

ISSN 2307-6348

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



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
ФТИЗИАТРОВ

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

## № 2, 2019

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

### Редакционная коллегия:

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

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

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

### Редакционный совет:

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011

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

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

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

Редактор Т.В. Руксина

Корректор Н.П. Першакова

Дизайн и верстка Н.Г. Комова

Подписано в печать 15.04.2019. Формат 60×90<sup>1/8</sup>. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 13. Тираж 3000 экз. № заказа 1905375  
Отпечатано в типографии ООО «Типография Лесник». 197183, г. Санкт-Петербург, ул. Сабировская, 37, лит. Д, офис 206

Статьи для публикации в журнале направлять  
на электронный адрес: [medalliance@inbox.ru](mailto:medalliance@inbox.ru)

© Национальная ассоциация фтизиатров, 2019

ISSN 2307-6348

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



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
ФТИЗИАТРОВ

# MEDICAL ALLIANCE

## N 2, 2019

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

---

### Editorial Board:

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

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

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

### Editorial Council:

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

---

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011.

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

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

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

Editor T.V. Ruksina

Corrector N.P. Pershakova

Design and layout N.G. Komova

Signed print 15.04.2019. Format 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Offset printing. Paper coated. Pr. list 13. 3000 copies. N 1905375

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

## Дорогие коллеги!

Представляем вам новый номер журнала «Медицинский альянс». В этот номер вошли обзоры научных исследований и оригинальные статьи, которые, несомненно, привлекут внимание широкого круга медицинских специалистов.

Сотрудниками Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии и представителями областных и республиканских центров борьбы с туберкулезом проанализированы эпидемиологические показатели распространённости туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Северо-Западном федеральном округе в сравнении с другими федеральными округами РФ за 2005–2017 годы. Прогнозируется доминирующее влияние оцениваемых факторов на развитие эпидемиологической ситуации в регионе в будущем.

Читателям будет интересна статья В.Г. Авдиенко и соавт., в которой продемонстрировано, что дигестивная и химическая обработка клеточных стенок *M. tuberculosis* позволила исследовать особенности скрытых антигенов клеточной стенки *M. tuberculosis* и иммунный ответ на них у человека и животных.

Вопросы эпидемиологии, клинических проявлений, диагностики и лечения микобактериозов обсуждаются в обзорной статье О.В. Борисовой и А.В. Мордык. Отмечается, что в последнее время микобактериозы выявляются как у иммунокомпromетированных больных, так и у пациентов без факторов риска, приводятся атипичные проявления заболевания. Проблемы дифференциальной диагностики микобактериозов, в частности полостных форм, затронуты в статье Д.В. Каростик и соавт.

Практикующим врачам в выборе препаратов для купирования нежелательных эффектов противотуберкулезных препаратов нового поколения поможет описание успешного случая лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью от коллектива авторов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии.

Особенности интерпретации рентгенологических проявлений округлых образований в легких при цифровой рентгенографии анализируются в статье П.В. Гаврилова и соавт., отмечается роль такого фактора, как опыт работы врача-рентгенолога в торакальной радиологии.

Обзоры данных литературы и результаты собственных наблюдений публикуются в разделе «Хирургия, ортопедия, травматология». Эффективность использования однопортового видеоторакоскопического доступа в хирургическом лечении рака легкого подтверждена в работе В.Э. Шнейдера и соавт.

Сравнительному исследованию диагностической эффективности чрезбронхиальной биопсии легких и трансбронхиальной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии в случаях сочетания легочной диссеминации и лимфоаденопатии средостения посвящена статья И.В. Васильева и соавт.

В работе В.А. Хоменко, Л.А. Семеновой, Е.Б. Власовой обсуждаются новые возможности диагностики и лечения различных локализаций костно-суставного туберкулеза, эффективность применения мультиспиральной компьютерной томографии и 3D-реконструкции.

В экспериментальном исследовании авторов из Оренбургского государственного медицинского университета приведены результаты применения композитного биodeградируемого материала «ЛитАр» в комплексной терапии гнойных ран кожи.

В обзорной статье Г.А. Айрапетова сравнивается эффективность консервативных и хирургических вмешательств, в том числе с использованием клеточных технологий, в лечении болезни Кенига.

В разделе «Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины» представлена статья П.К. Яблонского и О.А. Суховской с обзором публикаций по исследованию безопасности электронных средств доставки никотина. Результаты долгосрочных эпидемиологических исследований по данной теме еще не опубликованы, однако большинство авторов сходятся во мнении, что использование таких приборов и устройств создает повышенные риски для здоровья как самих пользователей, так и окружающих.

Традиционно в третье воскресенье июня в нашей стране отмечается День медицинского работника. Редакционная коллегия журнала «Медицинский альянс» поздравляет всех медицинских работников с их профессиональным праздником, желает крепкого здоровья и новых достижений в нелегком и благородном труде!



*С глубоким уважением,  
заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБВОУ ВО  
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»  
Министерства обороны Российской Федерации  
д-р мед. наук В.В. Данцев*

# Содержание

---

## Фтизиатрия, пульмонология

---

- 6** *В.Б. Галкин, С.А. Стерликов, П.К. Яблонский, М.В. Бельтюков, А.Н. Гришко, С.С. Баглина, Т.В. Васильева, Т.И. Данилова, Ю.С. Кононенко, А.И. Кулижская, П.А. Милютин, С.Э. Преснова, С.В. Пятунин, С.В. Тоинова, Е.Н. Туркина, Е.А. Юхнова*  
Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и ВИЧ-инфекцией в Северо-Западном регионе России
- 24** *В.Г. Авдиенко, И.В. Козлова, С.С. Бабаян, А.С. Зайцева, И.В. Бочарова, В.Я. Гергер*  
Иммуногенные свойства модифицированных клеточных стенок *Mycobacterium tuberculosis*
- 35** *О.В. Борисова, А.В. Мордык*  
Эпидемиология, клинические проявления, диагностика и лечение микобактериозов (обзор литературы)
- 46** *Д.В. Каростик, П.В. Гаврилов, Л.И. Арчакова, Н.С. Соловьева, Е.А. Торкатюк, А.И. Анисимова, О.М. Колесниченко, М.В. Павлова*  
Полостная форма микобактериоза легких. Трудности дифференциальной диагностики
- 51** *П.В. Гаврилов, А.Д. Ушков, У.А. Смольникова*  
Выявление округлых образований в легких при цифровой рентгенографии: роль опыта работы врача-рентгенолога
- 57** *Е.В. Истомина, Е.Г. Соколович, М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, П.К. Яблонский*  
Клинический пример эффективного лечения рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий

---

## Хирургия, ортопедия, травматология

---

- 65** *И.В. Васильев, Е.А. Горобец, Л.И. Арчакова, И.С. Маменко, Е.Г. Курчавая, И.А. Зайцев, П.К. Яблонский*  
Сравнительное исследование диагностической эффективности чрезбронхиальной биопсии легких, трансбронхиальной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии в верификации саркоидоза 2 стадии
- 70** *Г.А. Айрапетов*  
Лечение болезни Кенига (обзор литературы)
- 77** *В.А. Хоменко, Л.А. Семенова, Е.Б. Власова*  
Туберкулез костей и суставов различной локализации (методы диагностики и хирургического лечения)
- 83** *В.Э. Шнейдер, Д.Д. Сехниадзе, Т.Л. Обухова, М.В. Агасиев, А.Н. Лагутов, В.Г. Петров, А.В. Самойлов, И.С. Ганжара*  
Применение однопортовых видеоторакоскопических вмешательств в радикальном хирургическом лечении рака легкого
- 91** *И.З. Гатиатуллин, О.Б. Дронова, Н.Н. Шевлюк, А.А. Третьяков, С.В. Петров, С.Б. Фадеев*  
Гидроксипатитколлагеновый композит в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей

---

## Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины

---

- 99** *П.К. Яблонский, О.А. Суховская*  
Влияние на здоровье вдыхания окружающего пара электронных средств доставки никотина

# Content

---

## Phthisiatry, pulmonology

---

- 6** *V. Galkin, S. Sterlikov, P. Yablonskiy, M. Beltyukov, A. Grishko, S. Baglina, T. Vasiljeva, T. Danilova, Yu. Kononenko, A. Kulizhskaya, P. Miljutina, S. Presnova, S. Pyatunin, S. Toinova, E. Turkina, E. Yukhnova*  
The dynamics of the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection in the North-West region of Russia
- 24** *V. Avdienko, I. Kozlova, S. Babayan, A. Zajceva, I. Bocharova, V. Gergert*  
Immunogenic properties of modified cell walls of *Mycobacterium tuberculosis*
- 35** *O. Borisova, A. Mordyk*  
Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of mycobacteriosis (literature review)
- 46** *D. Karostik, P. Gavrilov, L. Archakova, N. Solovieva, E. Torkatiuk, A. Anisimova, O. Kolesnichenko, M. Pavlova*  
Cavitary pulmonary nontuberculous mycobacteriosis. Difficulties in the differential diagnosis
- 51** *P. Gavrilov, A. Ushkov, U. Smol'nikova*  
Detection of lumps in the lungs with digital X-ray: the role of the work experience of the radiologist
- 57** *E. Istomina, E. Sokolovich, M. Pavlova, L. Archakova, N. Sapozhnikova, I. Chernokhaeva, P. Yablonskiy*  
Clinical example of effective treatment of the recurrence of tuberculosis with multiple dosing stability of mycobacteria

---

## Surgery, orthopedics, traumatology

---

- 65** *I. Vasilev, E. Gorobets, L. Archakova, I. Mamenko, E. Kurchavaia, I. Zaitcev, P. Yablonskiy*  
Comparative study for diagnostic yield of TBLB and EBUS and their combination in verification of sarcoidosis II
- 70** *G. Airapetov*  
The treatment of the Koenig's disease (review of literature)
- 77** *V. Khomenko, L. Semenova, E. Vlasova*  
Tuberculosis of the bones and joints in the different localization (methods of diagnostics and surgical treatment)
- 83** *V. Schneider, D. Sekhniaidz, T. Obukhova, M. Agasiev, A. Lagutov, V. Petrov, A. Samoilo, I. Ganjara*  
Use of uniportal VATS in the radical surgical treatment of lung cancer
- 91** *I. Gatiatullin, O. Dronova, N. Shevlyuk, A. Tretyakov, S. Petrov, S. Fadeev*  
Hydroxyapatite collagen the composite in the treatment of purulent wounds of soft tissues

---

## Public health and healthcare, history of medicine

---

- 99** *P. Yablonskiy, O. Sukhovskaya*  
Effect passive exposure electronic nicotine delivery system on health

УДК 616-002.5:616-097:616.9-036.2(470.2)

# Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и ВИЧ-инфекцией в Северо-Западном регионе России

**В.Б. Галкин<sup>1</sup>, С.А. Стерликов<sup>3</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>, М.В. Бельтюков<sup>1</sup>,  
А.Н. Гришко<sup>1</sup>, С.С. Баглина<sup>7</sup>, Т.В. Васильева<sup>5</sup>, Т.И. Данилова<sup>5</sup>,  
Ю.С. Кононенко<sup>8</sup>, А.И. Кулижская<sup>10</sup>, П.А. Милютин<sup>8</sup>, С.Э. Преснова<sup>6</sup>,  
С.В. Пятунин<sup>11</sup>, С.В. Тоинова<sup>9</sup>, Е.Н. Туркина<sup>4</sup>, Е.А. Юхнова<sup>7</sup>**

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

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

<sup>3</sup> Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва

<sup>4</sup> Противотуберкулезный диспансер Калининградской области

<sup>5</sup> Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер

<sup>6</sup> Мурманский областной противотуберкулезный диспансер

<sup>7</sup> Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии

<sup>8</sup> Республиканский противотуберкулезный диспансер, г. Петрозаводск

<sup>9</sup> Республиканский противотуберкулезный диспансер, г. Сыктывкар

<sup>10</sup> Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер

<sup>11</sup> Окружной противотуберкулезный диспансер, г. Нарьян-Мар

## The dynamics of the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection in the North-West region of Russia

**V. Galkin<sup>1</sup>, S. Sterlikov<sup>3</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>, M. Beltyukov<sup>1</sup>, A. Grishko<sup>1</sup>,  
S. Baglina<sup>7</sup>, T. Vasiljeva<sup>5</sup>, T. Danilova<sup>5</sup>, Yu. Kononenko<sup>8</sup>, A. Kulizhskaya<sup>10</sup>,  
P. Miljutina<sup>8</sup>, S. Presnova<sup>6</sup>, S. Pyatunin<sup>11</sup>, S. Toinova<sup>9</sup>, E. Turkina<sup>4</sup>, E. Yukhnova<sup>7</sup>**

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

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

<sup>3</sup> Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care, Moscow

<sup>4</sup> TB Dispensary in the Kaliningrad Region

<sup>5</sup> Leningrad Regional TB Dispensary

<sup>6</sup> Murmansk Regional TB Dispensary

<sup>7</sup> Novgorod Clinical Specialized Center for Phthisiopulmonology

<sup>8</sup> Republican Clinical TB Dispensary, Petrozavodsk

<sup>9</sup> Republican Clinical TB Dispensary, Syktyvkar

<sup>10</sup> Arkhangelsk Regional Clinical TB Dispensary

<sup>11</sup> District TB Dispensary, Naryan-Mar

© Коллектив авторов, 2019 г.

## Резюме

Целью исследования являлось изучение тенденций изменения распространенности туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением с МЛУ МБТ (МЛУ-ТБ), в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в СЗФО России. **Материалы и методы исследования.** Изучена распространенность МЛУ-ТБ по форме № 33 за 2005–2017 годы в Северо-Западном регионе в сравнении с другими федеральными округами РФ. В 9 субъектах СЗФО изучена пятилетняя динамика количества бактериовыделителей с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции. **Результаты.** Показатель распространенности туберкулеза с МЛУ в СЗФО стабилизировался в 2007–2012 годах, а к 2017 г. снизился на 31,6% до 14,5 на 100 тыс. Продолжается рост доли бактериовыделителей с МЛУ: по РФ до 59,0%, в СЗФО до 60,8% в 2017 г. По сравнению с РФ в СЗФО резервуар МЛУ-ТБ достоверно чаще пополнялся за счет впервые выявленных больных ТБ (16,3%) и рецидивов (5,5%), но реже из-за прогрессирования (5,2%). Чаще происходило прекращение бактериовыделения (26,5%) и реже отмечался летальный исход (от ТБ — 4,8%, не от ТБ — 6,3%). В СЗФО после 2009 г. наблюдается тенденция к стабилизации объема пополнения резервуара по всем путям с переходом к их сокращению. Отношение количества прекративших бактериовыделение с МЛУ к умершим возросло к 2017 г. до 1,44 по РФ и до 2,37 в СЗФО. **Заключение.** Темп снижения распространенности ТБ с бактериовыделением зависит от наличия МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекции. Снижение распространенности в основном происходит за счет случаев, не имеющих отягощающих факторов в виде МЛУ и ВИЧ-инфекции. Среди бактериовыделителей доля пациентов с МЛУ и ВИЧ-инфекцией выросла в 3,9 раза — с 3,2% в начале 2013 г. до 12,5% в конце 2017 г. При сохранении этих эпидемических тенденций темп снижения распространения ТБ с бактериовыделением будет замедляться с ухудшением структуры. Доминирующее влияние на дальнейшую динамику будут оказывать факторы наличия МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекции, особенно в их сочетании.

**Ключевые слова:** туберкулез и ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость, распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ

## Summary

The aim of the study was to study the trends in the prevalence of respiratory tuberculosis with bacterial excretion with multidrug resistance of mycobacterium tuberculosis (MDR-TB), including in combination with HIV infection, in the North-West Federal District of Russia. **Materials and methods.** The prevalence of MDR-TB was studied in 2005–2017 in the North-West region in comparison with other federal districts of the Russian Federation. In 9 subjects of the North-West region, the dynamics of the number of patients, who have isolated mycobacterium tuberculosis with the presence and absence of HIV infection was studied over 5 years. **Results.** The prevalence of tuberculosis with MDR in the Northwestern Federal District stabilized in 2007–2012, and by 2017 it decreased by 31.6% to 14.5 per 100.000. The share of MDR-TB patients with bacterial excretion continues to grow: in the Russian Federation up to 59.0%, in the North-West Federal District up to 60.8% in 2017. A special feature of the North-West Federal District was the more frequent replenishment of the MDR-TB reservoir due to new cases of TB (16.3%) and relapses (5.5%), but less often due to progression of TB (5.2%). Also, the North-West Federal District was characterized by a high frequency of termination of bacteria excretion (26.5%); death was less common (from TB — 4.8%, not from TB — 6.3%). After 2009, in the North-West Federal District, there is a tendency to stabilize the volume of reservoir replenishment along all routes as a result of their reduction. The ratio of the number of MDR-TB patients who have stopped their bacteria excretion to the dead has increased by 2017 to 1.44 throughout the Russian Federation and to 2.37 in the North-West Federal District. **Conclusions.** The rate of reducing the prevalence of TB with bacterial excretion depends on the presence of MDR MBT and HIV infection. The decline in prevalence is mainly due to non-MDR-TB and non-TB/HIV patients. The share of MDR-TB/HIV patients in the period from 2013 to 2017 increased by 3.9 times (from 3.2% to 12.5%). If these trends continue, the rate of decline in the spread of TB with bacterial excretion will slow down due to an increase in the number of patients with MDR-TB/HIV-TB, who will have a predominant influence on the dynamics of this indicator.

**Keywords:** tuberculosis and HIV infection, multidrug resistance of mycobacterium tuberculosis, MDR-TB prevalence

## Введение

В настоящее время отмечается существенная позитивная тенденция изменения эпидемической ситуации по туберкулезу, обусловленная как благоприятным социальным положением населения Российской

Федерации, так и успехами государственной политики по борьбе с туберкулезом [1]. Успех мероприятий по борьбе с туберкулезом в первую очередь зависит от успешности выявления и лечения больных туберкулезом с бактериовыделением. По результатам математического моделирования, проведенного К. Стибло [2],

для быстрого снижения распространенности туберкулеза необходимо излечивать 75% пациентов с бактериовыделением. Не сомневаясь в справедливости данной модели, следует отметить, что она была разработана в то время, когда проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, еще не носила существенного и глобального характера. В настоящее время имеются две серьезные проблемы, препятствующие быстрому достижению эпидемического благополучия по туберкулезу и влияющие на скорость динамики эпидемической ситуации по нему. С одной стороны, это туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и лекарственной устойчивостью возбудителя, как минимум к рифампицину, который характеризуется низкой частотой успешного лечения — 53,2–53,5% и, следовательно, более длительным периодом бактериовыделения. Еще более настораживает рост частоты туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью, частота успешного лечения случаев которого среди гражданских лиц составляет 34,2%. [3]. С другой стороны, достижению эпидемического благополучия по туберкулезу препятствует неблагоприятная ситуация по ВИЧ-инфекции, существенно повышающей частоту развития туберкулеза и снижающей результативность его лечения [4]. Сочетание этих двух причин оказывается особенно неблагоприятным: по результатам выборочного исследования 231 случая ТБ/ВИЧ, сочетанного с устойчивостью МБТ как минимум к рифампицину [4], доля успешного лечения составила 16,5% (95% доверительный интервал 12,0–21,5%).

В отличие от оценочного вида показателя распространенности ТБ, принятого ВОЗ и основанного на слежении за пациентами, зарегистрированными на первичные и повторные курсы лечения, в России он формируется на основе диспансерного учета всех больных ТБ вне зависимости от прохождения лечения. При этом методе расчета показатель распространенности ТБ более приближен к истинному значению, чем существующие методы оценки с их значительной степенью неопределенности [5].

В 2018 г. в Северо-Западном федеральном округе реализуется комплекс мероприятий под лозунгом: «СЗФО — территория, свободная от туберкулеза». В связи с этим необходимо проводить мониторинг резервуара туберкулезной инфекции с акцентом на основные угрозы достижения эпидемического благополучия по туберкулезу, знать пути пополнения этой категории больных и причины снятия их с учета по бактериовыделению. Существующая в Российской Федерации система эпидемиологического монито-

ринга туберкулеза позволяет проанализировать этот процесс, называемый в российской фтизиатрии «движением контингентов больных туберкулезом». Следует отметить, что чем выше мобильность контингентов, тем большая часть больных окажется неучтенной представленным вариантом показателя распространенности. Имеется возможность расчета другого показателя — числа больных, бывших на учете в течение отчетного интервала времени, в данном случае года, а именно общее число источников инфекции, появившееся за указанный интервал времени в территории, а главное — провести анализ причин их появления и исключения из эпидемического процесса. Анализ мобильности контингентов бактериовыделителей, в том числе с МЛУ МБТ, был проведен нами ранее [6]. К сожалению, существующие официальные отчетные формы не дают возможности проведения анализа мобильности контингентов бактериовыделителей с ТБ/ВИЧ, хотя такой анализ достаточно важен для поиска путей сокращения резервуара туберкулезной инфекции в условиях нарастающей угрозы ТБ/ВИЧ.

### Цель исследования

Изучение тенденций изменения распространенности туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением (ТОД МБТ+) с МЛУ МБТ, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации.

### Материалы и методы исследования

Изучение показателей распространения ТБ с бактериовыделением МЛУ МБТ проведено на основании анализа данных годовой отчетной формы федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (далее — форма № 33) за 2005–2017 годы по медицинским организациям, подчиненным органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации (РФ)\* Северо-Западного федерального округа (СЗФО) по сравнению с данными по другим федеральным округам и по Российской Федерации в целом.

Показатель распространенности ТОД МБТ+ рассчитывался как отношение числа пациентов, состоящих на диспансерном учете на окончание отчетного года в медицинских организациях, подчиненных Минздраву России, к численности населения на окончание отчетного года, информация о котором получена из открытых демографических данных государственной статистики (<https://www.fedstat.ru>). Для анализа динамики использован темп прироста — отношение прироста

\* Здесь и далее: исключены данные по другим ведомствам: Минюст, Федеральное медико-биологическое агентство, Минобороны, МВД, поскольку сведения из указанных ведомств не включаются в форму № 33.

величины показателя за определенный период времени к его исходному уровню, измеряемое в процентах.

Отчетная форма № 33 позволяет изучить численность и пути изменения учетного количества пациентов («движение» контингентов), в том числе бактериовыделителей с МЛУ МБТ по таблице 2500 раздела 5 «Бактериовыделители, состоящие на учете». В ней указывается, как пополняется число больных туберкулезом с бактериовыделением за счет впервые выявленных рецидивов, больных, ранее не выделявших МБТ, а также прибывших под наблюдение из других учреждений (ведомств). С другой стороны, там же показывается число бактериовыделителей, снятых с учета в связи со смертью от туберкулеза или других причин, прекращением бактериовыделения или выбытием из-под наблюдения в данной медицинской организации. Это позволяет рассчитать общее число и годовое движение наиболее эпидемиологически опасной части резервуара туберкулезной инфекции — бактериовыделителей, получившей у фтизиатров неофициальное наименование «бациллярное ядро», в том числе с наличием МЛУ МБТ.

Для изучения динамики распространенности МЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией 9 территорий СЗФО [Архангельская (АрхО), Калининградская (КалО), Ленинградская (ЛенО), Мурманская (МурО), Новгородская (НовО), Псковская (ПскО) области и республики Карелия (КарР) и Коми, Ненецкий автономный округ (НеАО)] представили отчеты по таблицам формы № 33, заполненным только на пациентов с ТБ/ВИЧ, за 2012–2017 годы.

Показатель прекращения бактериовыделения контингентов рассчитывался как доля от полного количества бактериовыделителей, состоявших на учете в течение всего года. В отличие от показателя абациллирования контингентов, рассчитываемого как отношение числа больных, прекративших бактериовыделение, к среднегодовому числу бактериовыделителей, и являющегося интенсивным, показатель прекращения бактериовыделения является экстенсивным. Это позволяет применять к нему ряд методов современной биостатистики, включая расчет статистической значимости различий.

Статистическая значимость различий оценивалась по критерию углового преобразования Фишера. Критерием статистической значимости различий считали вероятность статистической ошибки первого рода менее 5% ( $p < 0,05$ ). Также рассчитывали 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

## Результаты

Описанная в предшествующей работе [6] стойкая тенденция снижения распространенности туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением (ТОД МБТ+)

среди гражданского населения России продолжилась до 45,7 на 100 тыс. населения в 2017 г. В то же время число больных ТОД с МЛУ МБТ продолжало возрастать до 37 925 в 2016 г. (25,8 на 100 тыс.). В 2017 г. впервые наблюдается заметное снижение количества больных ТОД с МЛУ МБТ на 4,3% — до 36 286 (24,7 на 100 тыс.). Это может быть переломным моментом и началом долговременной положительной тенденции (рис. 1, а).

Если рассмотреть динамику распространения МЛУ-ТБ по федеральным округам РФ (рис. 1, б), можно отметить, что в Центральном федеральном округе (ЦФО) и СЗФО отмечается уже многолетнее достоверное снижение показателя. Рост показателя по РФ после 2009 г. проходил в основном за счет южных и восточных регионов. Однако в последние 2 года и там отмечается тенденция к стабилизации и началу снижения показателя: на 1,2–5,9% за последний год. Это поддерживает оптимистичность ожиданий дальнейшего развития эпидемиологической обстановки. В Южном федеральном округе (ЮФО) в последние 5 лет наблюдаются стохастические изменения показателя: максимальный уровень распространенности МЛУ-ТБ отмечен в 2015 г. — 35,1, после снижения до 28,7 в 2016 г. он снова поднялся до 31,6 в 2017 г., что остается ниже уровня 2014–2015 годов. На эту динамику несущественно повлияло включение в ЮФО республики Крым и Севастополя.

Как видно на рис. 1, а, распространенность ТОД МБТ+ в СЗФО с 2005 по 2017 г. снижалась более быстрыми темпами (на 60,9%), чем в среднем по РФ (на 46,5%). Показатель распространенности ТОД МЛУ в СЗФО стабилизировался на уровне около 21 на 100 тыс. населения уже в 2007–2012 годах, а к 2017 г. он снизился на 31,6% до 14,5 на 100 тыс. населения. В большинстве территорий СЗФО максимальный уровень этого показателя приходится на 2009–2013 годы (см. рис. 1, в). Только в Архангельской, Мурманской областях и Ненецком АО снижение распространенности ТОД МЛУ наблюдается с 2005 г., а после 2013 г. эта тенденция распространяется на все территории СЗФО.

В Российской Федерации неуклонно продолжается рост доли случаев МЛУ-ТБ среди больных ТОД, состоящих на учете по бактериовыделению на конец года: с 26,5% в 2009 г. до 54,0% в 2017 г., а расчет на количество больных, тестированных на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ, показывает, что 50% уровень уже был пройден в РФ в 2014 г. (до 59,0% в 2017 г.), а в СЗФО — в 2012 г. (до 60,8% в 2017 г.) (рис. 2, а).

