery disease // Am. J. Clin. Nutr. 2010. Vol. 92, N 1. P. 244–251.
14. *Patty W.S.-T.* Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease // Am. J. Clin. Nutr. 2010. Vol. 91. P. 535–546.
15. *Chowdhury R.* Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis // Ann. Intern. Med. 2014. Vol. 6, N 160 (9). P. 658.
16. *Schwingshackl L.* Dietary fatty acids in the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression // BMJ Open. 2014. Vol. 19, N 4 (4). P. e004487.
17. *Pimpin L.* Is Butter Back? A Systematic Review and Meta-Analysis of Butter Consumption and Risk of Cardiovascular Disease, Diabetes, and Total Mortality // PLoS One. 2016. N 11 (6). P. e0158118.
18. *Hamley S.* The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials // Nutr. J. 2017. N 16. P. 30. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437600/pdf/12937_2017_Article_254.pdf.
19. Поздняков Ю.М. Здоровое питание. Методические рекомендации. https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod_rek_Pozdnyakov_Zd_pit-e.pdf. Pozdnyakov Yu.M. Zdorovoe pitanie: metodicheskie rekomendacii. https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod_rek_Pozdnyakov_Zd_pit-e.pdf.
20. Химсостав продуктов питания РФ. http://web.ion.ru/food/FD_tree_grid.aspx. Chimsostav produktov pitaniya RF. http://web.ion.ru/food/FD_tree_grid.aspx.
21. MP 2.3.1.2432-08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. http://rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583. MP 2.3.1.2432-08 Normy fiziologicheskix potrebnostej v energii i pishhevix veshhestvax dlya razlichnyx grupp naseleniya Russian Federation. http://rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583.

Поступила в редакцию 29.08.2017 г.

Сведения об авторах:

Григорьев Илья Евгеньевич — психолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ktcniif_grigoryev@mail.ru;

Суховская Ольга Анатольевна — руководитель центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: sukhovskaia@mail.ru.

Борис Михайлович Ариэль. К 80-летию со дня рождения

Boris Mikhaylovich Ariel. To the 80th anniversary

11 ноября 2017 г. исполнилось 80 лет со дня рождения крупного ученого, выдающегося российского патоморфолога, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РСФСР Бориса Михайловича Ариэля.

Б.М. Ариэль родился в Ленинграде. Окончил среднюю школу (бывшую 3-ю гимназию) и поступил в 1-й Ленинградский медицинский институт. В выборе профессии он пошел по стопам своих родителей: отец — доктор медицинских наук, преподавал на кафедре патологической анатомии, а мать Бориса Михайловича — доктор медицинских наук, тоже преподавала в вузе. Уже будучи студентом второго курса, он стал заниматься научной работой. Первый его серьезный исследовательский труд вышел, когда он был студентом четвертого курса. Таким образом, Б.М. Ариэль стал продолжателем дела своих родителей.

В 1961 г. Б.М. Ариэль окончил 1-й Ленинградский государственный медицинский институт им. акад. И.П. Павлова и в этом же году был принят в аспирантуру при Центральном НИИ рентгенорадиологии, в 1965 г. защитил кандидатскую диссертацию по специальности «патологическая анатомия». С 1964 по 1974 г. Борис Михайлович работал младшим научным сотрудником в лаборатории инфекционной патологии Института экспериментальной медицины АМН СССР под руководством академика Н.Н. Аничкова. В стенах ИЭМа Б.М. Ариэль начинает свои исследования в области общепатологических аспектов инфекционного процесса и его морфогенеза, которые стали делом всей его последующей научной деятельности и легли в основу концепции Мм-системы, позволяющей рассматривать инфекционный процесс как результат взаимодействия популяций микробов и клеток макроорганизма с последующим развитием в организме комплекса реактивных изменений и формированием реакций, направленных на уничтожение возбудителя.