Эта неблагоприятная тенденция наблюдается во всех федеральных округах Российской Федерации на протяжении всего десятилетия (рис. 2, б). Высокий темп прироста показателя в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) наблюдался на фоне повышения качества бактериологического обследования больных. Даже в федеральных округах с относительно низким

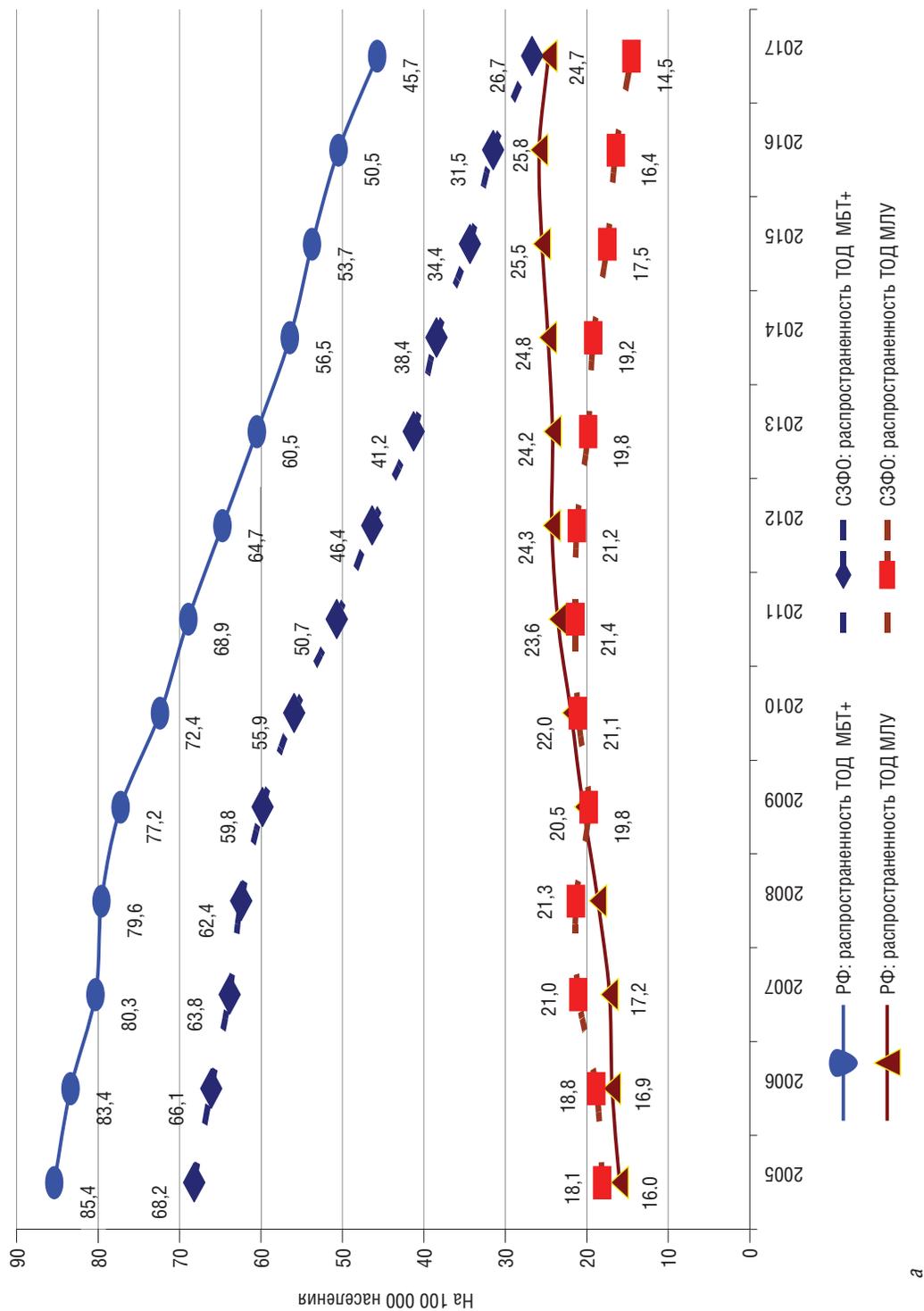


Рис. 1. Динамика распространенности ТОД МБТ+, в том числе с МЛУ МБТ+: а — в Российской Федерации

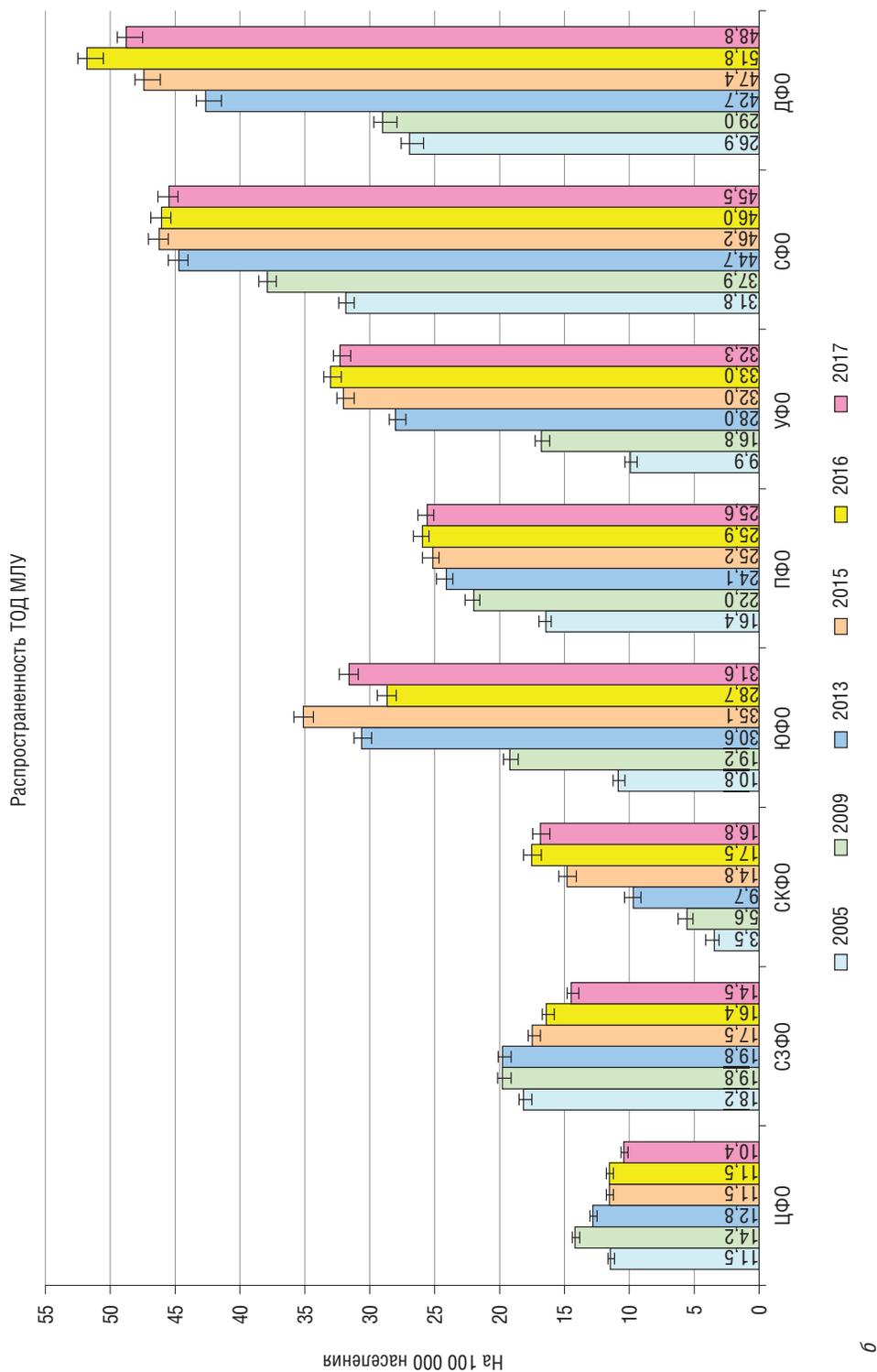
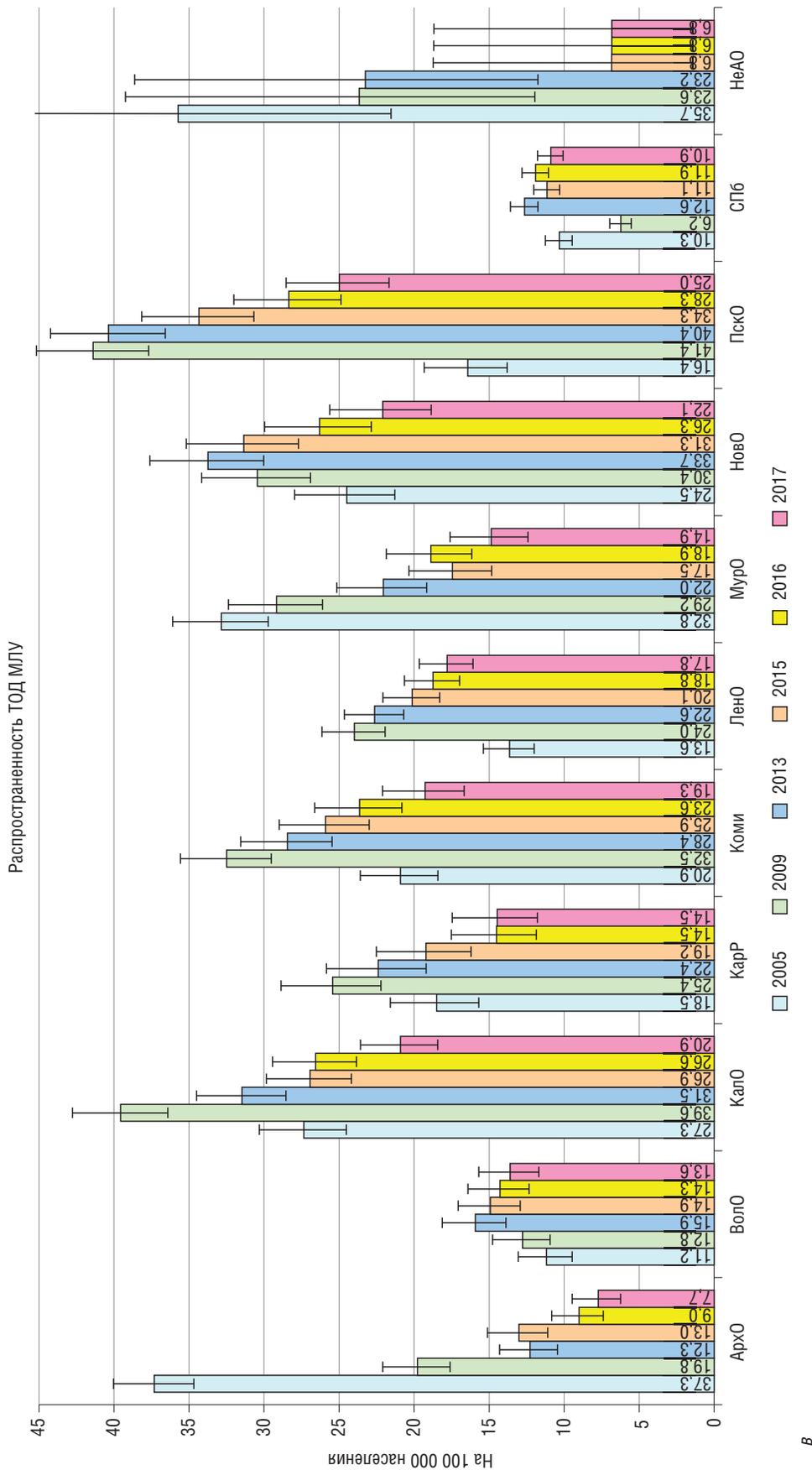


Рис. 1. Продолжение. Динамика распространенности ТОД МБТ+, в том числе с МЛУ МБТ: б — в федеральных округах РФ.

ЦФО — Центральный федеральный округ; СЗФО — Северо-Западный федеральный округ; СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ; ЮФО — Южный федеральный округ; ПФО — Приволжский федеральный округ; УФО — Уральский федеральный округ; СФО — Сибирский федеральный округ; ДФО — Дальневосточный федеральный округ



**Рис. 1. Окончание.** Динамика распространенности ТОД МБТ+, в том числе с МЛУ МБТ+, в субъектах РФ СЗФО (форма № 33, 2005–2017 гг., на 100 тыс. населения).  
 АрхО — Архангельская область; ВолО — Вологодская область; Капо — Калининградская область; КарР — Республика Карелия; ЛенО — Ленинградская область; МурО — Мурманская область; Ново — Новгородская область; ПскоО — Псковская область; НеАО — Ненецкий автономный округ

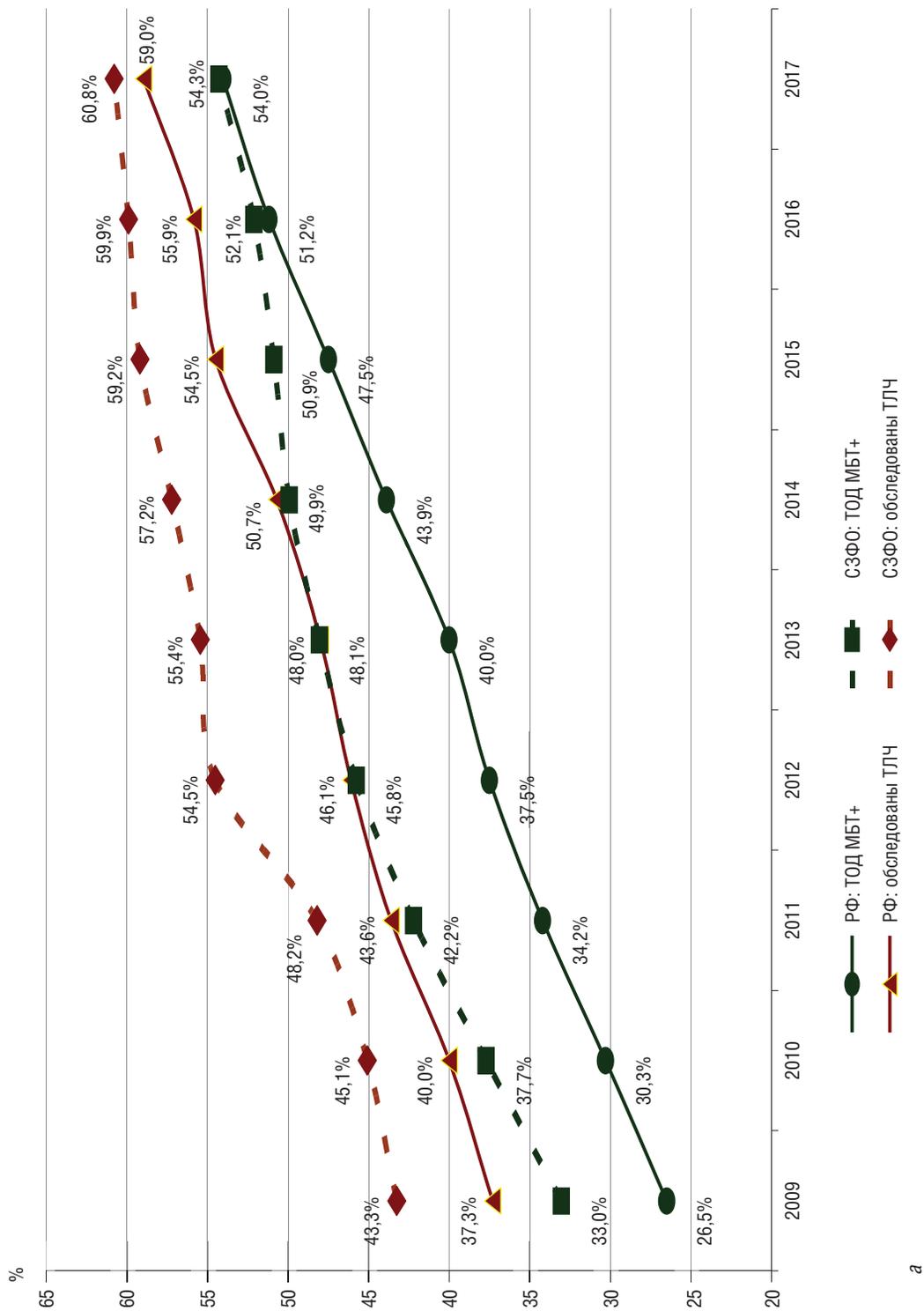
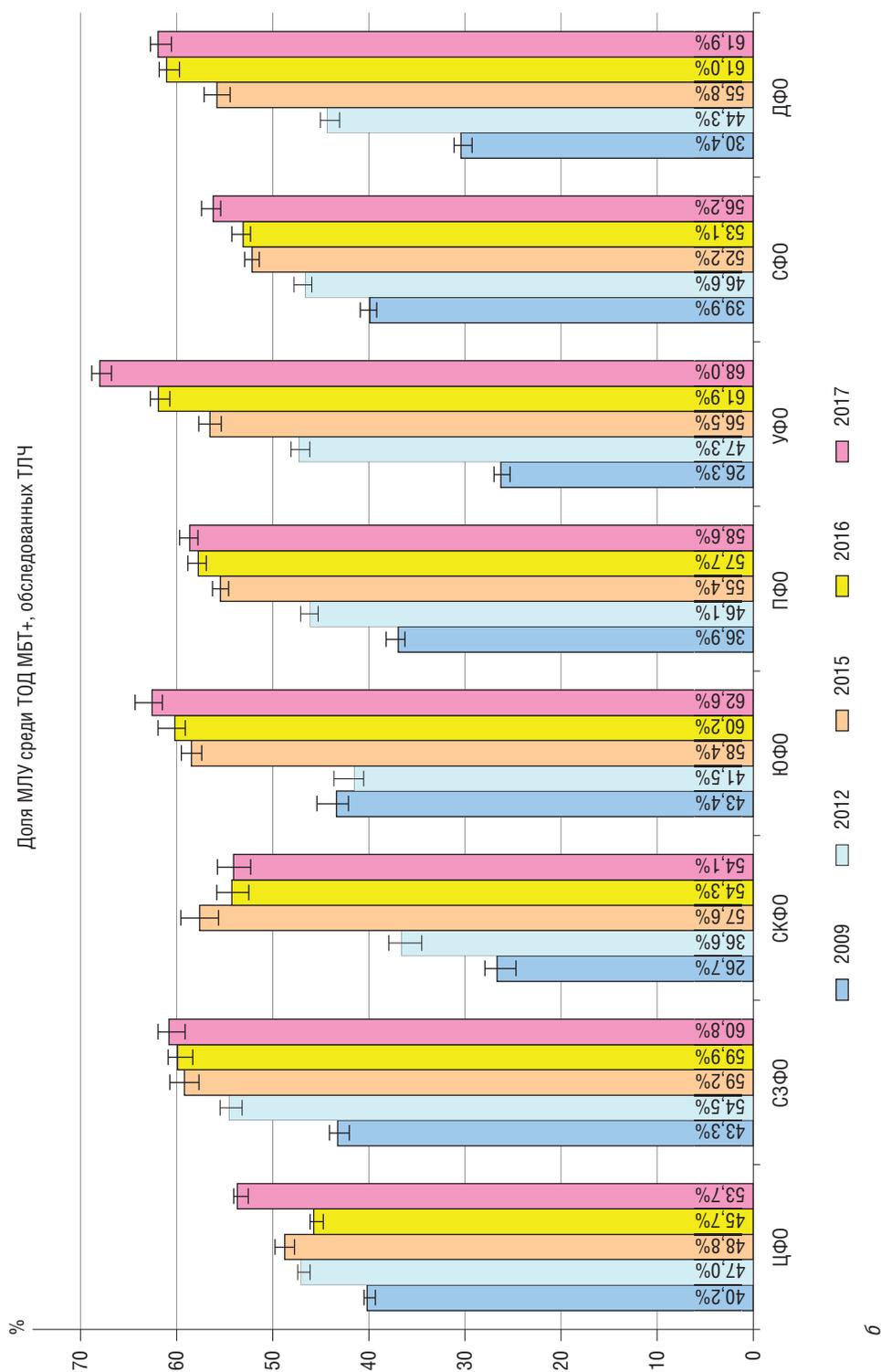
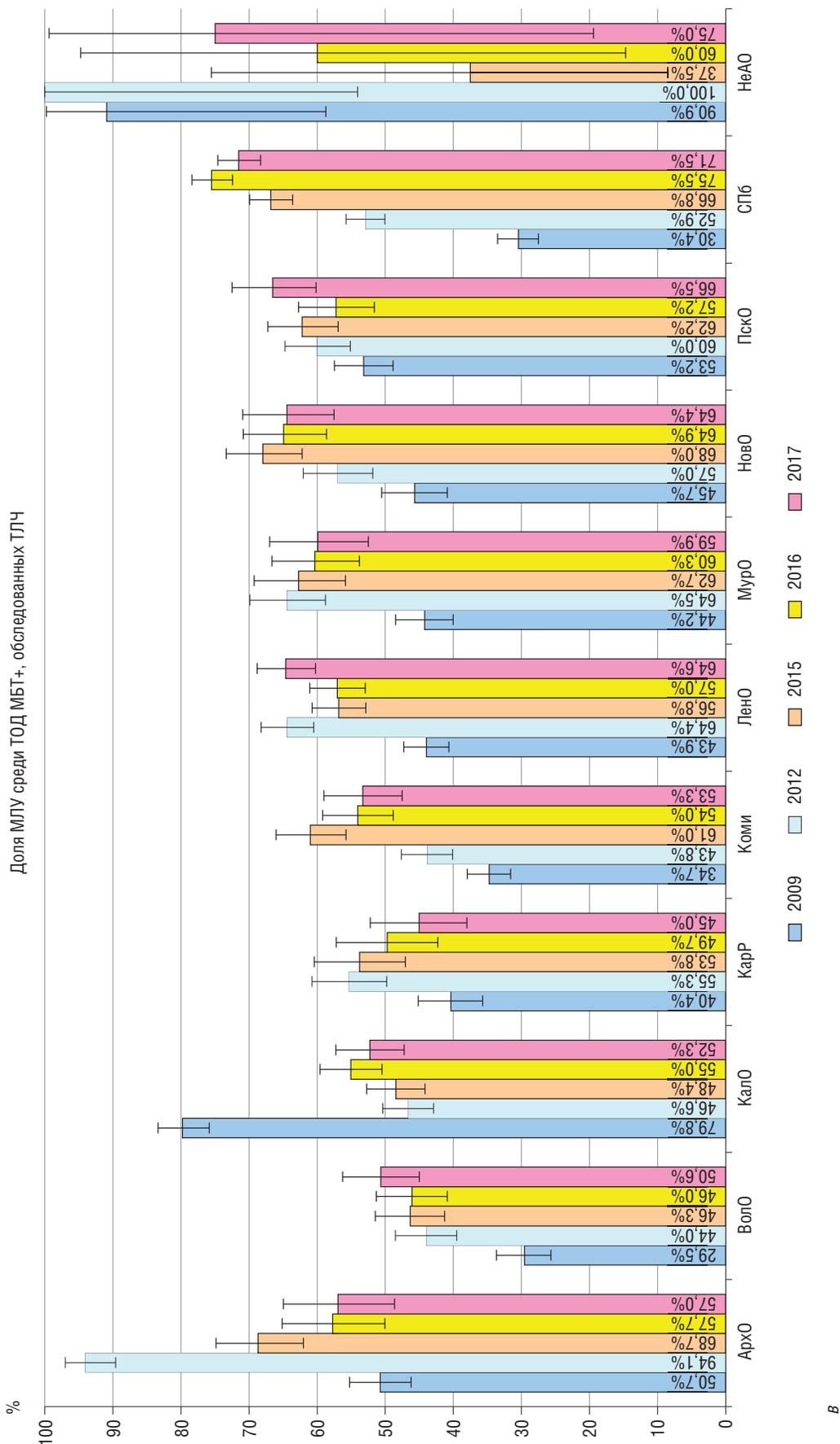


Рис. 2. Доля МЛУ среди больных ТОД с бактериовыведением, обследованных ТЛЧ (ф. № 33, 2009–2017 гг., %): а — динамика доли МЛУ в РФ



**Рис. 2. Продолжение.** Доля МЛУ среди больных ТОД с бактериовыделением, обследованных ТЛЧ (ф. № 33, 2009–2017 гг., %): б — доля МЛУ в федеральных округах. ЦФО — Центральный федеральный округ; СЗФО — Северо-Западный федеральный округ; СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ; ЮФО — Южный федеральный округ; ПФО — Приволжский федеральный округ; УФО — Уральский федеральный округ; СФО — Сибирский федеральный округ; ДФО — Дальневосточный федеральный округ



**Рис. 2. Окончание.** Доля МЛУ среди больных ТОД с бактериовыделением, обследованных ТЛЧ (ф. № 33, 2009–2017 гг., %): в — доля МЛУ в субъектах РФ СЗФО. АрхО — Архангельская область; ВолО — Вологодская область; Капо — Калининградская область; КарР — Республика Карелия; Лено — Ленинградская область; МурО — Мурманская область; Ново — Новгородская область; ПскоО — Псковская область; НеАО — Ненецкий автономный округ

в

уровнем распространенности МЛУ-ТБ (менее 20 на 100 тыс.) их доля среди ТОД МБТ+ составляет около 50% (ЦФО — 48,7%, СКФО — 48,2%, СЗФО — 54,3%), а при расчете на обследованных ТЛЧ во всех округах этот показатель превысил 50%, в том числе в ЦФО — 53,7%, в СКФО — 54,1%, в СЗФО — 60,8%. В округах с более высокой распространенностью МЛУ-ТБ их доля среди МБТ+ составила: в Сибирском федеральном округе (СФО) — 53,0% (среди ТЛЧ — 56,2%), в Приволжском федеральном округе (ПФО) — 55,7% (58,6%), в ДФО — 47,4% (61,9%), в ЮФО — 61,1% (62,6%), в Уральском федеральном округе (УФО) — 60,0% (68,0%).

В последние годы в СЗФО наблюдается замедление темпа прироста показателя. Если в 2012 г. доля МЛУ-ТБ в СЗФО превышала среднероссийский уровень на 7–8%, то в 2017 г. они практически сравнялись (рис. 2, а). В динамике доли МЛУ-ТБ среди больных ТОД в большинстве территорий СЗФО (рис. 2, в) прослеживается тенденция к стабилизации и постепенному переходу к снижению. Стойкое снижение показателя в последние 3–5 лет отмечено в Архангельской, Мурманской, Новгородской областях и республиках Карелия и Коми, но пока только в Архангельской области различие показателя в 2012 и 2017 годах достигает уровня статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

Проведенный ранее анализ доли субъектов РФ с различной частотой МЛУ МБТ среди больных ТОД, состоящих на учете по бактериовыделению на конец года, выявил резко негативную тенденцию [6]. Если в 2005 г. в 85% субъектов Российской Федерации доля МЛУ-ТБ среди больных ТОД МБТ+ на конец года составляла менее 30%, в том числе в 55,4% — менее 20%, и только в 4,8% субъектов — выше 50%, то в 2010 г. количество регионов с долей МЛУ-ТБ ниже 20% уменьшилось в 7,7 раза (7,2%), а с долей выше 30% увеличилось в 5 раз (с 14,5 до 74,7%). В 2015 г. более 95% регионов имеют данный показатель на уровне свыше 30%, в том числе 65% регионов — более 50% (в 32,9% регионов — 50–59% и в 31,8% — более 60%), а частота МЛУ менее 10% уже не встречается. Продолжение этого анализа в 2017 г. показало сохранение этой негативной тенденции: уже не встречается частота МЛУ менее 30%, а в 94% регионов она превышает 40%, в том числе в 21,2% регионов — 40–49%, в 29,4% регионов — 50–59%, а в 43,5% субъектов РФ — уже выше 60%.

Можно отметить, что доля МЛУ-ТБ в структуре всех случаев ТОД, включая случаи ТОД без бактериовыделения, в среднем по РФ превысила 20%, и ее прирост в последние 10 лет составляет в среднем более 1% в год (в 2005 г. — 8,2%, в 2010 г. — 13,1%, в 2015 г. — 20,8%, в 2017 г. — 23,6%). Следует также учесть, что регистрация МЛУ МБТ сцеплена с учетом по бактериовыделению, так что реальная доля МЛУ-ТБ среди больных ТОД значительно выше.

На начало 2017 г. на учете состояли 2278 больных ТОД МБТ+ с МЛУ, а на конец года — 2020 больных. С учетом взятых и снятых с учета в течение года было 3445 больных, что в 1,7 раза больше их количества на конец года и соответствует показателю 24,7 на 100 тыс. населения. Это количество больных мы можем условно принять за количество источников МЛУ-ТБ в течение 2017 г. и рассчитать долю различных источников его пополнения и путей сокращения.

В течение 2017 г. количество источников МЛУ-ТБ в СЗФО (рис. 3, б) пополнялось за счет впервые выявленных больных на 562 человека (16,3% от всех источников в течение года) и рецидивов — на 191 (5,5%) человека. 180 (5,2%) больных были взяты на учет по МЛУ-ТБ в результате прогрессирования процесса с появлением у них в процессе наблюдения бактериовыделения с МЛУ и/или нарастания спектра лекарственной устойчивости МБТ до МЛУ. Прибыло на учет из других учреждений 234 (6,8%) больных МЛУ-ТБ.

Число источников МЛУ-ТБ в СЗФО в 2017 г. сократилось из-за летального исхода на 11,2%: умерли от ТБ 167 (4,8%) больных и от других причин — 218 (6,3%) больных. На 26,5% (913 больных) количество источников МЛУ-ТБ уменьшилось в результате прекращения бактериовыделения. Выбыли на учет в другие учреждения 127 (3,7%) больных.

По сравнению с РФ, в СЗФО (рис. 3) резервуар МЛУ-ТБ достоверно чаще пополнялся за счет впервые выявленных больных ТБ (16,3% в СЗФО против 14,0% в целом по РФ) и рецидивов (5,5% против 4,7%), но реже из-за прогрессирования процесса (5,2% против 8,0%), и также в 1,4 раза чаще происходило прекращение бактериовыделения (26,5% против 18,6%) и реже отмечался летальный исход (от ТБ — 4,8% против 5,5%, не от ТБ — 6,3% против 7,4%);  $p < 0,05$ .

Сравнение динамики количества бактериовыделителей с наличием и отсутствием МЛУ МБТ в СЗФО (рис. 3, б) показывает, что движение количества источников МЛУ-ТБ по сравнению с движением количества бактериовыделителей без МЛУ-ТБ значительно менее динамично: почти две трети (66,1%) больных состояли на учете с предшествующего года (без МЛУ — 54,9%,  $p < 0,001$ ). Число источников туберкулезной инфекции без МЛУ-ТБ в 2 раза чаще пополнялось за счет впервые выявленных больных (32,6% против 16,3%,  $p < 0,001$ ) и в 1,6 раза чаще сокращалось в результате прекращения бактериовыделения (42,0% против 26,5%,  $p < 0,001$ ). Следует отметить, что число источников МЛУ-ТБ в 2 раза чаще пополнялось за счет прогрессирования с туберкулеза бактериовыделением (5,2% против 2,6%,  $p < 0,001$ ), а смерть пациента от ТБ регистрировалась в 1,7 раза чаще (4,8% против 2,8%,  $p < 0,001$ ). В результате движения контингентов за год

количество источников туберкулезной инфекции без МЛУ уменьшилось на 18,7% (с 2092 до 1701 больных), а количество источников МЛУ-ТБ — лишь на 11,3% (с 2278 до 2020 больных).

По сравнению с РФ в СЗФО в 2017 г. (рис. 3, б) резервуар активной туберкулезной инфекции сокращался более интенсивно как при наличии МЛУ (в 2,6 раза

быстрее — на 11,3% в СЗФО против 4,3% в целом по РФ), так и при отсутствии МЛУ (на 18,7% против 14,7%). По сравнению с РФ достоверная разница ( $p < 0,05$ ) долей при наличии и отсутствии МЛУ отмечена в СЗФО по большинству путей пополнения и сокращения резервуара, кроме частоты рецидивов, смерти не от ТБ и выбытия пациентов.

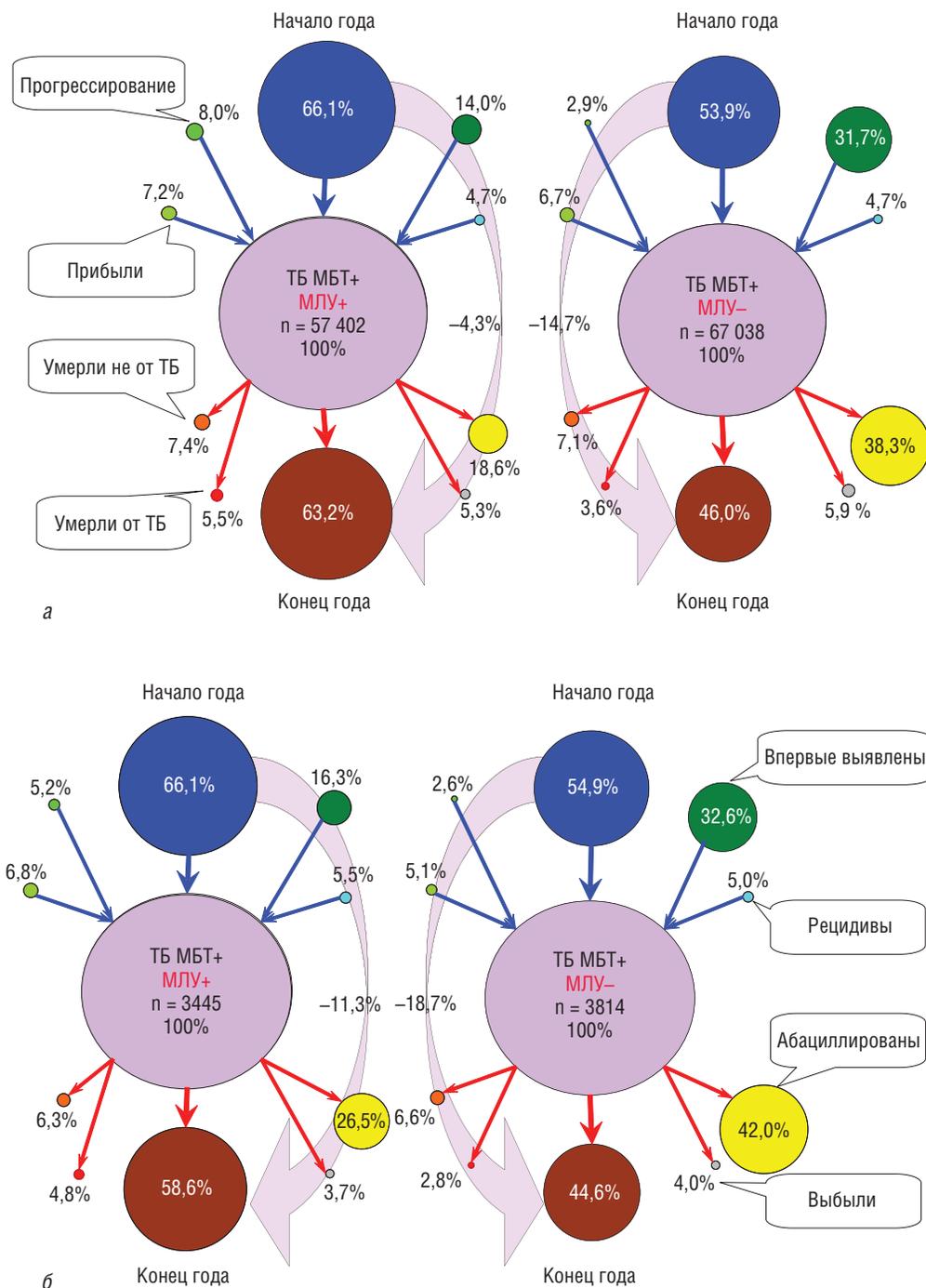


Рис. 3. Доля бактериовыделителей с наличием и отсутствием МЛУ МБТ, различными путями взятых и снятых с учета в 2017 г. в РФ и СЗФО: а — Российская Федерация; б — Северо-Западный федеральный округ

Изучение динамики количества больных МЛУ-ТБ, которые различными путями были взяты и сняты с учета, выявляет некоторые закономерности (рис. 4).

С 2005 по 2016 г. пополнение резервуара активной туберкулезной инфекции с МЛУ МБТ в РФ возрастало по всем источникам: количество впервые выявленных

больных МЛУ-ТБ увеличилось в 2 раза, рецидивов — в 2,3 раза, а случаев прогрессирования с развитием МЛУ — в 4,2 раза, прибывших — в 2 раза. Только в 2017 г. по большинству из них наметилась благоприятная тенденция сокращения. В СЗФО уже после 2009 г. наблюдается тенденция к стабилизации пополнения

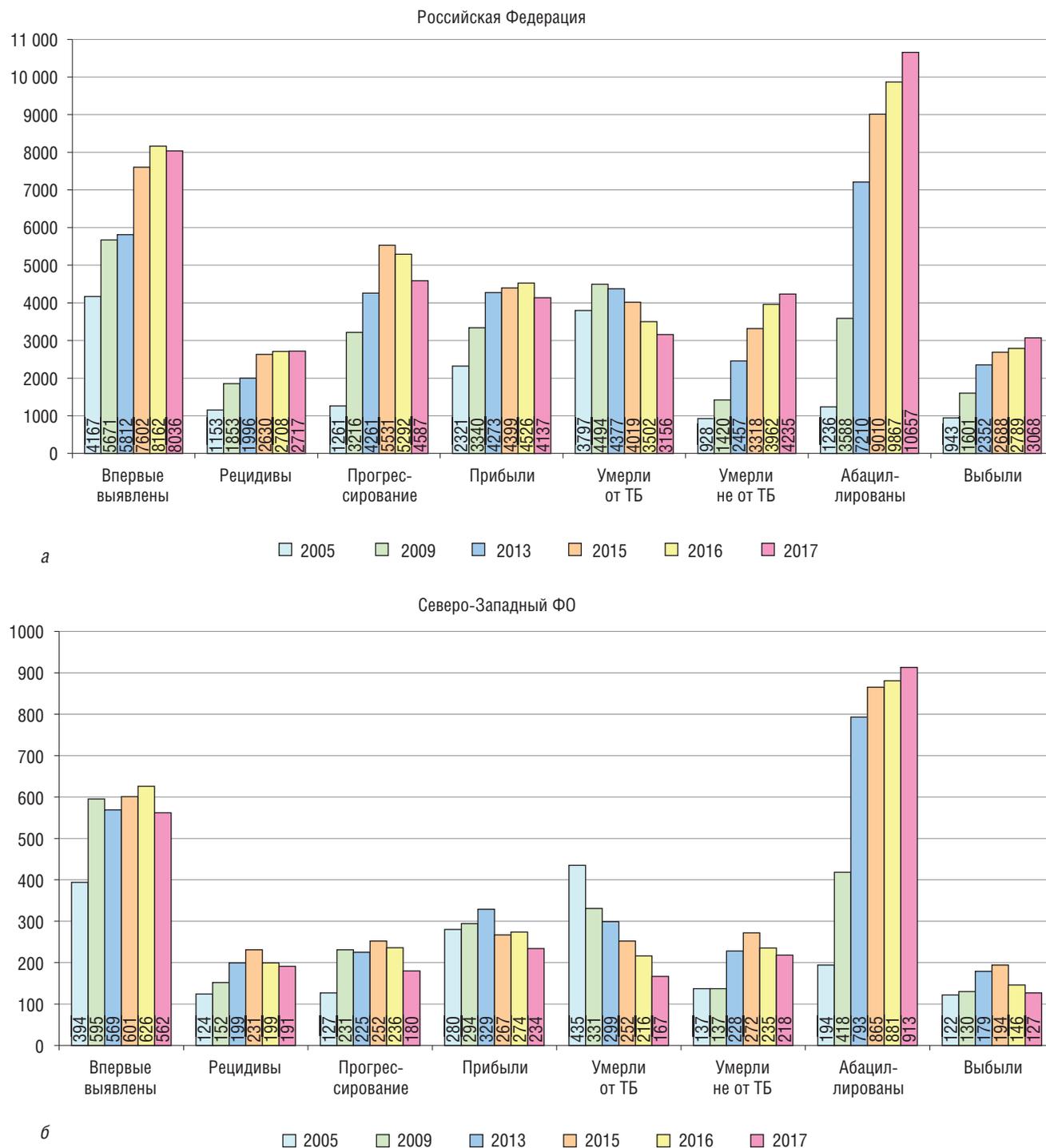


Рис. 4. Количество бактериовыделителей с МЛУ МБТ: пути взятия на учет и снятия с учета в целом по Российской Федерации (а) и Северо-Западному федеральному округу (б) в 2005–2017 годах

резервуара практически по всем путям с переходом к их сокращению. Влияние миграции в СЗФО снижается наиболее быстрым темпом: количество прибывших с МЛУ за 5 лет снизилось на 29%.

В путях снятия с учета преобладают две диаметрально противоположные причины: летальный исход и прекращение бактериовыделения. Количество пациентов, умерших от ТБ, в РФ в последние годы

уменьшается, однако одновременно растет число пациентов, умерших от других причин, вероятно, в основном от ВИЧ-инфекции (В.20.0). Количество пациентов, умерших от туберкулеза, за 12 лет снизилось на 17% (по сравнению с 2011 г. — снижение на 33%), в то время как число пациентов, умерших от других причин, возросло в 4,6 раза. Общее число случаев летальных исходов увеличилось в 1,6 раза (в 2017 г.

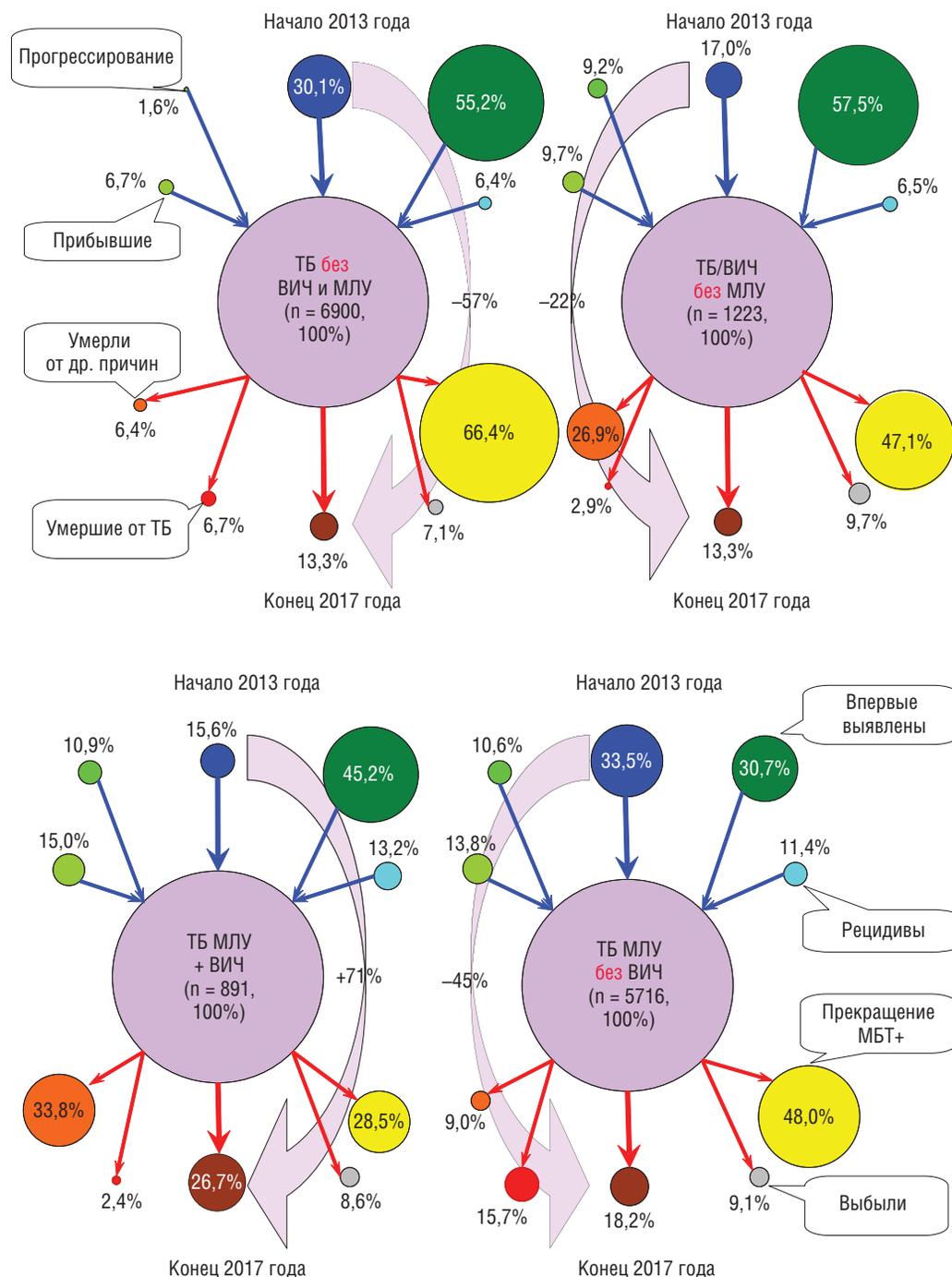


Рис. 5. Доля бактериовыделителей с наличием и отсутствием МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекции, различными путями взятых на учет и снятых с учета в период с 2013 по 2017 г. (9 субъектов Северо-Западного федерального округа)

впервые снизилось на 1% за год). В то же время особенно заметен высокий темп прироста числа пациентов, прекративших бактериовыделение, — в 8,6 раза.

В СЗФО наблюдаются похожие тенденции. Количество умерших от ТБ снизилось по сравнению с 2005 г. в 2,6 раза, а прекративших бактериовыделение возросло в 4,7 раза. Однако в отличие от среднероссийских тенденций в последние 5 лет отмечены: снижение количества выбывающих и стабилизация уровня умерших не от ТБ.

Последнее явно связано с успехами борьбы с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ в СЗФО. Если с 2013 по 2017 г. распространенность ТБ/ВИЧ в РФ выросла на 29,3% (с 15,7 до 20,3 на 100 тыс.), то в СЗФО она снизилась на 3,4% (с 13,1 до 12,7).

Однако официальное статистическое наблюдение не содержит сведений о выявлении МЛУ МБТ у пациентов с сочетанной патологией ВИЧ/ТБ. В связи с этим было проведено специальное исследование, включающее анализ движения контингентов указанных пациентов (рис. 5).

Всего в течение 5 лет (с начала 2013 до конца 2017 г.) на диспансерном учете состояли 14 730 больных ТБ органов дыхания МБТ+. Они были разделены на четыре группы:

- 1) больные ТБ МБТ+ без МЛУ и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ– МЛУ–) — 6900 чел.;
- 2) больные ТБ МБТ+ без МЛУ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ+ МЛУ–) — 1223 чел.;

3) больные ТБ МБТ+ с МЛУ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ+ МЛУ+) — 891 чел.;

4) больные ТБ МБТ+ с МЛУ без ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ– МЛУ+) — 5716 чел.

Наиболее благополучная группа ТБ/ВИЧ– МЛУ– характеризуется высокой частотой пополнения за счет ВВ больных (55,2%), успешным лечением (прекращение бактериовыделения у 66,4% пациентов) и низкой летальностью (13,1%). В этой группе наиболее редко (1,6%,  $p < 0,001$ ) по сравнению с остальными группами (9,2–10,9%) происходит пополнение за счет прогрессирования процесса с появлением бактериовыделения без МЛУ. Численность этих контингентов сокращается наиболее быстро — на 56,7% за 5 лет.

Второй по темпу уменьшения контингентов оказалась группа ТБ/ВИЧ– МЛУ+ — на 45,6% за 5 лет. Численность этой группы в наименьшей степени зависела от выявления новых случаев (30,7%), а в наибольшей степени влияет длительность наблюдения с высокой долей случаев, остающихся под диспансерным наблюдением с прошлых лет (33,5%). Наличие МЛУ ТБ удлиняет сроки лечения, снижая частоту прекращения бактериовыделения (48,0%) и повышая вероятность смерти от ТБ (15,7%).

Группа ТБ/ВИЧ+ МЛУ– наиболее динамична, ее численность в наибольшей степени зависит от регистрации новых случаев (57,5%), а количество пациентов, оставшихся на учете с прошлых лет, минимально. Значительная часть пациентов либо прекращают бактериовыделение (47,1%), либо умирают «от других причин»

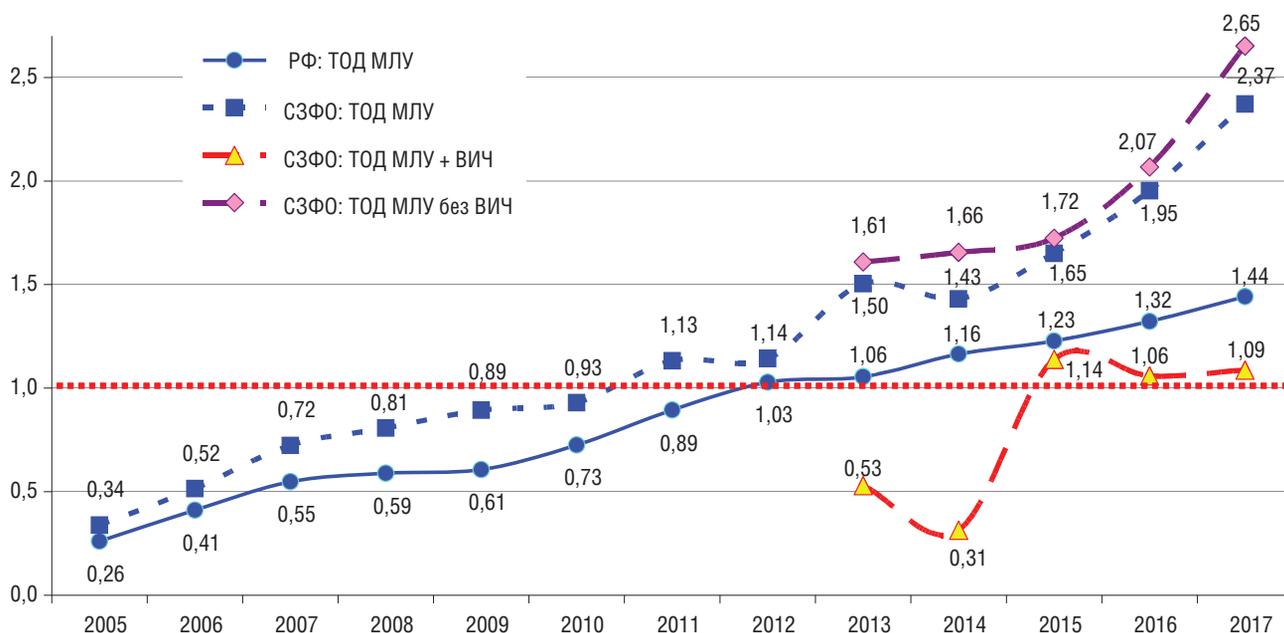


Рис. 6. Соотношение количества больных ТОД с МЛУ, прекративших бактериовыделение, и умерших в 2005–2017 гг. РФ — Российская Федерация; СЗФО — Северо-Западный федеральный округ

(26,9%), в число которых включаются и случаи смерти от туберкулеза как вторичного заболевания по отношению к основной причине смерти — ВИЧ-инфекции.

Значительный рост числа больных на диспансерном учете наблюдался только в наиболее тяжелой группе ТБ/ВИЧ+ МЛУ+ — на 71%. Величина этой группы умеренно зависела от выявления новых случаев (45,2%). По сравнению с остальными группами состоящие в ней пациенты достоверно ( $p < 0,001$ ) реже прекращают бактериовыделение (28,5%) и у них чаще всего регистрируется летальный исход «от других причин» (33,8%). Пополнение контингентов за счет рецидивов и прибывших больных наблюдалось достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) в группах с МЛУ МБТ (соответственно 11–13 и 14–15%) по сравнению с группами без МЛУ МБТ (6–7 и 7–10%).

Таким образом, темп снижения распространенности ТБ с бактериовыделением в СЗФО зависит от наличия у пациентов МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекции. Снижение показателя в основном происходит за счет случаев, не имеющих отягощающих факторов в виде МЛУ и ВИЧ-инфекции. Среди бактериовыделителей доля пациентов с МЛУ и ВИЧ-инфекцией возросла в 3,9 раза — с 3,2% в начале 2013 г. до 12,5% в конце 2017 г. ( $p < 0,001$ ).

Наиболее наглядно успешность лечебных мероприятий демонстрирует соотношение количества

прекративших бактериовыделение больных ТОД с МЛУ к умершим больным (рис. 6), величина которого постоянно растет: с 0,26 в 2005 г. до 1,44 в 2017 г. Нельзя не отметить, что только с 2012 г. количество прекративших бактериовыделение больных ТОД с МЛУ стало превышать число умерших от всех причин.

В СЗФО отношение количества больных ТОД с МЛУ, прекративших бактериовыделение, к количеству умерших в последние 5 лет возрастает гораздо более высокими темпами, превысив в 2017 г. среднероссийский уровень (1,44) в 1,6 раза (2,37). Присоединение ВИЧ-инфекции существенно снижает этот показатель — в последние 3 года он составляет для больных ТОД МЛУ + ВИЧ немногим более единицы (1,06–1,14).

Учет разнонаправленности тенденций динамики количества бактериовыделителей с наличием или отсутствием МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекции позволяет дифференцированно рассчитать закономерности их изменения и прогноз на ближайшие годы. Количество пациентов на учете на конец года снизилось за период с конца 2012 по конец 2017 г.: ТБ/ВИЧ– МЛУ с 2074 до 670, ТБ/ВИЧ– МЛУ+ с 1914 до 838, ТБ/ВИЧ+ МЛУ– с 208 до 163; а число ТБ/ВИЧ+ МЛУ+ возросло со 139 до 238 человек. Применение напращиваемой линейной аппроксимации дает оптимистичные результаты и прогнозирует на конец 2018 г. в сумме

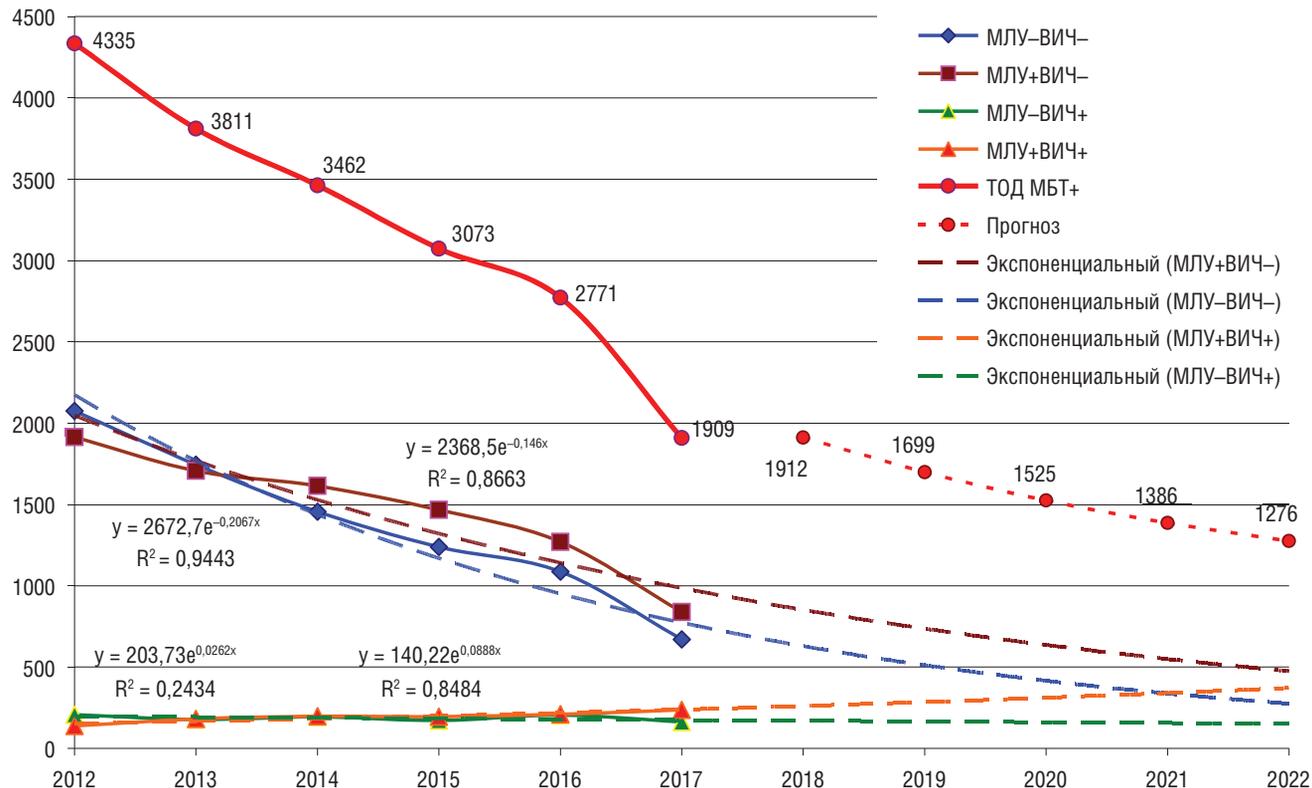


Рис. 7. Динамика (2012–2017) и прогноз (до 2022 г.) числа бактериовыделителей с наличием и отсутствием МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекции для 9 субъектов Северо-Западного федерального округа

1663 бактериовыделителя, а к 2022 г. — снижение до минимума (472 человека) с практическим исчезновением бактериовыделителей без ВИЧ-инфекции. В последующие годы показатель практически стабилизируется с медленным ростом их числа за счет пациентов с сочетанной патологией до 504 в 2025 г. Более реалистичным представляется прогноз, основанный на экспоненциальной модели развития эпидемической тенденции (рис. 7).

Если резкое снижение количества бактериовыделителей в 2017 г. не являлось следствием нового фактора с долговременным дальнейшим воздействием и сохранится неизменным действие других факторов, влиявших на эпидемический процесс в изученные годы, то можно ожидать замедления темпа снижения распространения ТБ МБТ+ с ухудшением структуры. Доминирующее влияние на динамику распространения ТБ МБТ+ будут оказывать факторы наличия МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекции, особенно в их сочетании. К 2022 г. более 40% бактериовыделителей могут иметь ВИЧ-инфекцию и более двух третей — МЛУ МБТ.

## Заключение

Наблюдающаяся в Российской Федерации устойчивая тенденция снижения распространенности туберкулеза в полной мере относится лишь к случаям заболевания без МЛУ МБТ. Количество больных с МЛУ-ТБ в целом по РФ до 2016 г. сохраняло тенденцию к росту; только в ЦФО и СЗФО с относительно низким уровнем распространенности МЛУ-ТБ отмечалось многолетнее достоверное снижение показателя. Определенное влияние на рост показателей оказывает и повышение результативности микробиологической диагностики туберкулеза.

Повсеместное качественное изменение структуры туберкулеза с нарастанием доли МЛУ-ТБ не может не оказать значительного негативного влияния на ре-

зультаты лечения и направленность дальнейших эпидемических тенденций.

Только в 2017 г. впервые по РФ наблюдается заметное снижение количества больных ТОД с МЛУ МБТ на 4,3%. Есть основания считать, что это может быть переломным моментом и началом долговременной положительной тенденции. В СЗФО такая тенденция наблюдается уже на протяжении последнего пятилетия.

Пополнение числа источников МЛУ-ТБ в СЗФО происходит преимущественно за счет впервые выявленных случаев туберкулеза. После 2009 г. наблюдается тенденция к стабилизации объема пополнения резервуара практически по всем путям с переходом к их сокращению. Влияние миграции в СЗФО снижается наиболее быстрым темпом: количество прибывших с МЛУ за 5 лет снизилось на 29%.

По сравнению с РФ в СЗФО резервуар МЛУ-ТБ достоверно чаще пополнялся за счет впервые выявленных больных ТБ (16,3%) и рецидивов (5,5%), но реже из-за прогрессирования процесса (5,2%), также чаще происходило прекращение бактериовыделения (26,5%) и реже летальный исход (от ТБ — 4,8%, не от ТБ — 6,3%).

Темп снижения распространенности ТБ с бактериовыделением зависит от наличия у пациентов МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекции. Снижение показателя в основном происходит за счет случаев, не имеющихотягощающих факторов в виде МЛУ и ВИЧ-инфекции. При сохранении этих эпидемических тенденций темп снижения распространения ТБ МБТ+ будет замедляться с ухудшением структуры. Доминирующее влияние на дальнейшую динамику распространения ТБ МБТ+ будут оказывать факторы наличия МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекции, особенно в их сочетании.

Использование предложенного показателя прекращения бактериовыделения позволяет надежно (с применением современных методов биostatистики) отследить динамику резервуара туберкулеза.

## Список литературы

1. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (8): 15–24. [Nechaeva O.B. TB situation in Russia. Tuberculosis and Lung Diseases 2018; 96 (8): 15–24 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
2. Styblo K., Bumgarner R. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. Paris: Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress: report. Intern. Un. against. Tuberculosis and Lung Diseases 1991; (2): 60–72.
3. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016–2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы С.А. Стерликов, О.Б. Нечаева, И.М. Сон, С.А. Попов, В.С. Бурыхин, С.Б. Пономарёв, В.В. Тестов, Л.И. Русакова, С.В. Корниенко,

О.В. Струкова, Д.А. Кучерявая, О.В. Обухова, А.В. Дергачёв / под ред. С.А. Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ 2018: 81. [Sectoral and Economic Indicators of Anti-TB Work in 2016–2017 Analytical review of key indicators and statistics S.A. Sterlikov, O.B. Nechaeva, I.M. Son, S.A. Popov, V.S. Burikhin, S.B. Ponomaryov, V.V. Testov, L.I. Rusakova, S.V. Kornienko, O.V. Strukova, D.A. Kucheryavaya, O.V. Obukhova, A.V. Dergachov ed. by S.A. Sterlikov. Moscow: RIO CNIIOIZ 2018: 81 (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9906257-7-8.

4. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения Г.Ж. Ашенова, В.Б. Галкин, З.М. Загдын, О.Г. Зырянова, М.А. Комкова, Ю.С. Кононенко, М.В. Лехляйдер, М.А. Милютин, Б.М. Малиев, О.Б. Нечаева, О.В. Овсянкина, В.И. Панасюк, С.В. Петухова, Н.Д. Пирогова, С.Б. Пономарёв, С.А. Попов, Л.И. Русакова, О.А. Подгайна, А.К. Свичарская, С.В. Смердин, С.А. Стерликов, А.Н. Стрелков, В.В. Тинькова,

- Е.Г. Фролов, Л.Н. Чиганова, Е.А. Юхнова / под ред. С.А. Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ. 2018: 67. [TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, Peculiarities of Clinical Manifestations, and Treatment Outcomes H.Zh. Ashenova, V.B. Galkin, Z.M. Zahdyn, O.G. Zyryanova, M.A. Komkova, Y.S. Kononenko, M.V. Lekhlyayder, P.A. Milyutina, B.M. Maliev, O.B. Nechayeva, O.V. Ovsyankina, V.I. Panasyuk, S.V. Petukhova, N.D. Pirogova, S.B. Ponomarov, S.A. Popov, L.I. Rusakova, O.A. Podgainaya, A.K. Svicharskaya, S.V. Smerdin, S.A. Sterlikov, A.N. Strelkov, V.V. Tin'kova, E.G. Frolov, L.N. Chiganova, Y.A. Yukhnova / ed. by S.A. Sterlikov. Moscow: RIO CNIOIZ 2018: 81 (In Russ.)]. ISBN 978-5-9906257-4-7.
5. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (6): 9–21. [Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. Tuberculosis and Lung Diseases 2017; 95 (6): 9–21 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21.
6. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Баласанянц Г.С., Яблонский П.К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (3): 5–12. [Galkin V.B., Sterlikov S.A., Balasanyants G.S., Yablonskiy P.K. Changes in the prevalence of drug resistant tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases. 2017; 95 (3): 5–12 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12.

Поступила в редакцию 14.02.2019 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; ORCID 0000-0003-0672-2816;

*Стерликов Сергей Александрович* — доктор медицинских наук, заместитель руководителя Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации по программному мониторингу; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: sterlikov@list.ru; ORCID 0000-0001-8173-8055;

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: glhirurg2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643;

*Бельтюков Михаил Витальевич* — кандидат технических наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: mikebat@mail.ru; ORCID 0000-0002-3364-561X;

*Гришко Алевтина Николаевна* — доктор медицинских наук, научный консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, д. 2-4; e-mail: spbniif\_omo@mail.ru;

*Баглина Светлана Сергеевна* — фельдшер организационно-методического отдела Новгородского клинического специализированного центра фтизиопульмонологии; 173020, Великий Новгород, ул. Парковая, д. 11; e-mail: Omotub\_nov@mail.ru;

*Васильева Татьяна Владимировна* — заведующая организационно-методическим отделением Ленинградского областного противотуберкулезного диспансера; 191104, Санкт-Петербург, пер. Ногина, д. 5, лит. Б; e-mail: tublo@yandex.ru;

*Данилова Татьяна Ивановна* — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Ленинградского областного противотуберкулезного диспансера; 191104, Санкт-Петербург, пер. Ногина, д. 5, лит. Б; e-mail: ftizdti@mail.ru;

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

*Кулижская Анастасия Игоревна* — заведующая организационно-методическим кабинетом Архангельской области Архангельского клинического противотуберкулезного диспансера; 163002, г. Архангельск, пр. Чумбарова-Лучинского, д. 29-60; e-mail: a\_lamova@hotmail.com;

*Милюткина Полина Анатольевна* — специалист по мониторингу Республиканского противотуберкулезного диспансера; 185005, г. Петрозаводск, ул. Л. Толстого, д. 40; e-mail: omk@ptd-rk.ru;

*Преснова Светлана Эдуардовна* — главный врач Мурманского областного противотуберкулезного диспансера; 183034, г. Мурманск, ул. Адмирала флота Лобова, д. 12; e-mail: presnovas@mail.ru;

*Пятунин Сергей Владимирович* — заместитель главного врача по медицинской части Окружного противотуберкулезного диспансера; 166000, Ненецкий автономный округ, г. Нарьян-Мар, ул. 60 лет Октября, д. 49а; e-mail: s.pyatunin@naotub.ru;

*Тоинова Снежана Владимировна* — заместитель главного врача по организационно-методической работе Республиканского противотуберкулезного диспансера; 167981, г. Сыктывкар, ул. Димитрова, д. 3; e-mail: rptd74@mail.ru;

*Туркина Елена Николаевна* — заведующая организационно-методическим кабинетом противотуберкулезного диспансера Калининградской области; 236010, Калининград, Дубовая аллея, д. 5; e-mail: pt-omk@optd39.ru;

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

УДК 616-097+616.24-002.5-036.17

# Иммуногенные свойства модифицированных клеточных стенок *Mycobacterium tuberculosis*\*

В.Г. Авдиенко, И.В. Козлова, С.С. Бабаян, А.С. Зайцева,  
И.В. Бочарова, В.Я. Гергерт

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

## Immunogenic properties of modified cell walls of *Mycobacterium tuberculosis*

V. Avdienko, I. Kozlova, S. Babayan, A. Zajceva, I. Bocharova, V. Gergert

Central TB Research Institute, Moscow

© Коллектив авторов, 2019 г.

### Резюме

Клеточная оболочка *M. tuberculosis* в зависимости от фазы роста содержит от 40 до 70% белка. Белки обеспечивают рецепторно-избирательную проницаемость, создают систему пор, защищают от переваривания в фагосоме и от иммунной системы хозяина, система токсин-антитоксин позволяет бороться с другими бактериями. Изучены иммунологические свойства антигенов дигестивно- и химически-модифицированной клеточной стенки *M. tuberculosis* (КС), в которых в результате воздействия были разрушены практически все белки. **Материалы и методы исследования.** Проведена обработка КС протеиназой К (КС-prK), или 5N NaOH (КС-NaOH). Мыши BALB/c проиммунизированы модифицированными КС, в иммуноблоттинге изучены спектры полученных антител. В ИФА исследована реакция противотуберкулезных моноклональных антител (МАТ) с КС. На 112 сыворотках больных туберкулезом, микобактериозами, другими нетуберкулезными заболеваниями и здоровых доноров изучены диагностические показатели модифицированных КС. **Результаты.** Иммуноблоттинг с гипериммунными сыворотками мышей выявил сужение спектра распознаваемых антигенов с 30 полос при иммунизации исходным препаратом до 17 КС-prK и 14 КС-NaOH.

В ИФА с МАТ реакция с белками МРТ63, МРТ64, 25 кДа полностью исчезала. С гликопротеинами HspX, МРТ83, Ag85, 38 кДа, pstS/phoS и гликолипопротеином LpqH наблюдали различные образцы связывания в зависимости от распознаваемых МАТ эпитопов. Необычную реакцию выявляли против Rv1681 (молибдоптерин), наряду с потерей связывания после модификации КС наблюдали увеличение реакции, что возможно указывало на экранированность некоторых участков антигена, которая исчезала после обработки NaOH. МАТ против CFP10, Rv0009 (18–19 кДа), Rv0341 и углеводного антигена >30 кДа реагировали после любой обработки, что объясняется особой компарментализацией этих антигенов внутри пор цитоплазматической мембраны или микомембраны. Исследования IgG в сыворотке больных с модифицированными антигенами не выявили более высоких значений показателей специфичности и чувствительности в сравнении с исходным препаратом КС. Замечено достоверное увеличение аффинности/концентрации выявляемых противотуберкулезных IgG антител как в сыворотках иммунных животных, так и в сыворотках больных туберкулезом легких, особенно выраженное на препаратах КС-NaOH. **Заключение.** Дигестивная и химическая обработка КС позволила исследовать осо-

\* Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-0018 «Изучение механизмов врожденного и адаптивного звеньев иммунного ответа при туберкулезе и интерстициальных заболеваниях легких».

бенности скрытых антигенов КС *M. tuberculosis* и иммунный ответ на них у человека и животных.

**Ключевые слова:** микобактериальная клеточная стенка, химическая модификация, дигестивная обработка, моноклональные антитела, сыворотки

### Summary

The envelope of *M. tuberculosis* contains from 40 to 70% protein in depending from the growth phase. Proteins supports receptor-selective permeability, create a pore system, perform protection from phagosomal digestion and guard from the host immune system, and the toxin-antitoxin allows to fight with other bacteria. Immunological properties of antigens of the digestive and chemically modified cell wall of *M. tuberculosis* (CW) were studied, in which almost all proteins were destroyed as a result of the impact. **Materials and methods of research.** The CW were treated with proteinase K (CW-prK), or 5N NaOH (CW-NaOH). The mice BALB/c were immunized with modified CW and the spectra of the obtained antibodies were studied in immunoblotting. In ELISA investigated the reaction of tuberculosis monoclonal antibodies (mAbs) with the CW. Diagnostic parameters of modified CW were studied on 112 sera of patients with tuberculosis, mycobacteriosis, other non-tuberculosis diseases and healthy donors. **Results.** Immunoblotting with hyperimmune mouse sera revealed a narrowing of the spectrum of recognized antigens from 30 bands

with immunization the initial CW to 17 bands by CW-prK and 14 bands by CW-NaOH. Reaction mAbs with proteins MPT63, MPT64, 25 kDa completely disappeared in ELISA. With glycoproteins HspX, MPT83, Ag85, 38 kDa, pstS/phoS and glycolipoprotein LpqH observed different patterns of binding depending on the epitopes recognized by mAbs. An unusual reaction was detected with Rv1681 (molybdopterin). Along with the loss of binding after modification of CW, an increase in the reaction was observed, which may indicate the shielding of some parts of the antigen that disappeared after treatment. mAbs to CFP10, Rv0009 (18–19 kDa), Rv0341 and carbohydrate antigen >30 kDa reacted after any treatment, due to the special compartmentalization of these antigens inside the pores of the cytoplasmic membrane or mycomembrane. Studies of IgG in serum of patients with modified antigens did not reveal higher values of specificity and sensitivity in comparison with the initial preparation of CW. There was a significant increase in affinity/concentration of detected anti-TB IgG antibodies both in the sera of immune animals and in the sera of patients with pulmonary tuberculosis, especially expressed in preparations of CW-NaOH. **Conclusion.** Digestive and chemical treatment of CW allowed to investigate the features of hidden antigens of *M. tuberculosis* and immune response in humans and animals.

**Keywords:** mycobacterial cell wall, chemical modification, digestive treatment, monoclonal antibodies, sera

### Введение

Жизненно важным компонентом всех микобактерий является клеточная оболочка, защищающая бактериальную клетку от окружающей среды, обеспечивая при этом механическую устойчивость, транспорт растворов и белков, адгезию к рецепторам. Ключевой особенностью микобактерий является большое содержание жиров — до 40% сухого веса, в клеточной стенке до 60% липидов, в сравнении с 20% у грамотрицательных бактерий [1]. Эти липиды включают жирные кислоты с длинными цепями (миколовые кислоты), ковалентно «сшитые» с арабиногалактанами, в свою очередь, связанными эфирной связью с трегалозой. Данные соединения создают ряд компонентов, по которым типировать микобактерии. Липиды микобактерий придают уникальные свойства микобактериям, например, устойчивость к большинству антибиотиков, за исключением стрептомицина и рифамицинов, за счет снижения проницаемости мембраны в 100–1000 раз в сравнении с грамотрицательными бактериями [2]. Одна из последних моделей клеточной обо-

лочки схематически делит ее на три слоя [3]: внешний слой, также называемый капсулой у патогенных видов, ядро клеточной стенки и традиционную плазматическую мембрану. Капсула *M. tuberculosis* скомпонована из глюкана с небольшим количеством липидов и белков, сходных с белками непатогенных микобактерий. Относительное соотношение углеводов и белков в капсуле микобактерий варьирует от 3:2 до 3:7 в зависимости от фазы роста штамма [4].

Белки клеточной стенки являются наиболее иммуногенным ее компонентом. В геноме микобактерий имеется более 2000 генов белков, из которых в клеточной стенке и плазматической мембране экспрессируются более 200. Если пересчитать количество известных на сегодняшний день белков, осуществляющих свои функции в клеточной оболочке *M. tuberculosis*, то выйдет следующая статистика [5].

Белки, участвующие в синтезе клеточной оболочки: синтез миколовых кислот — 9 белков; синтез фтиоцерол димикоцерозата (PDIM) и его транспорт — 10 белков; синтез пептидогликана — 15 белков; биосинтез капсулы — 9 белков; биосинтез липогликанов

(LM, LAM, PI) — 4 белка. Белки мембранного транспорта: Sec и Tat пути экспорта белков — 7 белков; MmpL-транспортёры липидов и белков (микобактерина) — 11 белков; АТФ-связывающий ABC-транспортёр — 22 белка; система секреции Type VII ESX ~ 12 белков; другие транспортные белки — 7 белков. Регуляторные белки — около 29 белков. Белки теплового шока — 7 белков. Белки семейства MCE (компоненты ABC-транспортёра липидов) — 15 белков. Белки, отвечающие за антимикробную устойчивость, — 26 белков. Белки-мишени лекарственных препаратов — 10 белков.

Большинство из них гликозилированы, что создает преобладающую основу для взаимодействий хозяин-патоген, повышает иммуногенность и вирулентность, а также антимикробную устойчивость. Гликозилирование в *M. tuberculosis* главным образом было обнаружено на белках капсулы клеточной стенки и на некоторых других протеинах мембраны [6]. Это оказывается очень важным для антигена 85 (30–32 кДа), который состоит из трех белков (Ag85A, Ag85B, и Ag85C), обладает миколитрансферазной активностью и участвует в конъюгации миколовых кислот с арабиногалактаном клеточной стенки и в биогенезе трегалозомиколата (TMM) и трегалозодимиколата (TDM) — корд-фактора, крайне важных для процессов деления и роста микобактерии [7].

Периплазматическое пространство отделяет микомембрану от плазматической мембраны, которая состоит из фосфолипидной бислоидной мембраны с интегрированными белками [8].

Наиболее известными из них являются MmpL белки, ответственные за экспорт гидрофобных субстратов для строительства клеточной стенки и секреции. В эту группу входят 13 белков с большой молекулярной массой >100 кДа, способных содержать до 11–12 трансмембранных доменов. MmpL белки можно считать факторами вирулентности, поскольку каждый из них транслоцирует через мембрану вирулентный компонент. MmpL3 переносит TMM/TDM и AGP — арабиногалактан/пептидогликановый комплекс. Эти компоненты необходимы как для целостности микомембраны, так и для внутриклеточного выживания микобактерии, а также они важны при образовании гранул. MmpL4 и частично MmpL5 совместно со своими субстратами MmpS4 и MmpS5 переносят карбоксимикобактин, необходимый для транспорта железа внутрь микобактерии. MmpL5 и MmpL7 участвуют в обратном рефлюксе антибиотиков, попавших внутрь микобактерии; кроме того, MmpL7 в присутствии с DrrABC (Rv2936-8) экспортирует в периплазматическое пространство фтиоцерол димикоцерозаты (PDIM), которые через белок-липидное взаимодействие с липопроотеином LppX (Rv2945c) попадают на

поверхность клетки [9]. PDIM играет множественную роль в вирулентности *Mycobacterium tuberculosis*. Гидрофобная природа PDIM ограничивает проницаемость клеточной оболочки и создает внутреннюю устойчивость против антимикробных компонентов [10]. PDIM также способствует включению бациллы макрофагами и нарушает фагосомо-лизосомальное слияние [11]. Дополнительно PDIM увеличивает вирулентность за счет маскировки распознавания патогена под молекулярные образцы рецепторов врожденного иммунитета [12]. Кроме того, в плазматической мембране клеточной стенки содержится много ферментов — маннозилтрансферазы PimB, галактофуранозилтрансферазы GlfT2, цитохрома P450 и ABC транспортёр Yjff (inner membrane ABC transporter permease protein). Помимо классических фосфолипидов, там в больших количествах присутствуют липогликаны, фосфатидилманнозиды [13].

Ядро клеточной стенки — это гигантский комплекс, который условно состоит из трех частей: внешняя часть — микомембрана, средняя — арабиногалактан и внутренняя часть — слой пептидогликана. Микомембрана представляет нетрадиционную бислоидную мембрану и состоит из миколовых кислот, этерифицированных арабиногалактаном, который ковалентно прикреплен к пептидогликану через фосфорил-N-ацетилглюкозаминозилрамнозил в арабиногалактан, который, в свою очередь, этерифицируется в  $\alpha$ -алкил-,  $\beta$ -гидрокси-длинноцепочечные миколовые кислоты, образуя комплекс миколит--арабиногалактан-пептидогликан. Внешний слой микомембраны скомпонован из липидов, экстрагируемых органическими растворителями: фосфолипидами, трегалозомиколатами, гликопептидолипидами и липогликанами. Стимулируя макрофаг через индукцию C-type lectin (Mincle), TMM и TDM приводят к выработке цитокинов и оксида азота [14], в то же время TDM — это один из компонентов, приводящий к задержке фагосомального созревания [15]. Ди- и полиацитлтрегалозы (DAT, PAT) и сульфоллипид имеются только у микобактерий *M. tuberculosis complex* [1]. Ацильные цепи этих липидов синтезируются поликетидной синтазой системой PKS, которая приводит к полиметилляции углеродных цепей [16]. Они также нарушают фагосомальное созревание, но все-таки основная роль в этом процессе принадлежит PDIM [17]. Продукция сульфоллипидов (SL) микобактерией регулируется двухкомпонентной регуляторной системой, влияющей на вирулентность [18]. Кроме того, идентифицируя факторы, модулирующие NF- $\kappa$ B-зависимый сигналинг, показано, что SL является антагонистом Toll-like рецептора 2. Как сказано выше, PDIM — семейство длинноцепочечных  $\beta$ -диолов, этерифицированных с полиметилцепочечными жирными кислотами,

способных встраиваться в плазматическую мембрану клетки хозяина и повреждать при этом активность рецепторов фагосомы [19]. Маннозильная форма липоарабиноманнана (LAM-B) — один из ключевых факторов вирулентности МТБ. Этот поверхностный липогликан заякорен к внутренним и наружным мембранам клеточной стенки через инозитол фосфат маннозид [20]. Маннозильная форма известного липида микомембраны LAM-B — это единственное открытое соединение, которое не разрушается в организме хозяина, а выводится из организма, связываясь в печени с желчными кислотами. Существуют тесты, позволяющие эффективно выявлять его в моче больных туберкулезом [21].

Наиболее сложной и удивительной частью клеточной стенки микобактерий является микомембрана. Ее толщина составляет всего 7–8 нм, несмотря на то, что скомпонована она из длинных миколовых кислот длиной до С90. Внешняя часть микомембраны содержит белки-порины для включения маленьких гидрофильных молекул. Например, OmpATb (Rv0899), который имеет небольшую схожесть с OmpA-семейством грамотрицательных бактерий. Этот белок формирует каналы в липидной мембране и захватывает серин, но не глицин [22]. Описан и другой пороформирующий белок MctB (Rv1698), обладающий канальной активностью в микомембране, предотвращающий накопление Си внутри периплазматического пространства клеточной оболочки, куда его доставляет из цитоплазмы через цитоплазматическую мембрану транспортер CtpV, за счет взаимодействия с Си-связывающим металлотионеином MymT [24]. Для включения питательных веществ бацилла туберкулеза имеет целый ряд энергозатратных рецепторов. Так, для включения железа в Mtb есть полярный микобактин, ассоциированный с клеточной стенкой, который в паре с более полярным секретрируемым карбоксимикобактином образует сидерофоры для захвата ионов Fe<sup>2+</sup>, которые транспортируются через внутреннюю мембрану посредством ABC-транспортера, содержащего для этого два белка — IrtA и IrtB, необходимые для экспорта сидерофоров через внутреннюю мембрану. Это АТР/ГТР-зависимый процесс, в отличие от нетуберкулезных микобактерий и от грамотрицательных, где сидерофоры пассивно диффундируют через MspA-пору, отсутствующую у вирулентных микобактерий [24].

Для секреции же белков из клетки в Mtb существует особая транспортная система типа VII, состоящая из пяти супрамолекулярных помп Esx1-Esx5, которые участвуют в переносе через микомембрану ряда факторов вирулентности: белков ESAT-6 и Cfp10 (Esx-1), PE25/PPE41 через Esx-5, и более 100 других PE/PPE белков. Этот процесс весьма сложный и энер-

гозатратный, требующий надмолекулярной организации поры из пяти компонентов (EsсVx-EссEx) и трансмембранного компонента субтилизин-сходной протеазы типа микозина (MucPx), подготавливающей субстрат и стабилизирующей мембранный поровый комплекс ESX [25].

Существует также система белков токсин-анти-токсин, способная защищать бациллу от других бактерий во внешней среде [26]. Кроме того, мембранные белки требуются для синтеза липидов на внешней мембране, например, белок Imp (MT18B\_2092, инозитол-1-монофосфатаза), который вставляет ЛПС во внешнюю мембрану микобактерии [9]. Кроме того, в клеточной стенке микобактерии находятся липазы, эстеразы и многие другие белки, заякоренные или интегрированные во внешнюю мембрану, необходимые для прикрепления и инвазии, то есть осуществляющие свои функции на поверхности клетки.

Даже из этого краткого обзора ясно, насколько сложна структура клеточной стенки Mtb, и непонятно, каким образом она способна сохранять функции белкового и рецепторного аппарата в агрессивных условиях внешней среды, межтканевой жидкости и фагосомы хозяина. Именно поэтому определение композиции, локализации и организации внешнего слоя и микомембраны клеточной стенки является наиболее важным и значимым в наших знаниях о физиологии и патогенности микобактерий. И, конечно, протеазо- и химически устойчивые антигены микобактерий, о которых отсутствует информация в мировой литературе, представляют несомненный интерес для исследовательских целей, иммунодиагностики и иммунотерапии туберкулеза.

### Цель и задачи исследования

Цель исследования: изучить иммунологические свойства антигенов дигестивно и химически модифицированной клеточной стенки *M. tuberculosis*.

Для выполнения этой цели были поставлены следующие задачи: провести анализ связывания противотуберкулезных моноклональных антител (МАТ) с модифицированными антигенами; получить гипериммунные сыворотки мышей; исследовать спектры антигенов, распознаваемых ими в иммуноблоттинге; оценить диагностическую эффективность исследования IgG больных туберкулезом легких, микобактериозами и другими нетуберкулезными заболеваниями с модифицированными антигенами клеточной стенки *M. tuberculosis*.

### Материалы и методы исследования

Сыворотки 42 больных туберкулезом легких (22 — инфильтративный туберкулез, 10 —

фиброзно-кавернозный туберкулез, 4 — диссеминированный туберкулез, 4 — туберкулома, 1 — очаговый туберкулез, 1 — туберкулез внутригрудных лимфоузлов), 14 пациентов с микобактериозами (9 — *M. avium*, 2 — *M. intracellulare*, 2 — *M. abscessus* и 1 — *M. xenopi*) и 28 пациентов с нетуберкулезными заболеваниями легких (4 — пневмония, 3 — хроническая обструктивная болезнь легких, 6 — фиброзный альвеолит, 8 — бронхиальная астма, 4 — экзогенный аллергический альвеолит, 3 — бронхит) были получены из клинических отделений ФГБНУ ЦНИИТ, сыворотки 42 здоровых доноров — со станции переливания крови.

В экспериментах применяли лабораторный штамм *M. tuberculosis* H37Rv из коллекции ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза», Москва, которого выращивали в синтетической среде Сотона в течение 28 дней при 37 °С. Троекратно отмывали забуференным фосфатом раствором (PBS), ресуспендировали в небольшом объеме PBS, в суспензиях определяли концентрацию белка по Брэдфорду.

Ультразвуковые дезинтеграторы (УЗД) *M. tuberculosis* H37Rv были приготовлены из отмытой бактериальной массы на ультразвуковом дезинтеграторе MSE при 300 Вт в течение 30 мин при интенсивном охлаждении. Содержание белка определяли методом Брэдфорда.

Препараты клеточной стенки (КС) получали многократной отмывкой осадка УЗД *M. tuberculosis* H37Rv в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS) с последующей обработкой 1 мг/мл протеиназой К (КС-prK), или 5N NaOH (КС-NaOH) в течение ночи при 37 °С, или не обрабатывали (КС-PBS). Осадки троекратно отмывали в большом объеме PBS, ресуспендировали, в суспензиях определяли концентрацию белка.

Поликлональные сыворотки мышей. Мышей линии BALB/c, выращенных в виварии ФГБНУ ЦНИИТ, иммунизировали препаратами клеточных стенок *M. tuberculosis* H37Rv (КС-PBS, КС-prK и КС-NaOH) по схеме 0, 14, 28-й день в неполном адьюванте Фрейнда в количестве 50 мкг на животное. На 42-й день иммунизации у мышей собирали кровь из орбитального венозного синуса и получали сыворотки.

Иммуноблоттинг (*Western blotting*). Иммуноблоттинг проводили согласно стандартной методике Western blot на расфракционированном в редуцирующих условиях в диск-электрофорезе в 12,5% ПААГ КС-PBS по Towbin и затем денситометрировали.

В исследовании использовали антимикуобактериальные моноклональные антитела (МАТ), полученные ранее против цельных клеток *M. tuberculosis* H37Rv. Специфичность МАТ в основном была против антигенов *M. tuberculosis* complex [27].

Непрямой иммуноферментный анализ (ИФА) использовали для изучения реакции МАТ и сывороток людей с модифицированными препаратами клеточных стенок. Для этого на планшеты наносили УЗД *M. tuberculosis* H37Rv или модифицированные антигены КС в PBS в концентрации 10 мкг/мл. После инкубации в течение ночи при 4 °С отмывали и блокировали 1% BSA в PBS, содержащем 0,01% Tween20 (PBST). Далее в лунки вносили разведения сывороток людей или супернатанты МАТ. После инкубации с МАТ реакцию проявляли иммунопероксидазным конъюгатом против IgG мыши (Jackson Imm.Res.Lab, США), а реакцию с антителами сывороток больных МАТ F5 против IgG человека, меченных пероксидазой хрена [28]. Цветную реакцию развивали в 50 мМ цитратно-ацетатном буфере (рН 5,2) с помощью тетраметилбензидина (ТМБ) и считывали при 450 нм.

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили стандартными методами оценки вариационных показателей, дающих оценку достоверных различий средних значений между группами по критерию Стьюдента и наличие ассоциаций в изучаемых выборках при проведении корреляционного анализа. Диагностические показатели специфичности, чувствительности и другие показатели эффективности рассчитывали согласно формулам и определениям, приведенным R.D. Smith [29].

## Результаты исследования

После обработки в отмытых суспензиях модифицированных антигенов КС *M. tuberculosis* H37Rv определяли концентрацию белка. В исходном препарате КС-PBS она составила 2,495 мг/мл, в КС-prK — 247 мкг/мл и в КС-NaOH — 76 мкг/мл.

На 42-й день иммунизации модифицированными препаратами КС у мышей была взята кровь и получены сыворотки. Сыворотки были исследованы в иммуноблоттинге на расфракционированном в диск-электрофорезе исходном антигене КС-PBS (рис. 1). Более наглядно спектры антигенов, распознаваемых сыворотками, представлены на денситометрии иммуноблоттинга (рис. 2).

Иммуноблоттинг с сыворотками мышей, иммунизированных препаратом КС-PBS, выявил спектр связывания в области 10–150 кДа с более чем 30 антигенами, в отличие от более узкого спектра в области 10–100 кДа, полученного в реакции сывороток против КС-prK (с 17 полос распознавания) и КС-NaOH (14 распознанных антигенов).

При исследовании реакции полученных ранее МАТ против цельных клеток *M. tuberculosis* H37Rv в ИФА с исходным препаратом КС-PBS и модифицированных КС-prK и КС-NaOH были проанализированы

34 МАТ против 14 известных антигенов (табл. 1). Из приведенной таблицы можно выявить следующие образцы связывания МАТ с исследуемыми антигенами:

- когда обработка приводила к полному исчезновению реакции — МАТ против МРТ63, МРТ64, 38 кДа (некоторые МАТ), 25 кДа, HSP 16–18 кДа (некоторые МАТ);
- когда реакция сохранялась после обработки протеиназой К, но не NaOH — МАТ против Lpq H (19 кДа) (некоторые МАТ), МРТ83, Ag85, 38 кДа;
- реакции не было с KC-prK, но была KC-NaOH — МАТ против Lpq H (19 кДа) (некоторые МАТ), Rv0009 (18–19 кДа) (некоторые МАТ);
- реакция не исчезала (или не исчезала полностью) с МАТ против CFP10, Lpq H (19 кДа), pstS/phoS (37, 38, 40 кДа), белка Rv1681 (50 и 75 кДа), Rv0341 и против углеводсодержащего эпитопа на антигенах с молекулярной массой более 30 кДа.

Определение противотуберкулезных IgG антител сывороток больных туберкулезом легких, нетуберкулезных заболеваний легких и здоровых доноров проводили в непрямом ИФА. Полученные результаты сведены в таблицу (табл. 2) и для наглядности представлены в виде точечных рисунков (рис. 3).