В 1974 г. перешел на работу в Ленинградский государственный педиатрический медицинский институт ассистентом кафедры патологической анатомии, которой заведовал профессор В.В. Цинзерлинг. Здесь Б.М. Ариэль завершил работу над докторской диссертацией. Подготовка к защите диссертации вынудила молодого ученого прослушать полный курс матема-



тики в Ленинградском университете. Докторская диссертация «Морфогенез инфекционного процесса как системная проблема» была блестяще защищена в Московском медицинском институте в 1980 г. В 43 года Б.М. Ариэль стал доктором медицинских наук. Работа Б.М. Ариэля внесла существенный вклад в методологию изучения инфекционной патологии и явилась первым в нашей стране фундаментальным исследованием в этой области.

В 1981 г. он был приглашен на работу в Ленинградский НИИ туберкулеза, где прошел путь от старшего научного сотрудника отдела экспериментальной патологии и терапии туберкулеза до руководителя отдела лабораторной диагностики туберкулеза. Б.М. Ариэль и руководимый им научный коллектив Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии в содружестве с клиницистами разрабатывает ключевые проблемы развития новых теоретических представлений о закономерностях инфекционного процесса. В них впервые показана ведущая роль иммунных механизмов в становлении той или иной клинико-анатомической формы туберкулеза. Б.М. Ариэлем разработаны и научно обоснованы алгоритмы диагностики туберкулеза различных локализаций, включающие, наряду с

традиционными методами, комплекс морфологических, гистохимических и иммуногистохимических методов, расширяющих диагностические возможности патологоанатомического исследования операционного и секционного материала.

Б.М. Ариэль — автор более 350 научных работ в области инфекционной патологии. Им написаны разделы в учебниках и руководствах по патологоанатомической анатомии, инфекционным болезням, фтизиатрии. Владея несколькими иностранными языками (английский, немецкий, французский), Б.М. Ариэль на протяжении более 40 лет участвует в издании реферативного журнала «Биология». Под его руководством защищены три докторские и пять кандидатских диссертаций.

Б.М. Ариэль постоянно проводит большую научно-общественную работу: он член правления Санкт-Петербургской ассоциации патологоанатомов, член консультативно-методического совета при городском патологоанатомическом бюро, член научного совета и диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии. Б.М. Ариэль оказывает большую консультативную помощь практическим и научным учреждениям Санкт-Петербурга, Северо-Западного федерального округа и Российской Федерации. За многогранную деятельность Б.М. Ариэль удостоен высоких званий «Заслуженный врач РФ (1997) и профессор (2001).

С 2011 г. Б.М. Ариэль работает в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении «Городское патологоанатомическое бюро» в качестве члена консультативно-экспертного совета, оставаясь в СПб НИИФ в должности научного консультанта. По-

сле перехода на должность консультанта Б.М. Ариэль продолжает научную работу почти с прежней интенсивностью. В последние годы большое число его исследований было посвящено дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза и месту последнего как синдрома в нозологии. В совместных исследованиях с заведующим Петроградско-Приморским противотуберкулезным диспансером кандидатом медицинских наук А.Л. Чужовым рассматриваются различные аспекты патогенеза и диагностики туберкулеза кожи, в том числе в исторической ретроспективе. По данным Б.М. Ариэля, сопоставление патологической анатомии туберкулеза, описанного А.И. Струковым и А.Н. Чистовичем, и современного туберкулеза является важным доказательством его патоморфоза. Этот актуальный вывод Б.М. Ариэля пополняет копилку его научных достижений.

В последние годы Б.М. Ариэль много внимания уделяет редакторской работе в журнале «Библиотека врача-патологоанатома им. Н.Н. Аничкова», продолжает составление рефератов, публикуемых в реферативном журнале «Биология» под эгидой РАН.

Высокая врачебная и научная эрудиция, оригинальность в поиске способов решения научных задач, неповторимое индивидуальное творчество, большое личное обаяние снискали Б.М. Ариэлю заслуженное уважение и авторитет в научном мире в нашей стране и за рубежом.

Искренне поздравляем Бориса Михайловича с 80-летием! Коллеги, ученики и друзья желают ему крепкого здоровья, новых творческих успехов в научной и практической деятельности на благо медицинской науки и отечественного здравоохранения.