Диагностика IgG сывороток больных и здоровых доноров на модифицированных и исходных антигенах выявила следующие результаты: KC-PBS (эффективность 69,56%, чувствительность 81,50%, специфичность 43,05%, концентрация специфических IgG у туберкулезных больных 25 мкг/мл, у нетуберкулезных — 30 мкг/мл, у здоровых доноров — 1,5 мкг/мл); KC-prK (62,55; 81,59 и 41,44%, концентрация IgG 38,6; 4,5 и 1 мкг/мл соответственно); KC-NaOH (64,66; 70,87

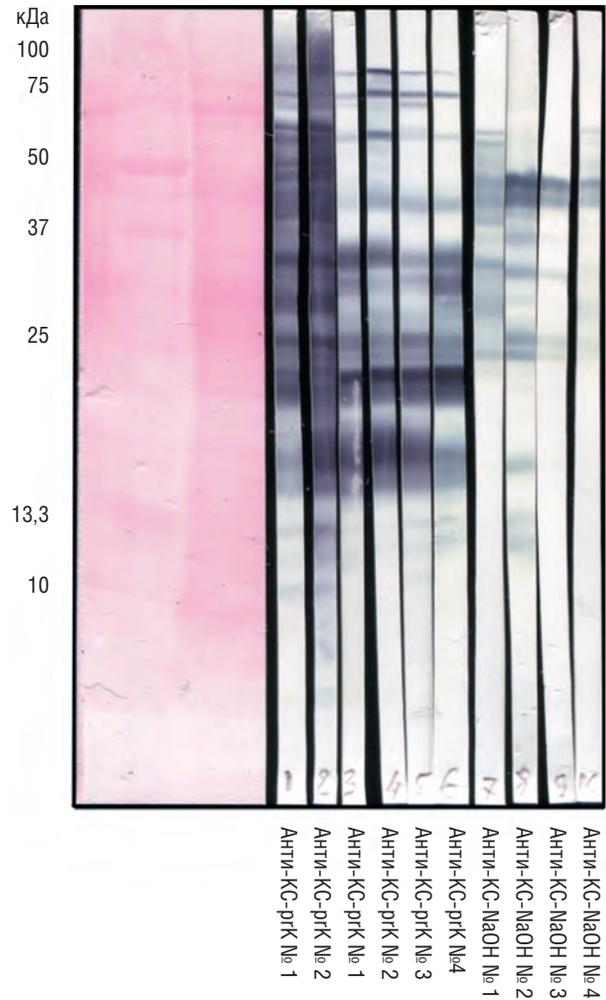


Рис. 1. Иммуноблоттинг сывороток мышей BALB/c, иммунизированных исходным препаратом KC-PBS или модифицированными KC-prK и KC-NaOH

Таблица 1

#### Реакция антимикобактериальных МАТ с модифицированными антигенами KC, % от исходного антигена

МАТ	Распознаваемый антиген	KC-PBS	KC-prK	KC-NaOH
2F9	CFP10	100,00	4,56	11,40
1G2		100,00	106,25	235,94
3G5		100,00	84,51	178,26
1E5	MPT63	100,00	0,21	0,22
2H2		100,00	1,00	0,80
S4C1G4G7	HspX (alpha-crystallin homolog)	100,00	0,99	1,37
D4		100,00	49,37	58,85
4H4E7E2		100,00	28,54	21,70
MBS19 (3F1D9H11)	LpqH (19 кДа)	100,00	11,04	38,56
B3H9		100,00	43,35	4,16

МАТ	Распознаваемый антиген	КС-PBS	КС-prK	КС-NaOH
2E11A3	Rv0009 (18–19 кДа)	100,00	3,30	6,96
1E5		100,00	28,48	22,72
2H3		100,00	0,97	0,97
1C10G10	MPT83	100,00	36,67	1,72
2G11C12		100,00	35,06	0,86
2H3C6	MPT64	100,00	0,77	0,38
1A6	Ag85B (30 кДа)	100,00	89,24	1,27
1A5		100,00	11,02	4,66
S2F2E2		100,00	38,48	0,90
1G4	pstS/phoS (37, 38, 40 кДа)	100,00	0,59	4,71
1C1		100,00	16,28	32,22
1D10H3		100,00	20,93	31,40
1F2A7	PstS1 (38 кДа)	100,00	3,79	7,42
2B1A3		100,00	36,78	1,23
2D9	Rv1681 (50 и 75 кДа)	100,00	47,94	79,41
2H11D1		100,00	6,62	12,15
1F1		100,00	100,72	217,39
2E8C2	25 кДа	100,00	0,52	0,06
3A12F3		100,00	3,19	5,54
2E3	Rv0341	100,00	21,78	21,20
2F5	Углеводный эпитоп >30 кДа	100,00	5,90	8,28
3E10F10		100,00	36,43	11,63
1E4B10		100,00	60,44	55,02
S3A4D4		100,00	20,50	33,18

Таблица 2

**Диагностические показатели исследования противотуберкулезных IgG антител больных и здоровых доноров на модифицированных клеточных стенках *M. tuberculosis* H37Rv**

Показатель	КС-PBS	КС-prK	КС-NaOH
Истинное превазирование, %	0,389	0,389	0,49
Предсказательная оценка положительного теста, %	0,750	0,674	0,711
Предсказательная оценка отрицательного теста, %	0,500	0,500	0,272
Точка раздела, мкг/мл	1,819	1,281	1,107
Специфичность, %	50,50	43,98	56,69
Чувствительность, %	81,81	80,51	69,26
Эффективность, %	73,76	64,26	64,85

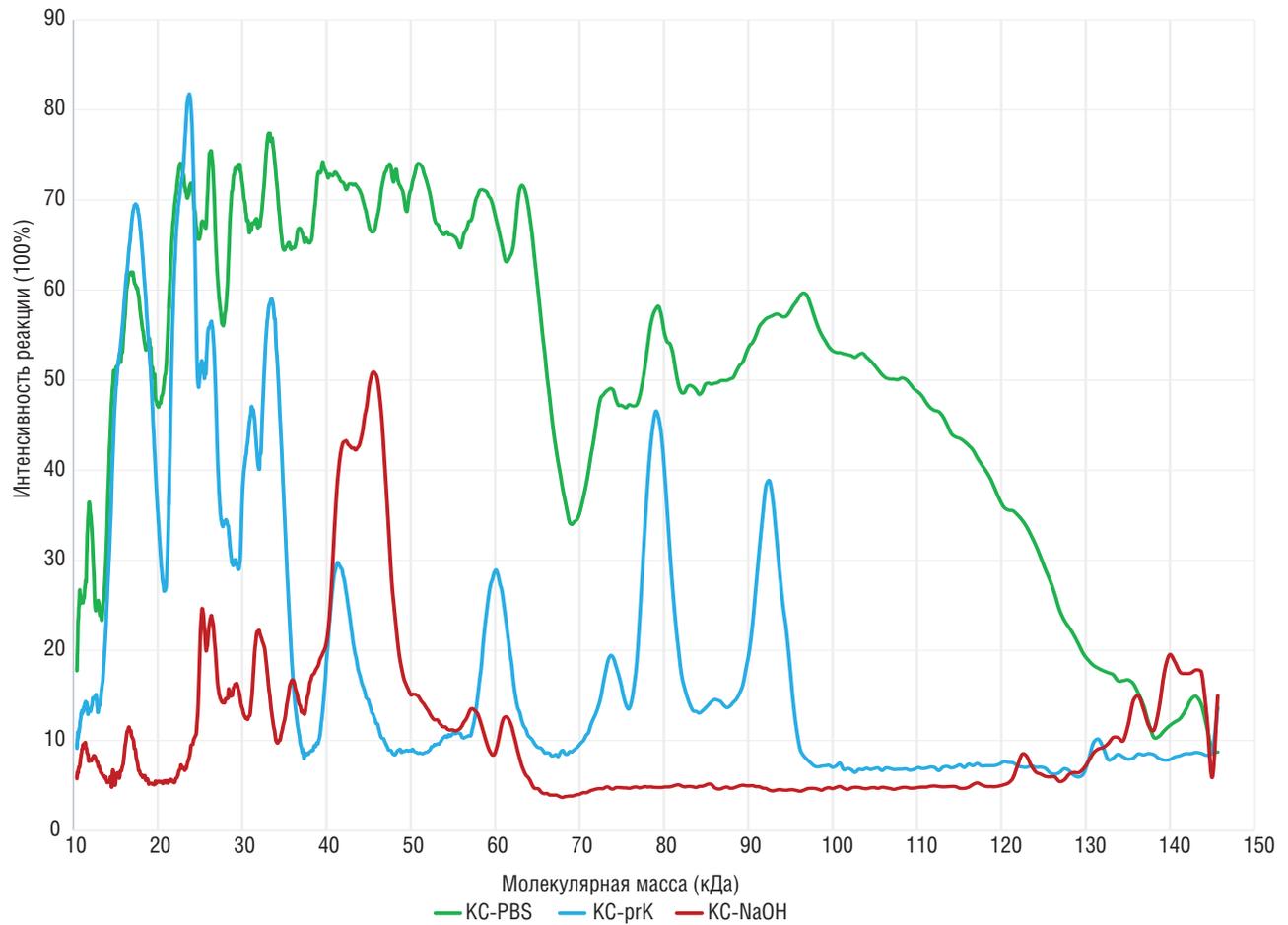


Рис. 2. Денситометрия иммуноблоттинга сывороток BALB/c, иммунизированных модифицированными препаратами KC

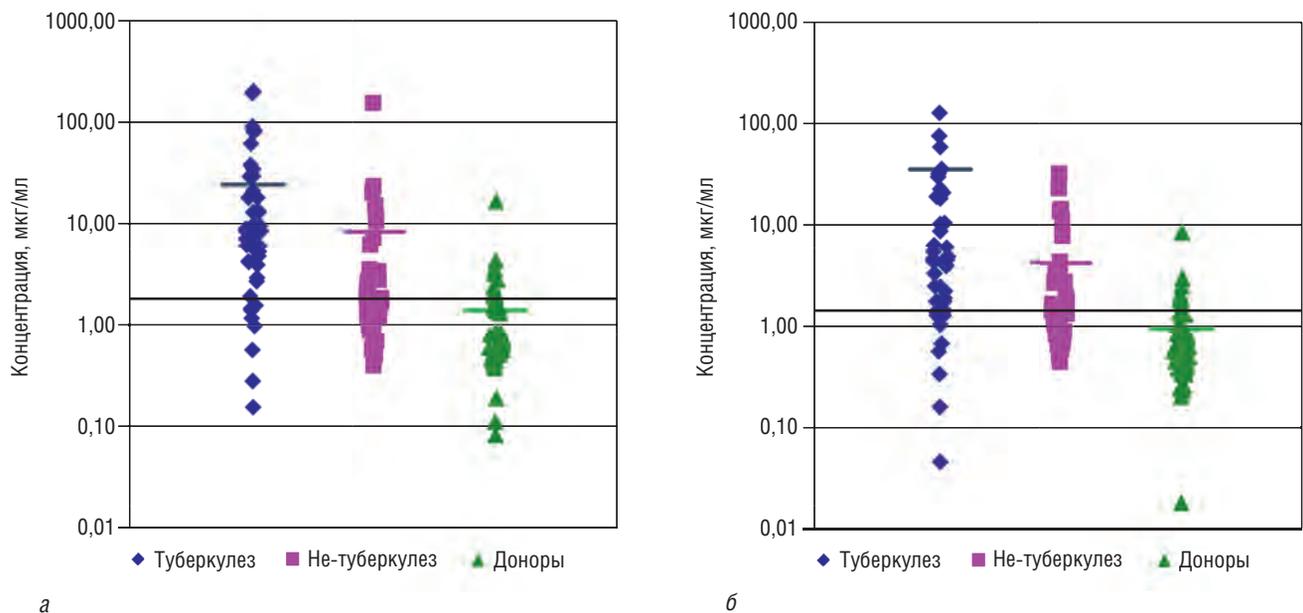
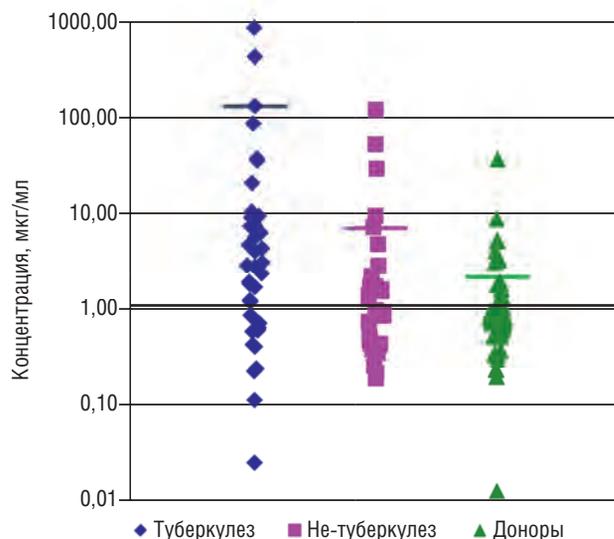


Рис. 3. Точечные диаграммы концентраций противотуберкулезных IgG в сыворотках больных туберкулезом, нетуберкулезными заболеваниями и здоровых доноров в реакции с исходным препаратом KC-PBS (а) и модифицированными KC-prK (б)



В

**Рис. 3. Окончание.** Точечные диаграммы концентраций противотуберкулезных IgG в сыворотках больных туберкулезом, нетуберкулезными заболеваниями и здоровых доноров в реакции с КС-NaOH (В)

и 54,67%, концентрация IgG 153,0; 6,7 л и 2,2 мкг/мл соответственно).

## Обсуждение результатов

Дигестивная и химическая обработка клеточных оболочек *M. tuberculosis* приводит к заметному уменьшению содержания белка, в 10 раз при обработке протеиназой и более чем в 30 раз при жестком гидролизующем действии щелочи. Это достаточно сильное воздействие, если учесть, что содержание белка в клеточной стенке может составлять от 40 до 70% сухого веса микобактерии в зависимости от фазы роста штамма [4]. Эти изменения в иммуногенности препаратов становятся заметны при исследовании антител сывороток иммунных животных. Во-первых, происходит сужение спектра распознаваемых антигенов иммунными сыворотками мышей, а во-вторых, увеличиваются сроки иммунизации. Для получения полноценного ответа на препарат КС-NaOH потребовалось 1,5 мес по сравнению с 2–3 нед при использовании исходного препарата КС. То есть уменьшение содержания белка в КС микобактерии приводит к снижению ее иммуногенности.

Ожидаемые результаты были получены при анализе связывания МАТ, направленных против негликозилированных белков *M. tuberculosis* МРТ63, МРТ64, 25 кДа, обработка которых практически полностью исключала реакцию с МАТ. Известные гликопротеины HspX, МРТ83, Ag85, 38кДа, pstS/phoS и гликолипопротеин LpqH (19 кДа) показали различные образцы свя-

зывания с различными МАТ. По-видимому, это связано с химической природой распознаваемого антигена, и при его экранировании углеводной частью связывание сохраняется, после обработки протеиназой, но не после гидролиза NaOH, для антигенов МРТ83, Ag85, 38 кДа. Необычные образцы реакции проявляются с МАТ против Rv1681 (молибдоптерин), где наряду с потерей связывания МАТ после модификации КС наблюдается ее увеличение после модификации, что возможно указывает на протеазоустойчивость некоторых эпитопов. Этот факт частично подтверждается наличием Rv1681 в моче больных туберкулезом [30].

Различные реакции КС с МАТ могут указывать как на разную степень протеазоустойчивости, так и на различную локализацию распознаваемых антигенов, что происходит в случае CFP10, Rv0009 (18–19 кДа), Rv0341 и углеводного антигена >30 кДа, небольшое связывание с которыми сохраняется после любой обработки. Это можно объяснить особой компартментализацией этих антигенов, в случае Rv0009 (возможная железо-регулируемая пептидил-пролил-цис-трансизомераза (PPIase A/rotamase A), усиливает скручивание/фолдинг белков) и Rv0341 (изониазид индуцируемый генный белок IniB) — прочные агрегаты в цитоплазматической мембране [31]. Секретируемый же белок CFP10, вероятно, находится в комплексе с субъединицами трансмембранного домена поры специализированной секреции VII типа [25].

Диагностические свойства модифицированных препаратов КС показали меньшую диагностическую эффективность в сравнении с исходным препаратом, но при этом специфичность препарата КС-NaOH (чувствительность 69,26%, специфичность 56,69%) незначительно увеличилась в сравнении с исходным препаратом КС-PBS (81,81%, 50,50%) и КС-prK (80,51%, 43,98%), которые показали сходные диагностические показатели чувствительности. Тем не менее концентрация выявляемых IgG у больных туберкулезом на КС-NaOH возросла более чем в 5 раз (25 мкг/мл против 132 мкг/мл в исходном препарате,  $p < 0,05$ ), при этом концентрация специфических антител у больных нетуберкулезными заболеваниями осталась практически неизменной (8,52 мкг/мл против 7,13 мкг/мл).

Таким образом, дигестивная и химическая обработка клеточных стенок *M. tuberculosis* приводит к значительному уменьшению количества иммуногенных антигенов. При этом наблюдается явное увеличение аффинности/концентрации противотуберкулезных антител как в сыворотках иммунных животных, так и в сыворотках больных туберкулезом легких при незначительном увеличении их специфичности.

Новые МАТ против модифицированных препаратов КС позволят получить уточняющую информацию

об антигенах, входящих в состав этого сложного компартмента микобактериальной клеточной стенки, и ее строении.

## Выводы

1. ИФА МАТ с модифицированными антигенами выявил четыре типа реакции: во-первых, связанной с химической природой антигенной детерминанты на белках и, во-вторых, на гликопротеинах, в-третьих, дезавуирование экранированных эпитопов и, в-четвертых, особая компартиментализация антигенов в КС микобактерий.
2. Иммуногенность и спектр микобактериальных антигенов, распознаваемых гипериммунными сыворотками мышей, против препаратов КС микобактерий напрямую связаны с уменьшением

содержания белка в модифицированных препаратах, приводящим к снижению их иммуногенности и сужению спектра распознаваемых антигенов.

3. Оценка диагностической эффективности исследования IgG больных туберкулезом легких, микобактериозами и другими нетуберкулезными заболеваниями с модифицированными антигенами клеточной стенки *M. tuberculosis* не выявила качественно более высоких значений показателей специфичности и чувствительности в сравнении с исходным препаратом КС.
4. Достоверное увеличение аффинности/концентрации выявляемых противотуберкулезных IgG антител как в сыворотках иммунных животных, так и в сыворотках больных туберкулезом легких наблюдается в препаратах КС после жесткой обработки щелочью.

## Список литературы

1. Daffé M., Draper P. The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. *Adv. Microb. Physiol.* 1998; (39): 131–203.
2. Jarlier V., Nikaido H. Permeability barrier to hydrophilic solutes in *Mycobacterium chelonae*. *J. Bacteriol.* 1990; 172 (3): 1418–1423.
3. Daffé M., Quémard A., Marrakchi H. Mycolic Acids: From Chemistry to Biology. *Biogenesis of Fatty Acids, Lipids and Membranes* 2017: 1–36. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43676-0\\_18-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43676-0_18-1).
4. Ortalo-Magné A., Dupont M-A., Lemassu A. et al. Molecular composition of the outermost capsular material of the tubercle bacillus. *Microbiology* 1995; (141): 1609–1620.
5. Birhanu A.G., Yimer S.A., Kalayou S. et al. Ample glycosylation in membrane and cell envelope proteins may explain the phenotypic diversity and virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 2927. doi: 10.1038/s41598-019-39654-9.
6. Calder B., Soares N.C., de Kock E. et al. Mycobacterial proteomics: analysis of expressed proteomes and posttranslational modifications to identify candidate virulence factors. *Expert. Rev. Proteomics.* 2015; (12): 21–35. <https://doi.org/10.1586/14789450.2015.1007046>.
7. Hodges H.L., Brown R.A., Crooks J.A. et al. Imaging mycobacterial growth and division with a fluorogenic probe. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018; 115 (20): 5271–5276. doi: 10.1073/pnas.1720996115.
8. Zuber B., Chami M., Houssin C. et al. Direct visualization of the outer membrane of mycobacteria and corynebacteria in their native state. *J. Bacteriol.* 2008; 190 (16): 5672–5680. doi: 10.1128/JB.01919-07.
9. Sulzenbacher G., Cnaan S., Bordat Y. et al. LppX is a lipoprotein required for the translocation of phthiocerol dimycocerosates to the surface of *Mycobacterium tuberculosis*. *EMBO J.* 2006; 25 (7): 1436–1444.
10. Rousseau C., Winter N., Pivert E. et al. Production of phthiocerol dimycocerosates protects *Mycobacterium tuberculosis* from the cidal activity of reactive nitrogen intermediates produced by macrophages and modulates the early immune response to infection. *Cell Microbiol.* 2004; 6 (3): 277–287.
11. Lerner T.R., Queval C.J., Fearn A. et al. Phthiocerol dimycocerosates promote access to the cytosol and intracellular burden of *Mycobacterium tuberculosis* in lymphatic endothelial cells. *BMC Biol.* 2018; 16 (1): 1. doi: 10.1186/s12915-017-0471-6.
12. Cambier C.J., Takaki K.K., Larson R.P. et al. Mycobacteria manipulate macrophage recruitment through coordinated use of membrane lipids. *Nature.* 2014; 505 (7482): 218–222. doi: 10.1038/nature12799.
13. Chiaradia L., Lefebvre C., Parra J. et al. Dissecting the mycobacterial cell envelope and defining the composition of the native mycomembrane. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 12807. doi: 10.1038/s41598-017-12718-4.
14. Ishikawa E., Ishikawa T., Morita Y.S. et al. Direct recognition of the mycobacterial glycolipid, trehalose dimycolate, by C-type lectin Mincle. *J. Exp. Med.* 2009; 206 (13): 2879–2888. doi: 10.1084/jem.20091750.
15. Indrigo J., Hunter R.L.Jr, Actor J.K. Cord factor trehalose 6,6'-dimycolate (TDM) mediates trafficking events during mycobacterial infection of murine macrophages. *Microbiology.* 2003; 149 (Pt. 8): 2049–2059.
16. Rousseau C., Sirakova T.D., Dubey V.S. et al. Virulence attenuation of two Mas-like polyketide synthase mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology.* 2003; 149 (Pt. 7): 1837–1847.
17. Passemar C., Arbués A., Malaga W. et al. Multiple deletions in the polyketide synthase gene repertoire of *Mycobacterium tuberculosis* reveal functional overlap of cell envelope lipids in host-pathogen interactions. *Cell Microbiol.* 2014; 16 (2): 195–213. doi: 10.1111/cmi.12214.
18. Gonzalo-Asensio J., Malaga W., Pawlik A. et al. Evolutionary history of tuberculosis shaped by conserved mutations in the PhoPR virulence regulator. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (31): 11491–11496. doi: 10.1073/pnas.1406693111.
19. Astarie-Dequeker C., Le Guyader L., Malaga W. et al. Phthiocerol dimycocerosates of *M. tuberculosis* participate in macrophage invasion by inducing changes in the organization of plasma membrane lipids. *PLoS Pathog.* 2009 Feb; 5 (2): e1000289. doi: 10.1371/journal.ppat.1000289.
20. Gaur R.L., Ren K., Blumenthal A. et al. Correction: LprG-Mediated Surface Expression of Lipoarabinomannan Is Essential for Virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2015; 11 (12): e1005336. doi: 10.1371/journal.ppat.1005336.

21. *Hamasur B., Bruchfeld J., van Helden P. et al.* A sensitive urinary lipoarabinomannan test for tuberculosis. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0123457. doi: 10.1371/journal.pone.0123457.
22. *Alahari A., Saint N., Campagna S. et al.* The N-terminal domain of OmpATb is required for membrane translocation and pore-forming activity in mycobacteria. *J. Bacteriol.* 2007; 189 (17): 6351–6358.
23. *Ward S.K., Abomoelak B., Hoyer E.A. et al.* CtpV: A putative copper exporter required for full virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol.* 2010; 77: 1096–1110. doi: 10.1111/j.1365-2958.2010.07273.x.
24. *Rodriguez G.M., Smith I.* Identification of an ABC transporter required for iron acquisition and virulence in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bacteriol.* 2006; 188 (2): 424–430.
25. *Van Winden V.J., Ummels R., Piersma S.R. et al.* Mycosins Are Required for the Stabilization of the ESX-1 and ESX-5 Type VII Secretion Membrane Complexes. *MBio.* 2016; 7 (5). pii: e01471-16. doi: 10.1128/mBio.01471-16.
26. *Sharrock A., Ruthe A., Andrews E.S.V. et al.* VapC proteins from *Mycobacterium tuberculosis* share ribonuclease sequence specificity but differ in regulation and toxicity. *PLoS One.* 2018 Aug 31; 13 (8): e0203412. doi: 10.1371/journal.pone.0203412.
27. *Авдиенко В.Г., Майоров К.Б., Бабаян С.С. и др.* Действие противотуберкулезных моноклональных антител на течение туберкулеза в эксперименте на мышах. *Международный научно-исследовательский журнал* 2016; 11 (53 Часть 3): 117–120. [Avdienko V.G., Majorov K.B., Babayan S.S. et al. Effect of antimycobacterial monoclonal antibodies on experimental tuberculosis in mice. *Int. J. Reseach J.* 2016; 11 (53 Pt. 3): 117–120 (In Russ.)]. doi: 10.18454/IRJ.2016.53.102.
28. *Авдиенко В.Г., Кондрашов С.Ю., Куликовская Н.В. и др.* Повышение эффективности иммунодиагностики туберкулеза путем применения моноклональных антител против IgG класса иммуноглобулинов человека. *Клин. лаб. диагн.* 1999; (6): 22–35. [Avdienko V.G., Kondrashov S.Yu., Kulikovskaya N.V. et al. Improving the efficacy of tuberculosis immunodiagnosis using anti-human IgG monoclonal antibodies. *Klin. Lab. Diagn.* 1999; (6): 22–35 (In Russ.)].
29. *Smith R.D.* Evaluation of diagnostic tests, and Use diagnostic tests. In.: *Veterinary Clinical Epidemiology: A problem-oriented Approach.* 2-Ed. eds. *Batterworth-Heinemann, Boston, USA;* 1995, 31–70.
30. *Pollock N.R., Macovei L., Kanunfre K. et al.* Validation of *Mycobacterium tuberculosis* Rv1681 protein as a diagnostic marker of active pulmonary tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51 (5): 1367–1373. doi: 10.1128/JCM.03192-12.
31. *Yari S., Hadizadeh Tasbiti A., Ghanei M. et al.* Proteomic analysis of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by one-dimensional gel electrophoresis and charge chromatography. *Arch. Microbiol.* 2017; 199 (1): 9–15. doi: 10.1007/s00203-016-1267-8.

Поступила в редакцию 04.04.2019 г.

### Сведения об авторах:

*Авдиенко Вадим Григорьевич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: vg\_avdienko@mail.ru; ORCID 0000-0002-1991-9549;

*Козлова Ирина Вячеславовна* — младший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: ikozlova\_work@mail.ru; ORCID 0000-0002-6328-363X; *Бабаян Сурен Суренович* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: suren.babayan@mail.ru; ORCID 0000-0002-3900-9155;

*Зайцева Анна Сергеевна* — кандидат медицинских наук, заведующая 4-м терапевтическим отделением ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: anyasyls@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7155-5730;

*Бочарова Ирина Владимировна* — кандидат биологических наук, заведующая виварием ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: 3595598@mail.ru; ORCID 0000-0002-5486-9794;

*Гергерт Владислав Яковлевич* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: hergertv@mail.ru; ORCID 0000-0002-5262-6991.

УДК 616-07:[616-002.5+616-071+616-076]+616.2

# Эпидемиология, клинические проявления, диагностика и лечение микобактериозов (обзор литературы)

**О.В. Борисова, А.В. Мордык**

Омский государственный медицинский университет

## Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of mycobacteriosis (literature review)

**O. Borisova, A. Mordyk**

Omsk State Medical University

© О.В. Борисова, А.В. Мордык, 2019 г.

### Резюме

В условиях снижения заболеваемости туберкулезом, одновременного увеличения количества больных с ВИЧ-инфекцией и с ВИЧ-ассоциированной патологией, включающей туберкулез, совершенствования молекулярно-генетической и бактериологической диагностики чаще стали встречаться заболевания, вызванные нетуберкулезными микобактериями. Цель работы: проанализировать имеющиеся данные литературы по проблеме микобактериозов, заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями. **Результаты работы.** При анализе данных литературы уточнено, что больной микобактериозом не представляет опасности для окружающих, так как нетуберкулезные микобактерии относятся к условно-патогенной микрофлоре и заболевание не передается от человека к человеку. Врачи-фтизиатры диагностируют эти заболевания в связи с возможностями бактериологических лабораторий противотуберкулезных учреждений и владеют информацией о них, при этом врачи практического здравоохранения, как и население в целом, мало информированы о проблеме. Трудности диагностики и высокая естественная резистентность нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам приводят к развитию хронических деструктивных поражений легких. Возможны разнообразные внелегочные поражения при микобактериозах. Микобактериозы могут

развиваться как у иммунокомпрометированных больных, так и у пациентов без факторов риска. Выделены группы риска и изучены атипичные проявления микобактериозов, в том числе при сочетанном поражении. Существуют современные методы диагностики микобактериозов, доступные в противотуберкулезных учреждениях. Лечение микобактериоза эффективно только с учетом чувствительности нетуберкулезных микобактерий к противотуберкулезным препаратам и антибиотикам широкого спектра действия. **Заключение.** Представленная в обзоре литературы информация расширит знания врачей различных специальностей по вопросам эпидемиологии, клинических проявлений, диагностики и лечения микобактериозов.

**Ключевые слова:** нетуберкулезные микобактерии, микобактериоз, эпидемиология, дифференциальная диагностика, диагностика, лечение

### Summary

In the context of reducing the incidence of tuberculosis, a simultaneous increase in the number of patients with HIV infection and HIV-associated pathology, including tuberculosis, the improvement of molecular genetic and bacteriological diagnostics, diseases caused by non-tuberculosis mycobacteria have become more frequent. The purpose of the work is to analyze the available literature data on the problem of mycobacteriosis, diseases caused

by non-tuberculous mycobacteria. **Results.** When analyzing the literature data, it is clarified that a patient with mycobacteriosis does not pose a danger to others, since non-tuberculous mycobacteria belong to conditionally pathogenic flora and the disease is not transmitted from person to person. TB physicians diagnose these diseases in connection with the capabilities of bacteriological laboratories of tuberculosis institutions, and have information about them, while the doctors of practical health care, like the general population, are not well informed about the problem. The difficulties of diagnosis and the high natural resistance of non-tuberculous mycobacteria to antibacterial drugs lead to the development of chronic destructive pulmonary lesions. There are a variety of extrapulmonary lesions in mycobacteriosis. Mycobacterioses can develop both in immunocompromised patients and in patients

without risk factors. High-risk groups have been identified and atypical manifestations of mycobacteriosis have been studied, including with combined lesions. There are modern methods of diagnosis of mycobacteriosis, available in TB facilities. Treatment of mycobacteriosis is effective only taking into account the sensitivity of non-tuberculous mycobacteria to anti-tuberculosis drugs and broad-spectrum antibiotics. **Conclusion.** The information presented in the literature review will expand the knowledge of doctors of various specialties on the issues of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of mycobacteriosis.

**Keywords:** non-tuberculous mycobacteria, mycobacteriosis, epidemiology, differential diagnostics, diagnostics, treatment

## Введение

В последние годы отмечается стойкое снижение заболеваемости туберкулезом, однако улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу сопровождается ростом числа больных ВИЧ-инфекцией и разнообразной ВИЧ-ассоциированной патологией, включающей как туберкулез, так и другие проявления микобактериальных инфекций [1, 2]. Микобактериозы — заболевания, вызываемые потенциально (или условно) патогенными, нетуберкулезными микобактериями (НТМБ). Отличие НТМБ состоит в более быстром росте на питательных средах, в способности к пигментообразованию, активности некоторых ферментов. Общеизвестно, что больной микобактериозом не представляет опасности для окружающих, и это заболевание не передается от человека к человеку [3]. Врачам-фтизиатрам, которые обычно первыми диагностируют микобактериозы в связи с возможностями бактериологической диагностики микобактериальных инфекций исключительно в лабораториях противотуберкулезных учреждений, достаточно хорошо знакомы эти заболевания, но врачи практического здравоохранения, как и население в целом, мало информированы о проблеме. Решено проанализировать источники литературы о распространенности нетуберкулезной микобактериальной инфекции, сделать выводы об эффективности и возможностях ее бактериологической диагностики, изучить клинические проявления заболевания.

## Эпидемиология микобактериозов

Первые сведения о появлении атипичных микобактерий появились в 30-х годах XX в., когда из

мокроты, суставной жидкости, гноя, лимфатических узлов больных были выделены быстрорастущие микобактерии, которые не были патогенными для морских свинок и не всегда образовывали пигмент [3, 4]. В 1954 г. А. Timpe и Е. Runyon собрали довольно большую коллекцию нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), выделенных из патологического материала от разных пациентов, обобщили имеющиеся по проблеме и опубликовали статью «Отношение атипичных кислотоустойчивых бактерий к заболеваниям человека» [5]. В настоящее время отмечают повсеместный рост заболеваемости микобактериозами. Это связывают с увеличением количества больных с заболеваниями иммунной системы, хроническими неинфекционными заболеваниями легких и возросшим числом исследований на нетуберкулезные микобактерии, улучшением качества их диагностики [3].

В настоящее время происходит постоянное совершенствование методов диагностики микобактериозов, углубленное изучение свойств нетуберкулезных микобактерий. К новым патогенам относятся *Mycobacterium chimaera* и лекарственно-устойчивый подвид *Mycobacterium abscessus*. Новые диагностические инструменты включают ДНК-зонды, секвенирование генов и матричную лазерную десорбционную ионизацию. Для диагностики заболевания предпочтение отдают молекулярным методам [6].

Проблема микобактериозов органов дыхания пока еще не полностью осознана российскими фтизиатрами и пульмонологами. Существует мнение, что значительное число больных микобактериозами продолжают считаться больными туберкулезом, причем туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью [7].

Распространенность микобактериозов в странах с различным экономическим состоянием имеет особенности, связанные с организацией работы лабораторной службы, а также с учетом и выявлением НТМБ [8].

В ряде исследований, проведенных в последнее время, отмечено увеличение заболеваемости микобактериозами, связанное с неинфекционной иммуносупрессией на фоне системной глюкокортикоидной, цитостатической, противоопухолевой терапии, широким распространением вторичных и первичных иммунодефицитов [9].

К сожалению, в Российской Федерации практически отсутствуют статистические данные о распространении микобактериозов, не принята современная клиническая классификация, нет данных о видовой структуре НТМБ, особенностях эпидемиологии. Значительной проблемой является отсутствие нормативных документов, регламентирующих основные этапы проведения лабораторной диагностики данной группы заболеваний [10]. Тем не менее в отечественной литературе все чаще стали публиковаться данные о генерализованных формах микобактериозов с летальными исходами [11–14].

Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий, сложности проведения преаналитического этапа, неоднозначность методов микроскопического исследования и культивирования, внедрение в практику принципиально новых методов идентификации требуют разработки нормативных документов, регламентирующих алгоритмы лабораторной диагностики и идентификации этиологически значимых НТМБ. Особенно остро этот вопрос стоит в связи со значительным повышением заболеваемости ВИЧ-инфекцией и увеличением количества пациентов с выраженными иммунодефицитами [15].

В Испании систематическая отчетность о легочных инфекциях с нетуберкулезными микобактериями не является обязательной. Ретроспективно были проанализированы случаи заболевания за январь 1994 — декабрь 2014 г. в Каталонии. За 21 год распространенность заболевания возросла, чаще заболевание диагностировали у мужчин. Также они выявили, что распространенность *M. avium* и *M. abscessus* увеличивается, а распространенность *M. kansasii* уменьшается [16].

## Клинические проявления микобактериозов

Диагноз микобактериоза основывается на сочетании клинических признаков, микробиологических, гистопатологических данных и результатов рентгенографии. По данным многочисленных исследований, поражение легких НТМБ обычно встречается у лиц с предшествующей легочной патологией — при хронической

обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктазах, пневмокониозе, туберкулезе. Симптомы заболеваний легких, вызванных НТМБ, многообразны и неспецифичны. Нередко у пациентов наблюдаются кашель, одышка, недомогание, лихорадка, кровохарканье, боль в груди и снижение массы тела. Оценка их часто затруднена симптомами, обусловленными сопутствующими легочными заболеваниями. Трудности диагностики микобактериоза легких обусловлены и сходством клинико-рентгенологической картины с туберкулезом. Главный критерий при постановке диагноза микобактериоза — выделение культуры микобактерии и ее идентификация [17].

Ретроспективный анализ медицинской документации 6240 пациентов, обратившихся за консультацией в ФГБНУ «ЦНИИТ» по поводу туберкулеза органов дыхания или других хронических бронхолегочных заболеваний в 2011–2014 гг., показал, что у 156 (2,5%) пациентов в мокроте выявлялись НТМБ. При этом у 93/156 (59,6%) в соответствии с критериями Американского торакального общества был установлен диагноз микобактериоза легких и назначено этиотропное лечение [18].

*Mycobacterium kansasii* является нетуберкулезным микобактериальным патогеном, способным вызвать тяжелое заболевание легких. Из семи признанных в настоящее время генотипов *M. kansasii* (I–VII) генотипы I и II наиболее распространены и ассоциированы с заболеваниями человека, тогда как остальные пять (III–VII) генотипов имеют преимущественно экологическое происхождение и считаются непатогенными [19].

*Mycobacterium celatum* относят к медленно растущим нетуберкулезным микобактериям, которые являются редкой причиной инфекции у людей. В статье норвежских ученых приведен случай легочной инфекции *M. celatum* у иммунокомпетентного 68-летнего мужчины с клиническими признаками, похожими на туберкулез. У пациента первоначально развились сердцебиение, обострение усталости, ночная потливость, одышка, продуктивный кашель и потеря веса. Компьютерная ангиография грудной клетки выявила в правой верхней доле эмболию легочной артерии и обширную полость распада. Два отдельных образца мокроты оказались положительными для кислотостойких бактерий, а культуры, обнаруженные в мокроте, оказались *M. celatum*. Пациент хорошо отреагировал на лечение кларитромицином, ципрофлоксацином и этамбутолом [20].

Ретроспективное исследование проведено в период с января 2009 по декабрь 2016 г. для определения случаев микобактериальной инфекции легочной или внелегочной локализации. В исследование включены 85 пациентов. Легочные случаи преобладали 83/85 (98%). Почти все пациенты (98%; 83/85) имели

сопутствующую патологию. Среди 75 (88,24%) пациентов, завершивших наблюдение, 59 (69,41%), 10 (11,76%) и 6 (7%) вылечились, пережили рецидив и умерли соответственно [21].

Легочные инфекции являются не единственными последствиями инфицирования НТМБ, поскольку они могут также поражать кожу и мягкие ткани, вызывать лимфаденит (преимущественно у детей младшего возраста) и диссеминированное заболевание у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), или пациентов с сильно ослабленной иммунной системой. Микобактериозы встречаются у лиц без каких-либо известных факторов риска [22].

В последние годы микобактериозы, вызванные нетуберкулезными микобактериями, все чаще регистрируются у ВИЧ-позитивных лиц. Это обусловлено увеличением числа пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Сложность в диагностике обусловлена схожестью течения микобактериозов с туберкулезом. Традиционным считается представление о том, что дифференциальная диагностика микобактериоза и туберкулеза основывается только на выделении нетуберкулезных микобактерий из материала больного. При этом принято считать, что клинических отличий туберкулеза и микобактериоза нет. Частыми симптомами как туберкулеза, так и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией являются кашель, лихорадка, снижение массы тела и лимфаденопатия [23]. Ряд авторов указывают на более частое, чем при туберкулезе, вовлечение в патологический процесс органов брюшной полости [24, 25]. Трудности дифференциальной диагностики заключаются в том, что при этих заболеваниях происходит выделение кислотоустойчивых бактерий, неотличимых при используемых методах окраски [26, 27]. В ряде работ по морфологии микобактериоза авторы описывают преимущественно внутриклеточное расположение нетуберкулезных микобактерий, что может быть косвенным признаком, позволяющим проводить дифференциальную диагностику с туберкулезом [27].

В ходе исследования, проведенного А.В. Пантелеевым и соавт., выявлены различия в клинической картине туберкулеза и микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Микобактериоз чаще регистрируется у социально-сохранных лиц с выраженной иммуносупрессией, заразившихся ВИЧ половым путем, при отсутствии данных о контакте с больными. Среди больных ВИЧ/туберкулез преобладают социально-дезадаптированные лица, активно употребляющие наркотики, имеющие анамнестические данные о контакте с больным туберкулезом и пребывании в местах лишения свободы. Микобактериоз реализуется как позднее вторичное заболевание при достоверно более низком уровне CD4-лимфоцитов. Социально-сохранные лица, заразившиеся ВИЧ половым путем,

более тщательно наблюдают за состоянием собственного здоровья, имеют меньше факторов риска контакта с больным туберкулезом и, как результат, достигают более выраженной иммуносупрессии, когда реализуются «поздние» оппортунистические заболевания. Симптомы интоксикации и характер начала заболевания не отличаются [28].

Клиническая симптоматика микобактериоза и туберкулеза различается с учетом наиболее частой локализации поражения: при микобактериозе, имеющем преимущественно абдоминальное вовлечение, возникают болевой абдоминальный и диарейный синдромы, тогда как при туберкулезе в большей степени проявляется респираторная симптоматика. Рентгенологическая картина при туберкулезе характеризуется большим, чем при микобактериозе, вовлечением в воспалительный процесс легочной паренхимы и плевральных оболочек. При микобактериозе характер изменений в органах грудной клетки ограничивается только вовлечением внутригрудных лимфатических узлов. Для микобактериоза не характерны выпот в плевральной полости и деструкции легочной ткани. Важным дифференциально-диагностическим симптомом при микобактериозе является выделение в мокроте кислотоустойчивых бактерий при отрицательном результате ПЦР на ДНК МБТ [28].

Кожные инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), встречаются нечасто. Возрастные группы пациентов различны [29]. Описан случай кожной инфекции, вызванной НТМБ у 65-летней женщины, в анамнезе которой говорится о жалобах на зуд кожи живота в течение 3 мес. При обследовании выявлены эритематозные воспалительные папулы, пустулы и корочки. Три недели спустя из биопсийного образца культивированы микобактерии. Иммуноген *Mycobacterium* был идентифицирован на основе результатов теста восприимчивости и анализа фермента ограничения полимеразной цепной реакции [30]. *Mycobacterium abscessus* все чаще обнаруживается при инфекциях мягких тканей и хронических заболеваниях легких, включая муковисцидоз [31].

Нетуберкулезные микобактерии могут являться причиной заболевания после трансплантации органов. Частота инфицирования выше у реципиентов легких, чем у реципиентов почки. *Mycobacterium abscessus* является проблемой у реципиентов легочной трансплантации из-за его лекарственной устойчивости и склонности к рецидиву даже после длительной терапии. *Mycobacterium chimaera* является новым патогеном, связанным с загрязнением кондиционеров, и, как описано, вызывает заболевание через несколько месяцев после кардиоторакальной хирургии [32].

Исследования, проведенные в промышленно развитых странах, показывают, что заболеваемость лим-

фаденитом, вызванным НТМБ, значительно снижается среди вакцинированных БЦЖ детей по сравнению с БЦЖ-непривитыми детьми [33]. После того как вакцинация детей БЦЖ в Финляндии снизилась, резко возросла их заболеваемость инфекциями, вызванными НТМБ. Поскольку нет никакой другой очевидной причины для этого, предположили, что БЦЖ защищает детей от заболевания микобактериозами [34].

Проведено исследование аутопсийного и операционно-биопсийного материала от 135 пациентов с НТМБ за десятилетний период — с 2007 по 2016 г. (Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, московская инфекционная клиническая больница № 2) для исследования морфологических особенностей микобактериозов. В группу 1 включили 31 случай НТМБ без ВИЧ-инфекции (материал 14 аутопсий и операционно-биопсийный материал от 17 человек). К группе 2 отнесены пациенты с ВИЧ-инфекцией с развитием в качестве вторичного заболевания нетуберкулезного микобактериоза (104 человека, в том числе секционный материал — 59 случаев, операционно-биопсийный — от 45 человек). При аутопсиях в обеих группах в каждом случае исследовали легкие, печень, почки, селезенку, надпочечники, поджелудочную железу, кишечник, головной мозг, миокард, лимфатические узлы. Авторы установили, что в исследуемых группах выявлены различия по полу, возрасту, видовому разнообразию нетуберкулезных микобактерий, а также по формам вызываемого микобактериоза [35].

Пациенты без ВИЧ-инфекции заболевали в возрасте 56,9 года, тогда как средний возраст заболевших микобактериозом на фоне ВИЧ-инфекции составил 35,1 года. У пациентов с ВИЧ-инфекцией в 92,4% случаев выявлялись *M. avium*. В 1-й группе пациентов преобладали легочные формы поражения, во 2-й группе — генерализованные формы микобактериозов с вовлечением в процесс разных групп лимфатических узлов. У пациентов обеих групп в пораженных тканях и органах выявлялись кислотоустойчивые микобактерии в большом количестве, при микроскопическом исследовании преобладала макрофагальная клеточная реакция, иммуногистохимическое исследование с противотуберкулезными антителами давало положительный результат. У всех пациентов ПЦР-исследование на выявление ДНК МБТ дало отрицательный результат, у пациентов с микобактериозами на фоне ВИЧ-инфекции методом ПЦР выявляли ДНК *M. avium* [35].

### Диагностика микобактериозов

В последние годы отмечается рост числа штаммов нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), выделяемых из диагностического материала, различающихся по

наличию пораженных органов, клиническим проявлениям заболевания, наличию или отсутствию иммуносупрессии пациентов. Выявление микобактерий из различных видов диагностического материала проводят с использованием люминесцентной микроскопии; культурального на плотных питательных средах Левенштейна–Иенсена и Финна II; культурального на жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 в автоматизированной системе Bact.ec MGIT 960; полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) («Синтол», Россия) [36].

Трудности распознавания микобактериозов обусловлены полиморфизмом их клинико-рентгенологической и морфологической картины, сходной как с туберкулезом, так и с хроническими воспалительными бронхолегочными заболеваниями. Это требует объединения усилий фтизиатров и пульмонологов по выявлению больных с возможным микобактериозом и проведения необходимых для подтверждения диагноза мероприятий. При этом следует пересмотреть отношение к микобактериозу как к заболеванию исключительно пациентов с выраженными нарушениями иммунного ответа и признать возможность его развития у лиц без явных нарушений иммунитета [37]. Диагностическими критериями микобактериоза легких следует считать: одновременное выявление клинических и рентгенологических симптомов (рентгенография грудной клетки и/или КТВР) патологии органов дыхания и положительной культуры НТМ из любого диагностического материала при исключении других заболеваний, в том числе туберкулеза; многократное выделение положительной культуры НТМ (>2) в динамике из мокроты и образцов бронхиального секрета и установление вида НТМ, относящихся к потенциально патогенным; многократное выделение положительных культур НТМ (>2) в течение 12 мес при наличии длительно протекающих респираторных заболеваний; однократное выделение НТМ из стерильных образцов и легочной ткани, полученных при оперативных вмешательствах или биопсии. Оптимальный комплекс культуральной диагностики НТМ должен включать использование двух разных по составу питательных сред (жидкой и плотной) с деконтаминацией образцов клинического материала NaLC-NaOH и использованием автоматизированной системы ВАСТЕС, что позволяет увеличить число положительных результатов выделения культуры НТМ [38].

За последнее время идентификация НТМБ, проводимая в лабораториях противотуберкулезной службы разных стран, вышла на качественно новый уровень. Прежде всего это связано с появлением новейших высокоспецифичных и высокоточных методов диагностики, среди которых молекулярно-генетические методы сделали наибольший скачок, в особенности

по сравнению с ранее используемыми в лабораторной диагностике микобактериозов биохимическими тестами и по сравнению с методом высокопроизводительной жидкостной хроматографии миколовых кислот (HPLC) [39]. Наибольшее распространение в лабораторных исследованиях, проводимых медицинскими учреждениями, получили методы линейного анализа ДНК-зондами (LIPA), предназначенными для проведения амплификации ДНК и последующей гибридизацией на нейлоновых мембранах, так называемых ДНК-стрипах с маркерными олигонуклеотидными зондами. Предложенные диагностические наборы позволяют идентифицировать часто встречающиеся и клинически значимые виды НТМБ. Данный метод позволяет исследовать культуру, выросшую как на плотной, так и на жидкой питательной среде, максимальное время получения результата — от нескольких часов до 2 сут. В более специализированных лабораториях научного профиля используется молекулярно-генетическая идентификация микобактерий по гену *16S* рРНК, который обладает высокой консервативностью: отличия в последовательности даже на 1% (и более) обычно позволяют говорить о видовом различии образцов [40, 41].

С 2015 по 2016 г. в республике Марий Эл было выделено 85 культур НТМБ от 65 пациентов. При этом 15 (23,1%) пациентов имели верифицированный диагноз туберкулеза и проходили лечение от туберкулеза. У 5 из них НТМБ выявили одновременно с МБТ, а у остальных 10 после прекращения выделения МБТ обнаружили НТМБ на фоне остаточных посттуберкулезных изменений. Отмечено, что медленнорастущие виды НТМБ преобладали (78,5% случаев) и были представлены семью видами (*M. intracellulare*, *M. avium*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. scrofulaceum*, *M. celatum*). Быстрорастущие НТМБ встречались значительно реже (16,9% случаев) и были представлены пятью видами (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. phlei*, *M. abscessus*, *M. smegmatis*). Преобладающим видом НТМБ в случае их неоднократного выделения у пациентов и подозрения на диагноз микобактериоза оказались культуры вида *M. intracellulare*. В случаях однократного выделения НТМБ от пациента преобладающим видом был *M. gordonae*, что могло быть расценено как носительство либо контаминация [41].

В результате исследования с использованием GenoTypeMycobacterium CM /AS 1 204 диагностических образцов, выделенных от 727 больных, выявлено 17 видов НТМ. Точная видовая принадлежность установлена в 696/727 (95,74%) случаях, а остальные зарегистрированы как принадлежащие к роду *Mycobacterium*. Преобладали медленнорастущие НТМ (564/727, 77,58%), а наиболее распространенным видом был *M. avium* (210/727; 28,89%). Также с

высокой частотой встречались (в порядке убывания) *M. gordonae* (99/727; 13,62%), *M. intracellulare* (68/727; 9,35%), *M. lentiflavum* и *M. fortuitum* (по 66/727; 9,08%), *M. abscessus* (49/727; 6,74%), *M. kansasii* (48/727; 6,60%), *M. xenopi* (29/727; 3,99%) [42].

Почти все выявленные виды НТМБ, кроме *M. scrofulaceum*, с разной частотой встречались в Московском регионе, что, очевидно, связано с большим числом проанализированных случаев по сравнению с остальными регионами. Распределение видов НТМБ в ЦФО, европейской части ПФО и г. Калининграде сходно с европейским: MAC 33–39%, *M. gordonae* — 10–20% и *M. fortuitum* — 5–13%. В Сыктывкаре и Перми получено сходное распределение видов НТМ, которое характеризуется высокой частотой встречаемости *M. fortuitum* и низкой частотой встречаемости *M. avium*. НТМБ, выделенные в г. Ханты-Мансийске, также характеризовались редкой встречаемостью *M. avium*, а преобладающим видом был *M. gordonae* [43].

Показана возможность одновременного выявления МБТ и НТМБ в одной пробирке как из культур, так и из диагностического материала, методом ПЦР в режиме реального времени. Подобранные праймеры и зонды позволяют выявлять ДНК 18 видов НТМБ (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. gastri*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. smegmatis*, *M. avium*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. gordonae*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum*, *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*). Результаты показали 100% специфичность и чувствительность ПЦР при работе с культурами микобактерий, а также 100% специфичность и 69,70% чувствительность при анализе диагностического материала, содержащего НТМБ [43].

Биочипы на основе гидрогеля успешно применяются во многих лабораториях учреждений противотуберкулезной службы РФ для анализа устойчивости туберкулеза к рифампицину/изониазиду и фторхинолонам и генотипирования микобактерий туберкулезного комплекса. Совокупность молекулярно-генетических тест-систем позволит проводить комплексный анализ материала, поступающего от больных, в рамках единой диагностической платформы биочипов в условиях клинической лаборатории [44].

Оценена пригодность личинок *Galleria mellonella* в качестве модели *in vivo* для скрининга микобактерий. Личинки были инфицированы быстрорастущими микобактериями, включая штаммы *M. fortuitum*, *M. marinum* и *M. aurum*. Анализировалась внутренняя бактериальная нагрузка и воздействие амикацина, ципрофлоксацина, этамбутола, изониазида и рифампицина на выживаемость личинок в течение 144 ч. Выживаемость личинок снижалась после инфицирования *M. fortuitum* и *M. marinum* дозозависимым способом, но оставалась незатронутой *M. aurum*. Эффективность монотерапии

антибиотиками зависела от дозы лекарства. Комбинации антибиотиков показали более высокую выживаемость инфицированных личинок, чем монотерапия антибиотиками. Эти данные демонстрируют потенциал использования модели личинок восковой моли для изучения быстрорастущих микобактерий, а также в качестве дешевой, эффективной системы для первоначального скрининга новых методов лечения [45].

Несмотря на то что НТМБ принадлежат к роду *Mycobacterium*, многие из них имеют существенные отличия от микобактерий туберкулезного комплекса по чувствительности к антимикробным препаратам. Большинство видов НТМБ имеют природную устойчивость как к противотуберкулезным препаратам, так и к препаратам других групп. Всего существует несколько методов определения антибиотикорезистентности у микобактерий. Большинство из них основаны на культивировании микобактерий на плотных или жидких питательных средах с добавлением антимикробных препаратов разных концентраций. Осуществляются эти методы в виде прямого и непрямого посева. При прямом методе обычно используются две питательные среды, на которые производят посев. Клинический материал, подготовленный соответствующим образом, засевают на питательные среды, содержащие и не содержащие определенные концентрации антибактериальных препаратов. При непрямом методе на питательные среды, которые содержат и не содержат определенные концентрации лекарственных препаратов, засеваются суспензия чистой культуры микобактерий, выращенной на искусственных средах. В международной практике также используют следующие методы определения чувствительности к антимикробным препаратам: метод пропорций на среде Левенштейна–Йенсена или на среде Миддлбрука 7H10; метод абсолютных концентраций на плотной яичной среде Левенштейна–Йенсена; метод коэффициента резистентности; радиометрический метод Bactec R460 [46].

Лабораторная идентификация НТМБ является основополагающей для определения тактики лечения пациентов с микобактериозами, так как у медленно- и быстрорастущих микобактерий имеются выраженные различия в природной и приобретенной устойчивости к антимикробным препаратам [47].

## Лечение микобактериозов

Лечение микобактериоза является сложной задачей вследствие природной устойчивости НТМБ к большинству противотуберкулезных препаратов [48, 49]. Появление современных молекулярных методов позволило совершенствовать диагностику микобактериоза и привлечь внимание научной общественности к

проблеме. Для эффективного лечения микобактериоза необходимо назначение индивидуальной схемы терапии, основанной на определении лекарственной чувствительности возбудителя [50].

Этиотропное лечение вызванных НТМБ заболеваний легких должно быть основано на индивидуально сформированном режиме, учитывающем их лекарственную чувствительность к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда, а также к максимально доступному набору препаратов так называемого широкого спектра действия, набор которых находится пока на стадии изучения и систематизации [51].

В РФ до сих пор не существует единых стандартов определения лекарственной чувствительности НТМБ. Часто чувствительность НТМБ определяют по аналогии с микобактериями туберкулеза методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах и методом пропорций в системе Bactec MG IT960 [52, 53]. Однако применение этих методов малоинформативно, учитывая природную устойчивость НТМБ к большинству противотуберкулезных препаратов, поэтому необходимо дополнительное определение устойчивости к антибиотикам широкого спектра действия.

Мировые лидеры, эксперты в области изучения микобактериозов и специалисты по данной проблеме отмечают острую необходимость в проведении многоцентровых исследований, накоплении более основательной клинической базы, в результате чего могут быть разработаны рекомендации по лечению с высоким уровнем доказательности, а также пересмотрены текущие рекомендации ATS с учетом данных, полученных за последнее десятилетие. В качестве наиболее перспективных препаратов, которые, возможно, помогут увеличить количество излеченных пациентов и снизить процент рецидивов, в настоящее время наиболее активно рассматриваются и исследуются липосомальные ингаляционные формы амикацина, бедаквиллин и клофазимин [54–56].

Документом, регламентирующим постановку тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) для НТМБ, является рекомендация Института по клиническому и лабораторному стандартам США [57], в которых для определения чувствительности НТМБ рекомендуется использовать микрометод серийных разведений в жидкой питательной среде, позволяющий определить минимальные ингибирующие концентрации (МИК) используемых препаратов [58, 59]. Определение лекарственной чувствительности микрометодом серийных разведений в жидкой питательной среде показало, что большинство исследованных штаммов медленно растущих НТМБ чувствительны к кларитромицину и рифабутину. Также достаточно эффективны были амикацин, линезолид и моксифлоксацин. В то

же время такие препараты, как этамбутол, изониазид, стрептомицин, подавляли рост исследованных штаммов в высоких концентрациях, превышающих критическую [60].

Имеются рекомендации по лечению микобактериоза легких ингаляционной терапией амикацином, однако данные о безопасности и клинической эффективности этой терапии ограничены. Проведена ретроспективная оценка результатов лечения 77 пациентов с микобактериозом легких, вызванным комплексом *Mycobacterium abscessus complex* или комплексом *M. avium*, которым начали ингаляционную терапию амикацином в период с февраля 2015 по июнь 2016 г. Вдыхание амикацина может улучшить течение болезни у некоторых пациентов с микобактериозом легких [61].

Получены данные, что для большинства быстрорастущих НТМБ показатели минимальных ингибирующих концентраций цефтриаксона, цефепима, цефокситина были максимальны, что позволяет предположить неэффективность этих препаратов для лечения микобактериозов. Амикацин, линезолид, моксифлоксацин, цiproфлоксацин имеют низкие МИК для подавления роста быстрорастущих НТМБ, а кларитромицин, линезолид, амикацин, моксифлоксацин — низкие МИК для медленнорастущих НТМБ, что делает эти препараты эффективными [62].

Можно отметить, что пациенты с микобактериозом, вызванным *Mycobacterium abscessus*, трудно поддаются лечению, и стандартная терапия не установ-

лена [63]. Признана эффективность хирургического лечения микобактериозов легких. Хирургическая резекция была возможным лечением микобактериоза легких и показала благоприятные исходы, тем не менее регистрируются единичные случаи смерти пациентов [64]. Подходы хирургического вмешательства при туберкулезе и микобактериозах легких одинаковы в плане как определения показаний к оперативному вмешательству, так и техники выполнения операции [65]. В случаях нетуберкулезных микобактериальных лимфаденитов хирургическое вмешательство является методом выбора и тесно связано с благоприятным прогнозом [66].