Коллектив сотрудников Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии

Борис Израилевич Вишневский. К 85-летию со дня рождения

Boris Izrailevich Vishnevsky. To the 85th anniversary

31 июля 2017 г. исполнилось 85 лет известному советскому и российскому бактериологу, главному научному сотруднику ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору Борису Израилевичу Вишневскому.

Б.И. Вишневский родился в г. Ленинграде в семье служащих. Неизвестно, как бы сложилась его судьба, если бы перед окончанием школы он не заболел туберкулезом. Болезнь заставила Бориса Израилевича изменить свои планы и пойти в медицинский институт. Возможно, другой вуз и потерял талантливого студента, но в результате фтизиобактериология приобрела в его лице выдающегося специалиста. После окончания в 1956 г. с отличием лечебного факультета 1-го Ленинградского медицинского института имени академика И.П. Павлова Борис Израилевич навсегда связал свою жизнь с фтизиатрией. Свой трудовой путь Борис Израилевич начал врачом-ординатором в туберкулезном санатории «Отрадное» Выборгского района Ленинградской области. Дальнейшее становление Б.И. Вишневского как врача-фтизиатра проходило под руководством опытных наставников в туберкулезном санатории для подростков «Токсово», туберкулезной больнице Калининского района г. Ленинграда и туберкулезной больнице Ленинградского городского отдела здравоохранения в Разливе.

Еще в годы работы врачом-фтизиатром Б.И. Вишневский, отмечая различное течение туберкулеза у социально идентичных лиц, заинтересовался проблемой вирулентности микобактерий туберкулеза.

С 1962 г. карьера Бориса Израилевича неразрывно связана с Ленинградским научно-исследовательским институтом туберкулеза, ныне Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, где он прошел путь от младшего научного сотрудника до главного научного сотрудника ведущего отраслевого института. В декабре 1964 г. Б.И. Вишневский успешно закончил клиническую ординатуру. Поворотным пунктом на его научном пути стало приглашение поступить на должность младшего научного сотрудника бактериологической лаборатории, исходившее от директора Ленинградского НИИ туберкулеза Сергея Михайловича Княжецкого.

Становление Б.И. Вишневского как ученого-бактериолога проходило под руководством Эльзы Соломо-



новны Раскиной и Веры Ивановны Кудрявцевой, возглавлявших в 1960-е годы патологоанатомическую и микробиологическую лаборатории института.

С 1965 по 1968 г. Б.И. Вишневский прошел обучение в очной аспирантуре в Ленинградском НИИ туберкулеза и в 1969 г. защитил кандидатскую диссертацию «Влияние внутривенной гормоно-химиотерапии туберкулеза на некоторые биологические свойства возбудителя заболевания» по специальности «микробиология», а в 1988 г. докторскую диссертацию «Потенцирование специфической активности противотуберкулезных препаратов». В 2008 г. решением Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России Борису Израилевичу присвоено ученое звание профессора по специальности «микробиология».

Основные области научной деятельности Б.И. Вишневского и возглавляемого им направления:

- изучение биологических свойств *Mycobacterium tuberculosis*;
- определение факторов вирулентности как мишени для создания новых противотуберкулезных средств;
- совершенствование антибактериальной и патогенетической терапии туберкулеза.

Большой вклад Б.И. Вишневский внес в развитие бактериологической службы в регионах курации Ленинградского НИИ туберкулеза, подготовку кадров для практического здравоохранения. В течение многих лет он является ответственным исполнителем научной целевой программы по межгосударственному сотрудничеству с микобактериальной референс-лабораторией Финляндии.

Б.И. Вишневский — автор 350 научных работ, в том числе 11 монографий, 32 изобретений и 15 рационализаторских предложений. Результаты его научных разработок получили широкое внедрение в практическую фтизиатрию и микробиологию. Под его руководством подготовлены и защищены 5 докторских и 3 кандидатских диссертации.

Плодотворную научную деятельность Борис Израилевич сочетает с активным участием в общественной жизни. В течение многих лет являлся заместителем руководителя агитационного коллектива Ленинградского НИИ туберкулеза, членом районного комитета народного контроля, с 1973 г. был руководителем

философского семинара, членом Совета наставников института.