## Заключение

В настоящее время микобактериозы являются актуальной проблемой всего медицинского сообщества. Необходимо помнить о сходстве клинических проявлений с туберкулезом, чтобы вовремя заподозрить болезнь, выбрать правильную тактику ведения пациента и назначить необходимое лечение. При условии верно подобранной и своевременно назначенной терапии прогноз при микобактериозах благоприятный, происходит полное выздоровление. Соблюдение гигиены, ведение здорового образа жизни, укрепление иммунитета и регулярные профилактические осмотры помогут не только избежать заболевания, но и предупредить рецидивы у пациентов, перенесших микобактериоз.

## Список литературы

1. Нечаева О.Б., Бирагова О.К. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения 2013; 33 (5): 11. [Nechayeva O.B., Biragova O.K. Tuberculosis epidemic situation in the Russian Federation. Social Aspects of Health of the Population 2013; 33 (5): 11 (In Russ.)].
2. Татаринцева М.П., Пузырёва Л.В., Мордык А.В., Руднева С.Н. Анализ заболеваемости туберкулезом в Омской области за 15-летний период. Сибирское медицинское обозрение 2018; 38 (4): 87–92. [Tatarinceva M.P., Puzryyova L.V., Mor-dyk A.V., Rudneva S.N. Analysis of the incidence of tuberculosis in the Omsk region over a 15-year period. Siberian medical review 2018; 38 (4): 87–92. doi: 10.20333/2500136-2018-4-38-45 (In Russ.)].
3. Azadi D., Motallebirad T., Ghaffari K., Shojaei H. Mycobacteriosis and Tuberculosis: Laboratory Diagnosis. The Open Microbiology 2018; (12): 41–58. doi: 10.1007/s11908-018-0611-3 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29785215> (дата обращения: 03.06.2018).
4. Зими́на В.Н., Де́тъярева С.Ю., Бело́бородова Е.Н., Кулабу́хова Е.И., Ру́сакова Л.И., Фе́сенко О.В. Микобактериозы: современное состояние проблемы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017; 19 (4): 276–282. [Zimina V.N., Degtyareva S.Ju., Beloborodova E.N., Kulabuhova E.I., Rusakova L.I., Fesenko O.V. Mycobacterioses: current state of the problem. Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy 2017; 19 (4): 276–282 (In Russ.)].
5. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. J. Lab. Clin. Med. 1954; (2): 202–209. doi: 10.1093/clinids/3.5.1098.
6. Misch E.A., Saddler C., Davis J.M. Skin and Soft Tissue Infections Due to Nontuberculous Mycobacteria. Current Infectious Disease Reports 2018; (6). doi: 10.1007/s11908-018-0611-3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29556857>. (дата обращения: 03.06.2018).
7. Tabarsi P., Baghaei P., Farnia P. et al. Nontuberculous mycobacteria among patients who are suspected for multidrug-resistant tuberculosis need for earlier identification of nontuberculous mycobacteria. Am. J. Med. Sci. 2009; 337 (3): 182–184. doi: 10.1128/9781555817138.ch8.
8. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д. Микобактериозы: особенности эпидемиологии и лабораторной диагностики. Аспирантский вестник Поволжья 2016; (5): 204–208. [Ljamin A.V., Ismatullin D.D. Mycobacterioses: features of epidemiology and laboratory diagnosis. Post-graduate Bulletin of the Volga region 2016; (5): 204–208 (In Russ.)].
9. Майорова А.А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: ФГУЗ Московский научно-исследовательский

- институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора РФ, 2007; 26. [Majorova A.A. Identification of non-tuberculous mycobacteria and selection of the optimal combination of methods for their species differentiation: Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Moscow: FGUZ Moscow research Institute of epidemiology and Microbiology G.N. Gabrichevsky Rosptotrebznadzora RF, 2007; 26 (In Russ.).]
10. Бердников, Р.Б., Гринберг Л.М., Евсеев А.Ю. Летальный случай генерализованного микобактериоза у больного с терминальной стадией ВИЧ-инфекции. Туберкулез и болезни легких 2016; 94 (4): 57–62. [Berdnikov R.B., Grinberg L.M., Evseev A.J. Lethal case of generalized mycobacteriosis in a patient with end-stage HIV infection. Tuberculosis and lung diseases 2016; 94 (4): 57–62 (In Russ.).]
  11. Майская М.Ю., Оттен Т.Ф., Ариэль Б.М. Формы легочного и генерализованного микобактериоза при ВИЧ-инфекции в морфологическом освещении. Туберкулез и социально-значимые заболевания 2014; (1–2): 21–25. [Majskaja M.Ju., Otten T.F., Arijel' B.M. Lethal case of generalized mycobacteriosis in a patient with end-stage HIV infection. Tuberculosis and socially significant diseases 2014; (1–2): 21–25 (In Russ.).]
  12. Михайловский А.М., Чуркин С.А., Пашкова Н.А., Лепеха Л.Н. Первый случай посмертной диагностики генерализованного нетуберкулезного микобактериоза у больной на поздней стадии ВИЧ-инфекции в Оренбургской области. Вестник современной клинической медицины 2016; 9 (5): 88–93. [Mihajlovskij A.M., Churkin S.A., Pashkova N.A., Lepеха L.N. The first case of post-mortem diagnosis of generalized non-tuberculous mycobacteriosis in a patient at a late stage of HIV infection in the Orenburg region. Bulletin of modern clinical medicine 2016; 9 (5): 88–93 (In Russ.).]
  13. Оттен Т.Ф., Фоменкова Н.В., Майская М.Ю. Генерализованный микобактериоз у пациента с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа. Туберкулез и болезни легких 2015; (8): 57–62. [Otten T.F., Fomenkova N.V., Majskaja M.Ju. Generalized mycobacteriosis in a patient with HIV infection at the AIDS stage. Tuberculosis and lung diseases 2015; (8): 57–62 (In Russ.).]
  14. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2007; (1): 800. [Chuchalin A.G. Respiratory medicine. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media 2007; (1): 800 (In Russ.).]
  15. Лямин А.В., Жестков А.В., Исмагуллин Д.Д., Ковалев А.М. Лабораторная диагностика микобактериозов. Вестник современной клинической медицины 2017; 10 (1): 29–35. [Ljamin A.V., Zhestkov A.V., Ismatullin D.D., Kovalev A.M. Laboratory diagnosis of mycobacteriosis. Bulletin of modern clinical medicine 2017; 10 (1): 29–35 (In Russ.).]
  16. Santin M., Barrabeig I., Malchair P., Gonzalez-Luquero L., Benitez M.A., Sabria J., Palau-Benavent M., Canete C., Lloret-Queraltó J.A., Grijota-Camino M.D., Dorca J., Alcaide F. Pulmonary Infections with Nontuberculous Mycobacteria, Catalonia, Spain, 1994–2014. Emerging Infectious Diseases 2018; 24 (6): 1091–1094. doi: 10.3201/eid2406.172095 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29774836>.
  17. Лаушкина Ж.А., Ольховик О.И. Случаи диагностики микобактериоза легких у больного диссеминированным туберкулезом. Туберкулез и болезни легких 2018; (1): 47–50. [Laushkina Zh.A., Ol'hovik O.I. Cases of diagnosis of mycobacteriosis of the lungs in a patient with disseminated tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases 2018; (1): 47–50 (In Russ.).]
  18. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Карпина Н.Л., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров. Туберкулез и болезни легких 2016; (9): 39–43. [Jergeshov A.Je., Shmelev E.I., Koyvlevskaja M.N., Karpina N.L., Larionova E.E., Chernousova L.N. Mycobacterioses in the practice of pulmonologists and phthisiatricians. Tuberculosis and lung diseases 2016; (9): 39–43 (In Russ.).]
  19. Murugaiyan J., Lewin A., Kamal E., Bakuła Z., VanIngen J., Ulmann V., Unzaga Baranano M.J., Humięcka J., Sařianowska A., Roesler U.H., Jagielski T. MALDI Spectra Database for Rapid Discrimination and Subtyping of Mycobacterium kansasii. Frontiers in microbiology 2018; (9): 587. doi: 10.3389/fmicb.2018.00587. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29670585> (дата обращения: 02.06.2018).
  20. Chavarria M., Lutwick L., Dickinson B.L. TB or not TB? Mycobacterium celatum mimicking Mycobacterium tuberculosis: A case of mistaken identity. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29464177> (дата обращения: 02.06.2018).
  21. Adzic-Vukicevic T., Barac A., Blanka-Protic A., Laban-Lazovic M., Lukovic B., Skodric-Trifunovic V., Rubino S. Clinical features of infection caused by non-tuberculous mycobacteria: 7 years' experience. ID Cases 2018; (11): 83–87. doi: 10.1016/j.idcr.2018.01.015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29476412>.
  22. Mortaz E., Moloudizargari M., Varahram M., Movassaghi M., Garsen J., Kazempour Dizagie M., Mirsaedi M., Adcock I.M. What Immunological Defects Predispose to Non-tuberculosis Mycobacterial Infections? Iran journal of allergy, asthma and immunology 2018; 17 (2): 100–109. doi: 10.4172/2161-1068.1000e114. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757583>.
  23. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зимица В.Н., Альварес Фигероа М.В. Морфологическая верификация ВИЧ-ассоциированного микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями Мус. Avium complex. Клиническая и экспериментальная морфология 2015; 3 (1): 11–21. [Zuzja Ju.R., Parhomenko Ju.G., Zimina V.N., Al'vares Figeroa M.V. Morphological verification of HIV-associated mycobacteriosis caused by non-tuberculous mycobacteria Мус. Avium complex. Clinical and experimental morphology 2015; 3 (1): 11–21 (In Russ.).]
  24. Benson C.A. Disease due to the Mycobacterium avium complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. Clinical Infectious Diseases 1994; 18 (3): 218–222. doi: 10.1093/clind/18.supplement\_3.s218.
  25. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S.M., Horsburgh R., Huijt G., Iademarco M. F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., von Reyn C.F., Wallace R.J.Jr, Winthrop K. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2007; (175): 367–416. doi: 10.1164/ajrccm.176.4.419.
  26. Ratanasuwana W., Techasathit W., Huenarom V. Infection due to nontuberculous Mycobacterium other than MAC in AIDS patients at Siriraj Hospital during 1998–2000: saprophyte vs pathogen. Journal Medicine Association of Thailand 2002; (85): 886–893.
  27. Suwanagool S., Kolladarungkri T., Leelarasamee A. et al. Prolonged fever due to Mycobacterium avium complex (MAC) disease in advanced HIV infection: a public health concern. Journal Medicine Association of Thailand 1998; 11 (81): 893–905.
  28. Пантелеев А.М., Никулина О.В., Христуев А.С., Драчева М.С., Соколова О.С., Зонина А.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких 2017; (10): 47–54. [Panteliev A.M., Nikulina O.V., Hristusev A.S., Dracheva M.S., Sokolova O.S., Zonina A.V. Differential diagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis in patients with HIV infection. Tuberculosis and lung diseases 2017; (10): 47–54 (In Russ.).]
  29. Sander M.A., Isaac-Renton J.L., Tyrrell G.J. Cutaneous Non-tuberculous Mycobacterial Infections in Alberta, Canada: An Epidemiologic Study and Review. Journal of cutaneous

- medicine and surgery 2018; 1203475418776945. doi: 10.1177/1203475418776945. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29772918> (дата обращения: 03.06.2018).
30. Garcia-Zamora E., Sanz-Robles H., Elosua-Gonzalez M., Rodriguez-Vasquez X., Lopez-Esteban J.L. Cutaneous infection due to *Mycobacterium immunogenium*: an European case report and review of the literature. *Dermatology online journal* 2017; 23 (10). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29469779> (дата обращения: 30.05.2018).
  31. Malcolm K.C., Saceres S.M., Pohl K., Poch K.R., Bernut A., Kremer L., Bratton D.L., Herrmann J.L., Nick J.A. Neutrophil killing of *Mycobacterium abscessus* by intra- and extracellular mechanisms. *Public Library of Science* 2018; 13 (4). P. e0196120. doi: 10.1371/journal.pone. 0196120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29672589> (дата обращения: 30.05.2018).
  32. Rao M., Silveira F.P. Non-tuberculous *Mycobacterium* Infections in Thoracic Transplant Candidates and Recipients. *Current infectious diseases reports* 2018; 20 (6): 14. doi: 10.1007/s11908-018-0619-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29754381> (дата обращения: 30.05.2018).
  33. Zimmermann P., Finn A., Curtis N. Does BCG Vaccination Protect Against Non-Tuberculous *Mycobacterium* Infection? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of infectious diseases*. 2018. doi: 10.1093/infdis/jiy207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29635431> (дата обращения: 03.06.2018).
  34. Kontturi A., Soini H., Ollgren J., Salo E. Increase in Childhood Nontuberculous *Mycobacterium* Infections after BCG Coverage Drop — a Nationwide Population-Based Retrospective Study, Finland, 1995 to 2016. *Clinical infectious diseases* 2018. doi: 10.1093/cid/ciy2241. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584893> (дата обращения: 03.06.2018).
  35. Зюзя Ю.Р., Кузина М.Г., Пархоменко Ю.Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями. Клиническая и экспериментальная морфология 2017; 4 (24): 4–14. [Zuzja Ju.R., Kuzina M.G., Parhomenko Ju.G. Morphological features of mycobacteriosis caused by non-tuberculous mycobacteria. *Clinical and experimental morphology* 2017; 4 (24): 4–14 (In Russ.)].
  36. Петрова Л.В., Мельникова Е.И., Соловьева Ю.А., Ларионова Е.Е., Севастьянова Э.В. Выявление нетуберкулезных микобактерий в республике Марий Эл. Туберкулез и болезни легких 2018; (2): 41–46. [Petrova L.V., Melnikova E.I., Solov'eva Ju.A., Larionova E.E., Sevast'janova Je.V. Detection of non-tuberculous mycobacteria in the Republic of Mari El. *Tuberculosis and lung diseases* 2018; (2): 41–46 (In Russ.)].
  37. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт. Практическая медицина 2011; 3 (51): 39–50 [Guntupova L.D., Borisov S.E., Solov'eva I.P., Makarova M.V., Hachatur'janc E.N. Mycobacterioses in phthiisopulmonology practice: literature review and personal experience. *Practical medicine* 2011; 3 (51): 39–50 (In Russ.)].
  38. Суркова Л.К., Скрязина Е.М., Залуцкая О.М., Борисенко Т.Д., Кралько В.Я. Микобактериозы легких: критерии диагностики в современных условиях. Смоленский медицинский альманах 2015; (3): 145–151 [Surkova L.K., Skrjagina E.M., Zaluckaja O.M., Borisenko T.D., Kral'ko V.Ja. Mycobacterioses of the lungs: diagnostic criteria in modern conditions. *Smolensk medical almanac* 2015; (3): 145–151 (In Russ.)].
  39. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н. (ред.). Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика. М.: Бином 2013; 752 [Labinskaja A.S., Kostjukova N.N. (red.) *Opportunistic infections: pathogens and etiological diagnosis*. Moscow: Izdatel'stvo «Binom» 2013; 752 (In Russ.)].
  40. McNabb A.D., Eisler K., Adlie M. Assessment of partial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (*hsp65*) for routine identification of mycobacterium species isolated from clinical source. *Journal of Clinical Microbiology* 2004; (42): 3000–3011 doi: 10.1128/JCM.42.7.3000-3001.2004.
  41. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990's. *Journal of Clinical Microbiology Reviews* 2003; (2): 319–354. doi: 10.1128/cmr.16.2.319-354.2003.
  42. Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Андреевская И.Ю., Устинова В.В., Черноусова Л.Н. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов Genotype *Mycobacterium* CM/AS (HAINLIFESCENCE, Германия). Туберкулез и болезни легких 2017; (5): 54–59 [Smirnova T.G., Andreevskaja S.N., Larionova E.E., Andreevskaja I.Ju., Ustinova V.V., Chernousova L.N. Monitoring vidovogo raznoobrazija netuberkuleznyh mikobakterij v rjade oblastej RF s ispol'zovaniem DNK-stripov Genotype *Mycobacterium* CM/AS (HAIN LIFESCENCE, Germanija). *Tuberculosis and lung diseases* 2017; (5): 54–59 (In Russ.)].
  43. Устинова В.В., Смирнова Т.Г., Варламова Д.А., Андреевская И.Ю., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Выявление и дифференциация нетуберкулезных микобактерий и микобактерий туберкулезного комплекса методом ПЦР в режиме реального времени. Туберкулез и болезни легких 2016; (9): 80–87. [Ustinova V.V., Smirnova T.G., Varlamova D.A., Andreevskaja I.Ju., Larionova E.E., Chernousova L.N. Detection and differentiation of non-tuberculous mycobacteria and mycobacteria of the tuberculosis complex by real-time PCR. *Tuberculosis and lung diseases* 2016; (9): 80–87 (In Russ.)].
  44. Зименков Д.В., Кулагина Е.В., Антонова О.В., Краснова М.А., Журавлева В.Ю., Кузьмин А.В., Попов С.А., Заседателев А.С., Грядун Д.А. Идентификация и дифференциация туберкулезных и атипичных микобактерий на гидрогелевых почвах. Туберкулез и болезни легких 2015; (7): 52–53 [Zimenkov D.V., Kulagina E.V., Antonova O.V., Krasnova M.A., Zhuravleva V.Ju., Kuz'min A.V., Popov S.A., Zasedatelev A.S., Grjadunov D.A. Identification and differentiation of tuberculous and atypical mycobacteria on hydrogel soils. *Tuberculosis and lung diseases* 2015; (7): 52–53 (In Russ.)].
  45. Entwistle F.M., Coote P.J. Evaluation of greater wax moth larvae, *Galleria mellonella*, as a novel in vivo model for non-tuberculosis *Mycobacterium* infections and antibiotic treatments. *Journal of medical microbiology* 2018; 64 (7): 585–597. doi: 10.1099/jmm.0.000696. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29458557> (дата обращения: 02.06.2018).
  46. Huitt G.A., Daley C.L. Nontuberculous mycobacteria. *Clinics in chest medicine* 2015; 36 (1): 125. doi: 10.1016/j.ccm.2014.11.006.
  47. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Ковалев А.М., Барышников Л.А., Ненякин С.С. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала. Инфекция и иммунитет 2017; 7 (3): 285–291 [Ljamin A.V., Ismatullin D.D., Kovalev A.M., Baryshnikova L.A., Nenjakin S.S. Comparative analysis of methods of identification of non-tuberculosis mycobacteria isolated from clinical material. *Infection and immunity* 2017; 7 (3): 285–291 (In Russ.)].
  48. Литвинов В.И., Макарова Н.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. М.: МНПЦБТ, 2006; 256 с. [Litvinov V.I., Makarova N.V., Krasnova M.A. *Non-tuberculosis mycobacteria*. Moscow: Izdatel'stvo MNPCBT, 2006; 256 (In Russ.)].
  49. Огген Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз СПб.: Медицинская пресса 2005; 224 [Oggen T.F., Vasil'ev A.V. *Mycobacteriosis*. Saint Petersburg: Izdatel'stvo Medical press 2005; 224 (In Russ.)].
  50. Tabarsl P., Baghael R., Famia P. Nontuberculous *Mycobacterium* on patients who are suspected formuldrug-resistant tuberculo-

- sis need for earlier identify cation of nontuberculous mycobacteria. *The American Journal of the Medical Sciences* 2009; (3): 162–184. PMID: 19301453.
51. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; (2): 8–14 [Guntupova L.D., Borisov S.E., Makarova M.V., Hachaturjanc E.N. Mikobakteriozy organov dyhanija: jepidemiologija, mikrobiologicheskie i klinicheskie aspekty diagnostiki Jepidemiologija i infekcionnye bolezni 2012; (2): 8–14 (In Russ.)].
  52. Майорова А.А. Идентификация нетуберкулезных микобактерий и выбор оптимальной комбинации методов для их видовой дифференциации: Автореф. ... канд. биол. наук. М., 2007; 26 [Majorova A.A. Identifikacija neguberkuleziyh mikobakterij i vybor optimal'noj kombinacii metodov dlja ih vidovoj differenciacii: Avgoref. ... kand. biol. nauk. Moscow, 2007; 26 (In Russ.)].
  53. Макарова М.В., Фрейман Г.Е. Изучение чувствительности нетуберкулезных микобактерий, выделенных на плотных и жидких питательных средах, к противотуберкулезным препаратам. Туберкулез и болезни легких. 2009; (8): 49–51 [Makarova M.V., Frejman G.E. To study the sensitivity of non-tuberculosis mycobacteria isolated on dense and liquid nutrient media to anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and lung disease* 2009; (8): 49–51 (In Russ.)].
  54. Olivier K.N., Griffith D.E., Eagle G. Randomized trial of liposomal amikacin for inhalation in nontuberculous mycobacterial lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016; 195 (6): 814–823. doi: 10.1164/rccm.201604-0700OC.
  55. Van Ingen J., Totten S.E., Helstrom N.K. In vitro synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012; 56 (12). P. 6324–6327. doi: 10.1128/AAC.01505-12.
  56. Philley J.V., Wallace R.J., Benwill J.L. Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest* 2015; 148 (2): 499–506. doi: 10.1378/chest.14-2764.
  57. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes; approved Standard. M24-A2.Vfscyne, PA: CLSL. 2011; 76.
  58. Макарова М.В., Краснова М.А., Хачатурьянц Е.Н. Чувствительность нетуберкулезных микобактерий к лекарственным препаратам 2011; (7): 51–55 [Makarova M.V., Krasnova M.A., Hachaturjanc E.N. Sensitivity of non-tuberculosis mycobacteria to drugs 2011; (7): 51–55 (In Russ.)].
  59. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. Тверь: ООО «Издательство Триада» 2015; 46 [Chernousova L.N., Sevast'janova Je.V., Larionova E.E. et al. Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis. Tver: ООО «Izdatel'stvo Triada» 2015; 46 (In Russ.)].
  60. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андреевская И.Ю., Киселева Е.А., Черноусова Л.Н. Лекарственная чувствительность медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий. Туберкулез и болезни легких 2016; (4): 43–50. [Andreevskaja S.N., Larionova E.E., Smirnova T.G., Andreevskaja I.Ju., Kiseleva E.A., Chernousova L.N. Drug sensitivity of slowly growing non-tuberculosis mycobacteria. *Tuberculosis and lung disease* 2016; (4): 43–50 (In Russ.)].
  61. Jhun B.W., Yang B., Moon S.M., Lee H., Park H.Y., Jeon K., Kwon O.J., Ahn J., Moon I.J., Shin S.J., Daley C.L., Koh W.J. Amikacin Inhalation as Salvage Therapy for Refractory Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2018; 62 (7): E00011-18. doi: 10.1138/AAC. E00011-18 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29661870> (дата обращения: 03.06.2018).
  62. Альховик О.И., Петренко Т.И. Опыт применения метода определения минимальных ингибирующих концентраций в жидкой питательной среде для выявления лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактерий. Туберкулез и болезни легких 2017; (8): 58–62. [Al'hovik O.I., Petrenko T.I. Experience of application of the method of determining the minimum inhibitory concentrations in a liquid nutrient medium for the detection of drug resistance of non-tuberculosis mycobacteria. *Tuberculosis and lung disease* 2017; (8): 58–62 (In Russ.)].
  63. Андреевская С.Н., Андреевская И.Ю., Киселева Е.А., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Анализ спектра устойчивости разных видов нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам. Туберкулез и болезни легких 2015 (5): 36–37, 39. [Andreevskaja S.N., Andreevskaja I.Ju., Kiseleva E.A., Larionova E.E., Chernousova L.N. Analysis of the spectrum of resistance of different types of non-tuberculosis mycobacteria to antibacterial drugs. *Tuberculosis and lung disease* 2015; (5): 36–37, 39 (In Russ.)].
  64. Kobayashi T., Tsuyuguchi K., Yoshida S., Kurahara Y., Ikegami N., Naito M., Sonobe S., Maekura T., Tsuji T., Minomo S., Inoue Y., Suzuki K. Mycobacterium abscessus subsp. abscessus Lung Disease: Drug Susceptibility Testing in Sputum Culture Negative Conversion. *International journal of microbiology* 2018; 7 (1): 69–75. doi: 10.4103/ijmy\_179\_17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29516889> (дата обращения: 01.06.2018.)
  65. Sakane T., Matsuoka K., Kumata S., Watanabe R., Yamada T., Matsuoka T., Nagai S., Ueda M., Miyamoto Y. The outcomes of anatomical lung resection for nontuberculous mycobacterial lung disease. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29607168> (дата обращения: 01.06.2018).
  66. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Древал П.А., Воробьев А.А., Исаева Ю.Д. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения. Туберкулез и болезни легких 2016; (5): 18–26. [Guntupova L.D., Borisov S.E., Dreval' P.A., Vorob'ev A.A., Isaeva Ju.D. Mycobacteriosis of the lungs: surgical aspects of diagnosis and treatment. *Tuberculosis and lung disease* 2016; (5): 18–26 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 01.12.2018 г.

### Сведения об авторах:

Борисова Ольга Вячеславовна — клинический ординатор кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета; 644000, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: borisovaov1992@mail.ru; ORCID 0000-0003-4567-1249;

Мордык Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета; 644000, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru; ORCID 0000-0001-6196-7256.

УДК 616.24-008

# Полостная форма микобактериоза легких. Трудности дифференциальной диагностики

Д.В. Каростик<sup>1</sup>, П.В. Гаврилов<sup>1,2</sup>, Л.И. Арчакова<sup>1,2</sup>, Н.С. Соловьева<sup>1</sup>,  
Е.А. Торкатюк<sup>1,2</sup>, А.И. Анисимова<sup>1</sup>, О.М. Колесниченко<sup>1</sup>, М.В. Павлова<sup>1</sup>

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

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

## Cavitary pulmonary nontuberculous mycobacteriosis. Difficulties in the differential diagnosis

D. Karostik<sup>1</sup>, P. Gavrilo<sup>1,2</sup>, L. Archakova<sup>1,2</sup>, N. Solovieva<sup>1</sup>, E. Torkatiuk<sup>1,2</sup>,  
A. Anisimova<sup>1</sup>, O. Kolesnichenko<sup>1</sup>, M. Pavlova<sup>1</sup>

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

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

© Коллектив авторов, 2019 г.

### Резюме

В настоящее время во всем мире отмечается рост заболеваемости микобактериозом. Растущий интерес к этой проблеме обусловлен, прежде всего, безусловным ростом числа пациентов с микробиологически подтвержденным диагнозом микобактериоза. Диагностика данного заболевания значительно затруднена из-за отсутствия характерного симптомокомплекса. Цель исследования: демонстрация случая микобактериоза легких и трудности дифференциальной диагностики фиброзно-кавернозной формы туберкулеза с полостной формой заболевания, вызванного нетуберкулезными микобактериями (НТМБ). **Результаты исследования.** Представлено клиническое наблюдение женщины 40 лет, длительно получающей противотуберкулезную терапию по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза верхней доли левого легкого (МБТ–), с впоследствии верифицированным диагнозом полостной формы микобактериоза легкого, вызванного *M. chelonae*. **Заключение.** Таким образом, проанализировав данное клиническое наблюдение, можно сказать, что одна из основных причин трудности диагностики микобактериоза органов дыхания, в том числе вызванного *M. chelonae*, связана

со схожестью клинико-рентгенологической картины с туберкулезом. Также стоит отметить несовершенство диагностики, обусловленное сложностями выявления и видовой идентификации НТМБ.

**Ключевые слова:** микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, *Mycobacterium chelonae*, полостная форма, туберкулез, лекарственная устойчивость

### Summary

Nowadays the morbidity rate of nontuberculous mycobacteriosis is rising worldwide. The growing number of patients with microbiologically confirmed diagnosis of nontuberculous mycobacteriosis causes the increasing interest in the problem. The diagnostic of this illness is a real challenge due to the absence of a typical disease pattern. Objective. A case study will help to demonstrate pulmonary mycobacteriosis caused by *Mycobacterium chelonae* (*M. chelonae*) and to show the difficulties in the differential diagnosis between fibrocavitary tuberculosis and cavitary nontuberculous mycobacterial lung disease. **Results.** The clinical observation of a 40-year-old female, who has been long-term treated against fibrocavitary tuberculosis of the left upper lobe, is made. Subsequently

*M. chelonae* lung disease was verified. **Conclusion.** As a result of this clinical case's analysis, we can say that one of the main difficulties in diagnosing nontuberculous mycobacteriosis (incl. caused by *M. chelonae*) is the clinical and radiological similarities with pulmonary tuberculosis. Further errors in the diagnosis are caused by the compli-

cated detection and identification of nontuberculous mycobacterias (species).

**Keywords:** mycobacteriosis, nontuberculous mycobacteria, *Mycobacterium chelonae*, cavitary form, tuberculosis, drug resistance

## Введение

В настоящее время во всем мире отмечается рост заболеваемости микобактериозом [1, 2]. Растущий интерес к этой проблеме обусловлен, прежде всего, безусловным ростом числа пациентов с микробиологически подтвержденным диагнозом микобактериоза. Это связано с появлением современных, более точных и совершенных диагностических методов идентификации микобактерий до вида, большей осведомленностью о заболевании, а также с ежегодным ростом числа людей, входящих в группы риска по развитию заболевания (пациенты с ВИЧ-инфекцией, пациенты после трансплантации органов, лица с хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазами, муковисцидозом, получающие иммуносупрессивную терапию и др.). Именно среди подобных больных с сопутствующей патологией наиболее распространены микобактериозы [3, 4].