Бориса Израилевича отличают высокая научная эрудиция, трудолюбие, удивительное обаяние и скромность, самоирония и чувство юмора, заботливое отношение к людям, постоянная работа над повышением своего научного и интеллектуального потенциала, который он щедро передает своим ученикам, являясь для них примером служения Отечеству и науке.

Безупречная многолетняя трудовая деятельность и профессиональное мастерство Б.И. Вишневского отмечены Почетной грамотой Смольнинского райкома КПСС, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», медалью «Ветеран труда».

Коллектив Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, редакционная коллегия журнала «Медицинский альянс», друзья, товарищи и многочисленные ученики сердечно поздравляют Бориса Израилевича Вишневского с юбилеем, желают ему доброго здоровья, счастья, творческих успехов!



ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

www.diaskintest.ru

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

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

ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

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

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

На правах некоммерческой рекламы

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

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 учебного отдела Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в 2018 г. осуществляет прием на следующие образовательные программы (лицензия на образовательную деятельность № 0592 от 14.03.2013 г.)

Основные образовательные программы:

- **Подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре** по специальностям: фтизиатрия, хирургия, пульмонология, рентгенология, торакальная хирургия, травматология и ортопедия (2 года) — на бюджетной и договорной основе.
- **Подготовка научно-педагогических кадров в аспирантуре** по направлению «Клиническая медицина» (направленности подготовки: лучевая диагностика, лучевая терапия; фтизиатрия; хирургия; пульмонология; травматология и ортопедия) (3 года) — на бюджетной и договорной основе.

Обучение по основным образовательным программам осуществляется в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами. Обучение на бюджетной основе проводится согласно контрольным цифрам приема для обучения по образовательным программам высшего образования, утверждаемым Министерством образования и науки Российской Федерации, по результатам вступительных испытаний. Не прошедшим по конкурсу предоставляется возможность пройти обучение на договорной основе.

Дополнительные образовательные программы:

- профессиональная переподготовка (свыше 250 часов);
- повышение квалификации (от 16 часов), включая сертификационные циклы (144–216 часов).

Обучающимся, успешно прошедшим итоговую аттестацию, выдаются следующие документы:

- сертификат специалиста для лиц, прошедших обучение на сертификационном цикле в объеме не менее 144 часов;
- удостоверение о повышении квалификации установленного образца — для лиц, прошедших обучение на циклах повышения квалификации и стажировку на рабочем месте в объеме 16 и более часов.

В ноябре 2016 г. ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России вошел в число образовательных организаций, зарегистрированных на Портале непрерывного ме-

дицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Руководителем учебного отдела является кандидат медицинских наук Торкатюк Елена Александровна. В отделе работают высококвалифицированные научно-педагогические работники, имеющие большой опыт педагогической, а также научной и клинической деятельности, многие из которых являются специалистами экспертного уровня в своей отрасли.

Образовательные программы по проблемам внелегочного туберкулеза реализуются под руководством экспертов в данной области: координатора направления «Внелегочный туберкулез», руководителя клиники детской хирургии и ортопедии, доктора медицинских наук, профессора Александра Юрьевича Мушкина, руководителя направления «Костно-суставная хирургия и ортопедия», доктора медицинских наук, профессора Михаила Сергеевича Сердобинцева, ведущего научного сотрудника, доктора медицинских наук Аркадия Анатольевича Вишневского.

Образовательную программу по профилактике, ранней диагностике и лечению туберкулеза детей и подростков возглавляет руководитель направления «Фтизиопедиатрия», Главный фтизиопедиатр СЗФО РФ, доктор медицинских наук, профессор Ирина Федоровна Довгалюк.

Направление организации противотуберкулезной помощи населению курирует ведущий научный сотрудник научно-методического отдела, кандидат медицинских наук Владимир Борисович Галкин.

Образовательные программы, посвященные лабораторной диагностике туберкулеза, курирует ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лабораторная диагностика», кандидат медицинских наук Вячеслав Юрьевич Журавлев.

Направление функциональной диагностики при бронхолегочных заболеваниях возглавляет заведующая функциональным отделением, руководитель направления «Клиническая физиология», кандидат медицинских наук Лариса Дмитриевна Кирюхина.

Одним из приоритетных направлений дополнительного образования является торакальная хирургия, руководство им осуществляют директор Института, Главный внештатный специалист по торакальной хирургии Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Петр Казимирович Яблонский.

В реализации дополнительных образовательных программ широко используются активные и интер-

активные методы обучения, клинические разборы больных, проведение мастер-классов, решение ситуационных задач, дистанционное обучение. Проводится стажировка на рабочем месте.

Имеется возможность формирования индивидуального плана обучения.

Реализация программ дополнительного образования осуществляется на договорной основе.

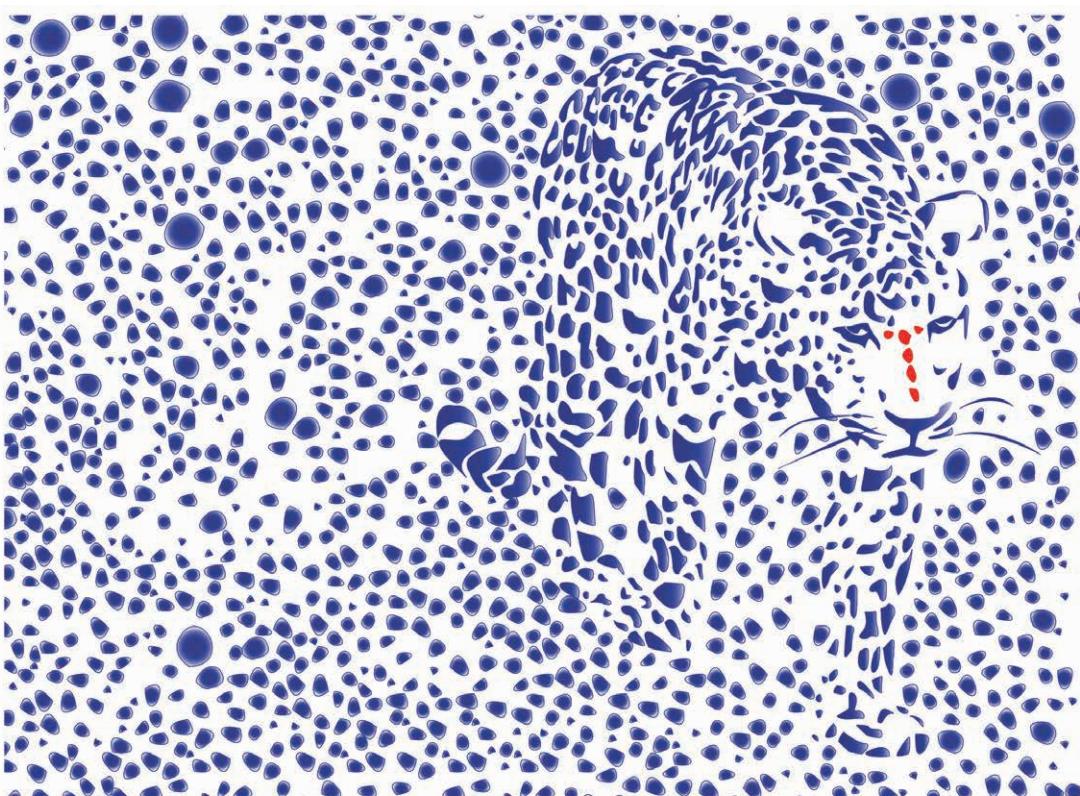
Оплата проезда слушателей к месту учебы и обратно, проживание слушателей, выплата суточных за

время нахождения их на учебе, а также оплата обучения в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России осуществляется за счет средств учреждений и организаций по месту основной работы слушателя.

Порядок зачисления на основные и дополнительные образовательные программы размещен на официальном сайте ФГБУ «СПб НИИФ»: www.spbniif.ru в разделе «Подготовка кадров».

Контакты: тел. (812) 579-64-22, доб. 1003, эл. почта: uo@spbniif.ru

Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

T-SPOT[®] TB

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.