Диагностика данного заболевания значительно затруднена из-за отсутствия характерного симптомокомплекса. Клиническая картина микобактериоза легких обычно неотличима от таковой при различных хронических заболеваниях органов дыхания и туберкулезе. Отсутствуют также характерные рентгенологические и гистоморфологические признаки заболевания. Вследствие этого, а также при обнаружении в мокроте кислотоустойчивых микобактерий больные микобактериозами зачастую оказываются во фтизиатрических учреждениях, подвергаясь высокому риску инфицирования микобактерией туберкулеза (МБТ). Таким образом, в настоящее время «золотым стандартом» верификации микобактериоза является культуральная диагностика. В Российской Федерации дифференцирование нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) от МБТ доступно только бактериологическим лабораториям фтизиатрической службы, а видовая идентификация НТМБ — только референс-лабораториям регионального уровня или научно-исследовательских институтов [5–9].

Официальных данных о распространенности НТМБ в России на данный момент нет, так как они считаются с эпидемиологической точки зрения безопасными и не подлежат обязательной регистрации. На сегодняшний день не разработана нормативная и

клинико-экспертная база по микобактериозам. Также отсутствуют национальные протоколы лабораторной диагностики, тактики и длительности лечения больных [5, 10, 11].

*Mycobacterium chelonae* относится к быстрорастущим НТМБ и отличается широким спектром лекарственной устойчивости [12]. В основном данный микроорганизм вызывает инфекции кожи, костей и мягких тканей (как правило, в результате травм или инвазивных манипуляций), однако в очень редких случаях может вызывать поражение респираторного тракта [13]. При этом нельзя сказать, что легочная форма характерна для какой-то определенной территории — по всему миру выявляются лишь спорадические случаи данного микобактериоза [14]. Как уже было сказано ранее, клинико-рентгенологическая картина микобактериоза, в том числе вызванного *M. chelonae*, трудноотличима от таковой при туберкулезе. Наиболее часто преобладающими рентгенологическими паттернами при микобактериозном поражении являются очаги в легких в сочетании с бронхоэктазами и полости в легких с фиброзным компонентом. При этом по данным литературы в отношении *M. chelonae*-инфекции в большей степени преобладают бронхоэктазы, очаговые элементы и участки консолидации, в то время как полости не характерны [15].

## Цель исследования

Демонстрация случая микобактериоза легких, трудности дифференциальной диагностики фиброзно-кавернозной формы туберкулеза с полостной формой заболевания, вызванного нетуберкулезными микобактериями.

## Клиническое наблюдение

Пациентка Ш., женщина 40 лет, обратилась в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в 2017 г. для подтверждения диагноза «фиброзно-кавернозный туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью». Пациентка жаловалась на редкий непродуктивный кашель, боли в грудной клетке слева. Из анамнеза жизни известно, что больная не курила, алкоголем не злоупотребляла, наркологический анамнез не отягощен. По профессии — юрист. Из сопутствующей патологии: венозная мальформация в области полушария мозжечка справа

(от 22.09.2005); диффузный геморрагический гастрит с «острыми» язвами антрального отдела (НПВС-гастропатия); разрыв кисты правого яичника, лапароскопическая резекция правого яичника (в 2000 г.).

Согласно данным анамнеза изменения в легких выявлены при проведении планового флюорографического осмотра (ФЛГ) в 2012 г. в районной поликлинике, где был выявлен инфильтрат в верхней доле левого легкого, до этого ФЛГ-обследование проходила регулярно. Предыдущее — от 2010 г., без патологии.

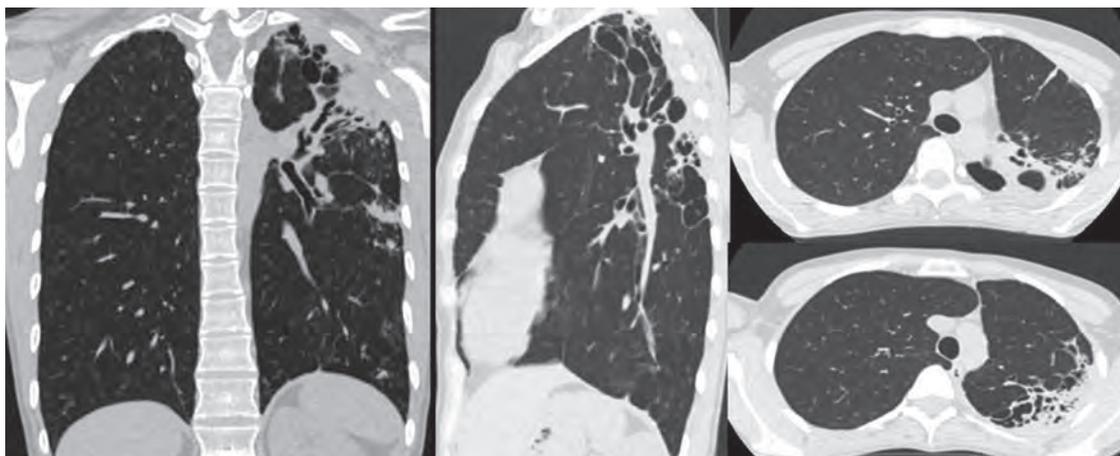
В рамках дообследования была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой выявлены изменения в виде инфильтратов с полостями распада в верхней доле слева и очагов отсева в окружающей легочной ткани. При трехкратном исследовании мокроты кислотоустойчивые микобактерии не выявлены. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РТ) ДНК микобактерий туберкулезного комплекса не обнаружены. Пациентка консультирована фтизиатром по месту жительства, установлен

диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(-); 1А группа диспансерного учета.

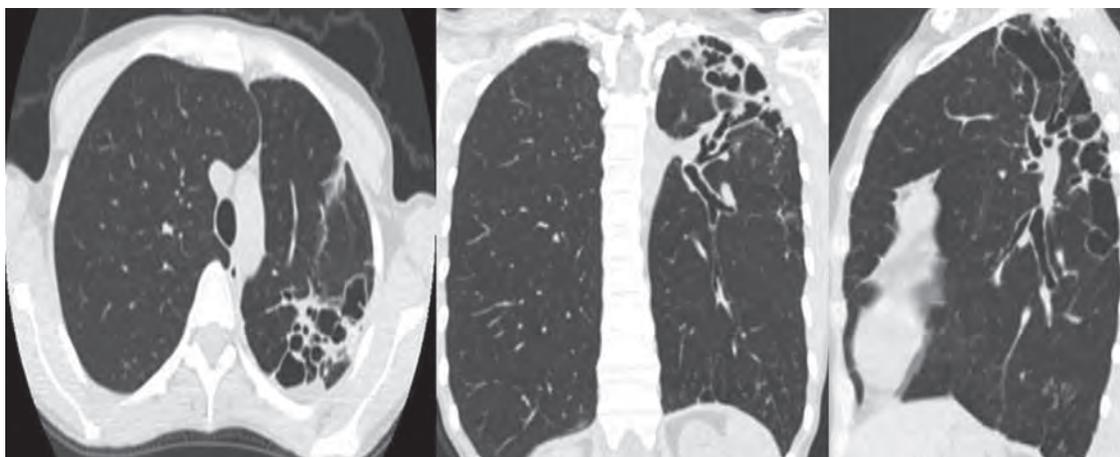
Пациентка получала противотуберкулезную терапию четырьмя препаратами первого ряда на фоне симптоматической и патогенетической терапии.

Спустя 12 мес после начала противотуберкулезной терапии существенной рентгенологической динамики не отмечено, наблюдалось незначительное истончение стенок полостей.

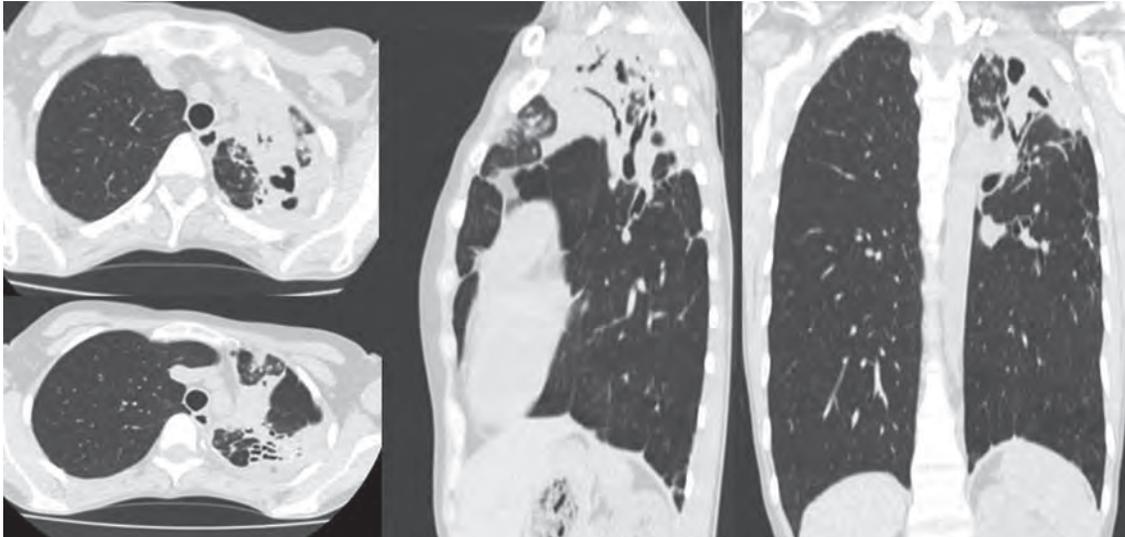
Коллегиально было выдвинуто предположение о множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, вследствие чего пациентка была переведена на IV режим химиотерапии. При этом туберкулез так и не был этиологически подтвержден. За период дальнейшего наблюдения продолжительностью 3 года клинического улучшения не наступило. Был проведен основной курс лечения, а также пациентка получала сезонные курсы химиопрофилактики. От оперативного лечения больная отказалась.



**Рис. 1.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки Ш. при выявлении (2012 г.), легочное окно. Верхняя доля левого легкого уменьшена в объеме. В S1-2,6 левого легкого определяется система полостей с неравномерно утолщенными стенками и очагами отсева в окружающей легочной ткани



**Рис. 2.** Контрольная компьютерная томограмма органов грудной клетки спустя 12 мес на фоне противотуберкулезного лечения (2013 г.) — легочное окно. В S1-2,6 левого легкого сохраняется система полостей с частичным уменьшением стенок полостей



**Рис. 3.** Контрольная компьютерная томограмма органов грудной клетки (2016 г.). Дальнейшее уменьшение верхней доли и S6 правого легкого в объеме. Выраженное нарастание перикавитарной воспалительной реакции с появлением новых очагов

При контрольной МСКТ от 2016 г. отмечена отрицательная динамика в виде нарастания воспалительной консолидации легочной ткани.

При обращении в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в 2017 г. предъявляла жалобы на редкий непродуктивный кашель, боли в грудной клетке слева. В общем анализе крови выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов до 24 мм/ч, при нормальном уровне лейкоцитов без сдвигов в значениях формулы крови. В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи патологических изменений не выявлено. При анализе мокроты и смыва при бронхоскопии бактериологическим методом троекратно была получена и типирована культура *M. chelonae*. На панели «Sensititre Rapmycol» (TREK Diagnostic Systems, UK) определили минимальные ингибирующие концентрации (МИК) следующих антибиотиков: цефепим — >32,0 мкг/мл, цефокситин — >128,0 мкг/мл, цефтриаксон — >64,0 мкг/мл, цiproфлоксацин — >4,0 мкг/мл, доксициклин — >16,0 мкг/мл, имипенем — >64,0 мкг/мл, миноциклин — >8,0 мкг/мл, моксифлоксацин — 4,0 мкг/мл, тигециклин — 2,0 мкг/мл, тобрамицин — 8,0 мкг/мл, триметоприм/сульфаметоксазол — 4/76 мкг/мл, амоксициллин/клавулановая кислота — >32/16 мкг/мл, амикацин — 8,0 мкг/мл, кларитромицин — 0,12 мкг/мл, линезолид — 4,0 мкг/мл. Итак, на основании данных бактериологического обследования эффективными препаратами для лечения являлись линезолид, амикацин, тигециклин, кларитромицин.

Таким образом, проанализировав данное клиническое наблюдение, можно сказать, что одна из основных

причин трудности диагностики микобактериоза органов дыхания, в том числе вызванного *M. chelonae*, связана со схожестью клинико-рентгенологической картины с туберкулезом. Также стоит отметить несовершенство диагностики, обусловленное сложностями выявления и видовой идентификации НТМБ. У пациентки долгое время микобактериоз трактовался как туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (без подтверждения, как этиологического, так и морфологического), и больная не получала адекватную терапию, что привело к формированию фиброзно-кавернозного микобактериоза.

Особенностью данного случая также является редкая встречаемость легочной и тем более полостной формы *M. chelonae*-инфекции, однако надо отметить, что в нашем клиническом наблюдении, как и по данным R.V. McFee, НТМБ отличалась широким спектром лекарственной устойчивости [12]. Культура *M. chelonae* практически не была чувствительна к стандартным (кроме амикацина) противотуберкулезным препаратам, в том числе второго ряда, что, по-видимому, и обусловило отсутствие эффекта от лечения.

## Заключение

Необходимо сделать вывод, что своевременное и качественное клинико-лабораторное обследование является основой диагностики заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями.

## Список литературы

1. Zhuravlev V., Otten T., Melnikova N. et al. Nontuberculous mycobacterial disease of the lungs in north-west region of Russia. *European Respiratory Journal* 2014; 44 (58): 2540. doi: 10.1164/rccm.201502-0387OC.
2. Flesher M., Olivier K.N., Shaw P.A. et al. Mortality among patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016; 20 (5): 582–587. doi: 10.5588/ijtld.15.0807.
3. Adzic-Vukicevic T., Barac A., Blanka-Protic A. et al. Clinical features of infection caused by non-tuberculous mycobacteria: 7 years'

- experience. *Infection* 2018; 46 (3): 357–363. doi: 10.1007/s15010-018-1128-2.
4. Скорород А.А., Шевель В.В., Козак А.Р. и др. Сложный случай диагностики микобактериоза легких с применением инвазивных методов (клиническое наблюдение). *Медицинский альянс* 2016; (2): 40–44. [Skorohod A.A., Shevel' V.V., Kozak A.R. et al. Difficult case of diagnosis of mycobacteriosis of the lungs using invasive methods (clinical observation). *Medical alliance* 2016; (2): 40–44 (In Russ.).]
  5. Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Эргешов А.Э. и др. Микобактериозы в практике врача-пульмонолога: состояние проблемы. *Практическая пульмонология* 2016; (3): 37–42. [Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Ergeshov A.E. et al. Pulmonary Mycobacterioses: the State of Problem. *Practical pulmonology* 2016; (3): 37–42 (In Russ.).]
  6. Журавлев В.Ю., Нарвская О.В., Вязовая А.А. и др. Молекулярно-генетические технологии в этиологической диагностике диссеминированного туберкулеза легких. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2010; (3): 77–81. [Zhuravlev V.Yu., Narvskaya O.V., Vyazovaya A.A. et al. Mycobacterioses in the practice of pulmonologists and phthisiatricians. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2010; (3): 77–81 (In Russ.).]
  7. Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Ариэль Б.М. и др. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза. *Медицинский альянс* 2014; (3): 39–58 [Skornyakov S.N., Shul'gina M.V., Ariehl' B.M. et al. Clinical guidelines for the etiological diagnosis of tuberculosis. *Medical alliance* 2014; (3): 39–58 (In Russ.).]
  8. Яблонский П.К. Инновации в диагностике, лечении, прогнозировании и профилактике туберкулеза. *Академический журнал Западной Сибири* 2018; 14 (6): 37–47. [Yablonskiy P.K. Innovations in the diagnosis, treatment, prognosis and prevention of tuberculosis. *Academic Journal of Western Siberia* 2018; 14 (6): 37–47 (In Russ.).]
  9. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 240 [Phthisiatry. National clinical guidelines / ed. by P.K. Yablonskiy. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media 2015; 240 (In Russ.).]
  10. Зимица В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н. и др. Микобактериозы: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2017; 19 (4): 276–282. [Zimina V.N., Degtyarova S.Yu., Beloborodova E.N. et al. A current state of mycobacterioses. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2017; 19 (4): 276–282 (In Russ.).]
  11. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М. 2015. [Chernousova L.N., Sevast'yanova E.V., Larionova E.E. et al. Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis. Moscow 2015 (In Russ.).]
  12. McFee R.B. Mycobacterium chelonae. *Dis. Mon.* 2013; 59 (12): 439–440. doi: 10.1016/j.disamonth.2013.10.007.
  13. Ko Y., Kim W., Shin B.S. et al. Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease Caused by Mycobacterium chelonae: A Case Report. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2013; 74 (4): 191–194. doi: 10.4046/trd.2013.74.4.191.
  14. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C. et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1604–1613. doi: 10.1183/09031936.00149212.
  15. Cowman S.A., Jacob J., Obaidee S. et al. Latent class analysis to define radiological subgroups in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 145. doi: 10.1186/s12890-018-0675-8.

Поступила в редакцию 17.03.2019 г.

### Сведения об авторах:

*Каростик Денис Владимирович* — ординатор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: d.karostik@mail.ru; ORCID 0000-0003-3284-1421;

*Гаврилов Павел Владимирович* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лучевая диагностика» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: spbniiifrentgen@mail.ru; ORCID 0000-0003-3251-4084;

*Арчакова Людмила Ивановна* — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: spbniiif\_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988-8510;

*Соловьева Наталья Сергеевна* — кандидат медицинских наук, заведующая бактериологической лабораторией Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: baclab@spbniiif.ru;

*Торкатюк Елена Александровна* — кандидат медицинских наук, руководитель учебного отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: elena.torkatyuk@gmail.com; ORCID 0000-0002-3847-4979;

*Анисимова Анастасия Ильинична* — ординатор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: anisimova\_59@mail.ru; ORCID 0000-0003-4991-3663;

*Колесниченко Оксана Михайловна* — ординатор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: oks\_i\_kom@inbox.ru; ORCID 0000-0003-0291-1345;

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

УДК 616.24-006-079.4-082:614.21:616-002.5

# Выявление округлых образований в легких при цифровой рентгенографии: роль опыта работы врача-рентгенолога

П.В. Гаврилов<sup>1,2</sup>, А.Д. Ушков<sup>1</sup>, У.А. Смольникова<sup>1</sup>

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

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

## Detection of lumps in the lungs with digital X-ray: the role of the work experience of the radiologist

P. Gavrilov<sup>1,2</sup>, A. Ushkov<sup>1</sup>, U. Smol'nikova<sup>1</sup>

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

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

© Коллектив авторов, 2019 г.

### Резюме

Целью настоящей работы было определение диагностической эффективности цифровой рентгенографии как метода выявления округлых образований в легких.

**Материалы и методы исследования.** Данное исследование основано на результатах тестирования 60 врачей-рентгенологов, работающих в различных медицинских учреждениях, в ходе которого специалистам было необходимо классифицировать снимки на две категории: норма и патология. Для оценки использовалась деперсонализованный выборка 20 цифровых рентгенограмм в передней прямой проекции с синдромом округлого образования в легочной ткани.

**Результаты исследования.** Чувствительность в среднем составила 76,1%, при этом наибольшие значения имели результаты тестирования врачей-рентгенологов с опытом работы в торакальной радиологии. Специфичность в среднем составила 72,3%, при этом у врачей со стажем работы свыше 10 лет этот показатель в среднем на 4,5% ниже, чем у их более молодых коллег. Вместе с тем у врачей с опытом работы в торакальной радиологии показатели специфичности выше — 75,4%, по сравнению со специалистами из многопрофильных клиник. Прогностическая ценность положительного результата составила 54,1%, отри-

цательного результата — 87,5%; точность — 73,4%. Процент правильных ответов в тестировании составил в среднем 73,5%. Средний процент выявленной патологии был выше у врачей со стажем работы более 10 лет — 81,2% и у врачей с опытом работы в торакальной радиологии — 81,5%. Тогда как наибольший средний процент пропуска патологии отмечен у врачей со стажем работы менее 10 лет — 25,8% и у врачей без опыта в торакальной радиологии — 25,5%; в то же время средний процент выявленной нормы у них составил 73,8 и 72,6% соответственно. **Заключение.** Опыт работы врача-рентгенолога в клинике, занимающейся лечением больных с заболеваниями органов дыхания, является существенным фактором, влияющим на качество интерпретации и выявление округлых образований в легких при цифровой рентгенографии.

**Ключевые слова:** рентгенография легких, округлые образования легких, туберкулез легких, опухоли легких

### Summary

The purpose of this work was to determine the diagnostic efficacy of digital radiography as a method for detecting roundish lesions in the lungs.

**Materials and methods.** This study is based on the results of testing 60 radiologists working in various medical institutions, during which specialists needed to classify the images into two categories: norm and pathology. For the assessment, a depersonalized sample of 20 digital radiographs in anterior direct projection with a roundish lung tissue syndrome was used. **Results.** On average, the sensitivity was 76.1%, while the results of testing of radiologists with experience in thoracic radiology had the highest values. Specificity averaged 72.3%, while doctors with work experience of over 10 years had that figure an average of 4.5% lower than their younger colleagues. At the same time, doctors with experience in thoracic radiology have specificity indices higher — 75.4%, compared with specialists from multidisciplinary clinics. The predictive value of a positive result was 54.1%, a negative result — 87.5%; accuracy — 73.4%. The percentage of correct answers

in testing was on average 73.5%. The average percentage of the detected pathology was higher for doctors with work experience of more than 10 years — 81.2% and for doctors with experience in thoracic radiology — 81.5%. While the highest average percentage of the absence of pathology was among doctors with work experience less than 10 years — 25.8% and among doctors without experience in thoracic radiology — 25.5%; at the same time, the average percentage of the detected norm among them was 73.8% and 72.6%, respectively. **Conclusion.** The experience of the radiologist doctor in the clinic for the treatment of patients with respiratory diseases is a significant factor influencing the quality of interpretation and the identification of round lung structures in digital radiography.

**Keywords:** X-ray of the lungs, lung mass, pulmonary tuberculosis, lung tumors

## Введение

Рентгенологические исследования органов грудной клетки составляют существенный объем (около 24%, или более 76 млн исследований) в структуре всех лучевых исследований в РФ [1].

Проверочные флюорографические исследования в настоящее время служат основным методом активного выявления скрыто протекающих заболеваний легких. В первую очередь это относится к легочным формам туберкулеза и периферическому раку легкого [2–5].

В настоящее время согласно приказу Минздрава РФ от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» флюорография легких или рентгенография органов грудной клетки выполняется взрослому населению с 18 лет не менее 1 раза в год при показателе общей заболеваемости туберкулезом в субъекте Российской Федерации 40 и более на 100 тыс. населения и не менее 1 раза в два года при показателе общей заболеваемости туберкулезом в субъекте Российской Федерации менее 40 на 100 тыс. населения. Также согласно этому приказу детям в возрасте от 15 до 17 лет (включительно) проводится иммунодиагностика с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении или рентгенологическое флюорографическое исследование органов грудной клетки (легких) [6].

Несмотря на широкий охват населения профилактическими флюорографическими осмотрами, менее половины впервые выявленных больных туберкулезом, взятых на учет, были выявлены с использованием флюорографии. Показатель выявляемости туберкуле-

за при флюорографических осмотрах составляет всего 0,61 на 1000 обследованных [7].

По данным многих авторов, одной из причин невысокого качества массовых флюорографических обследований населения являются сложности трактовки суммационных изображений и недостаточная квалификация врачей, занимающихся интерпретацией флюорограмм, что приводит как к гиподиагностике, так и к гипердиагностике патологических изменений [8–10].

## Материалы и методы исследования

Данное исследование основано на результатах тестирования 60 врачей-рентгенологов, работающих в различных медицинских учреждениях. Специалисты, принимавшие участие в исследовании, имели стаж работы от 1 года до 20 лет и более.

С опытом работы менее 10 лет тестированию подверглись 44 врача-рентгенолога (73,3%), более 10 лет — 16 (26,6%) человек.

Из общего количества тестируемых врачей 9 человек указали, что работали в клиниках, занимающихся лечением больных с заболеваниями органов дыхания (опыт работы в торакальной рентгенологии). Из них со стажем работы менее 10 лет было 7 человек, более 10 лет — 2 человека.

В ходе тестирования специалистам было необходимо классифицировать снимки на две категории: норма и патология. Для оценки была использована деперсонализированная выборка цифровых рентгенограмм в передней прямой проекции 20 человек, состояние здоровья которых было подтверждено гистологическими и КТ-данными, соотношение нор-

ма:патология — 30:70; 6 человек с подтвержденным наличием патологических изменений в легких и 14 человек без значимой рентгенологической патологии.

В качестве патологических изменений использовались цифровые рентгенограммы 6 человек с синдромом округлого образования в легочной ткани.

Случай 1 — цифровая рентгенограмма пациента с солидным округлым образованием в С6 левого легкого максимальным размером 12 мм — аденокарцинома (по данным гистологического исследования).

Случай 2 — цифровая рентгенограмма пациента с солидным округлым образованием в С1+2 левого легкого максимальным размером 11 мм — гамартохондрома (по данным гистологического исследования).

Случай 3 — цифровая рентгенограмма пациента с солидным округлым образованием в С4 правого легкого максимальным размером 10 мм — карциноид (по данным гистологического исследования).

Случай 4 — цифровая рентгенограмма пациента с образованием по типу «матового стекла» (по данным КТ) С1+2 левого легкого, максимальным размером 22 мм — аденокарцинома (по данным гистологического исследования).

Случай 5 — цифровая рентгенограмма пациента с солидным округлым образованием в С3 правого легкого максимальным размером 19 мм — плоскоклеточный рак (по данным гистологического исследования).

Случай 6 — цифровая рентгенограмма пациента с солидным округлым образованием в субплевральном отделе С1+2 левого легкого максимальным размером 13 мм — туберкулез (по данным гистологического исследования).

Проводилась оценка показателей эффективности выявления округлых образований в легких на цифровых рентгенограммах в передней прямой проекции (чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата, отношение правдоподобия отрицательного результата, прогно-

стическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата, точность) [11].

Фактически данный подход позволяет количественно оценить возможность выявления округлых образований при рентгенографии легких в передней прямой проекции и выявить наличие корреляции результатов интерпретации рентгенологических данных со стажем работы врача-рентгенолога и его опытом работы в торакальной радиологии.

## Результаты и их обсуждение

Процент правильных ответов при разделении рентгенограмм легких в передней проекции с подозрением на округлое образование на норму и патологию колебался от 50 до 100% (в среднем 73,4%).

Чувствительность в выявлении патологических образований в среднем составила 76,1%, при этом наибольшие значения имели результаты тестирования врачей-рентгенологов с опытом работы в торакальной радиологии. Специфичность 72,3%. Прогностическая ценность положительного результата составила 54,1%, отрицательного результата — 87,5%; точность — 73,4%.

Как показывают результаты, представленные в табл. 1, показатели чувствительности существенно не различаются в зависимости от стажа работы врача-рентгенолога. В то же время более низкие показатели чувствительности и более высокие показатели отношения правдоподобия отрицательного результата у врачей-рентгенологов со стажем работы менее 10 лет свидетельствуют о более частых случаях гиподиагностики у таких специалистов по сравнению с более опытными врачами. При этом следует отметить, что у врачей со стажем работы свыше 10 лет показатели специфичности в среднем на 4,5% ниже, что коррелирует с уменьшением значений показателей отношения правдоподобия положительного результата.

Таблица 1

### Результативность выявления округлых образований в легких в зависимости от стажа работы врача-рентгенолога

Параметры	Общие данные	Стаж менее 10 лет	Стаж свыше 10 лет
Чувствительность в выявлении патологических образований, %	75,351	74,243	79,798
Специфичность, %	72,277	73,702	69,197
Отношение правдоподобия положительного результата, ед.	2,718	2,824	2,591
Отношение правдоподобия отрицательного результата, ед.	0,342	0,35	0,292
Прогностическая ценность положительного результата, %	54,017	54,749	53,379
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	87,154	86,974	88,572
Точность, %	73,204	73,864	72,446

Эти данные дополнительно подтверждают более высокую частоту случаев гипердиагностики у врачей-рентгенологов со стажем работы свыше 10 лет по сравнению с их менее опытными коллегами.

Полученные нами данные коррелируют с результатами подобных исследований, проведенных в США, Дании, Великобритании и Японии. По данным A.L. Cochrane, L.H. Garland, R.R. Newell и J. Yerushalmy при анализе результатов интерпретаций рентгенограмм в среднем гиподиагностика имеет место в 26–43% случаев, а гипердиагностика — в 1,2–2% [8–10, 12–14].

Сотрудники научно-исследовательского института туберкулеза Токио в ходе исследования по выявлению корреляции результатов и опыта описания рентгенограмм пришли к выводу, что наиболее значимым фактором, влияющим на качество интерпретации рентгенологических данных, является наличие опыта работы более 10 лет с возможностью ежегодного анализа более 20 тыс. флюорограмм. У таких специалистов частота гиподиагностики была ниже на 6–8% по сравнению с менее опытными врачами. Частота гиподиагностики составила в среднем 21,8%, а гипердиагностики — 19,5% [9].

В ходе настоящего исследования процент правильных ответов был практически одинаковым у рентгенологов со стажем работы менее 10 лет — 73,2%, и у специалистов со стажем работы более 10 лет — 73,1%, при этом среднее значение процента выявленной патологии было выше у врачей со стажем работы более 10 лет и составляло 81,2%. Тогда как наибольшее среднее значение процента пропуска патологии было у врачей со стажем работы менее 10 лет — 25,8%. В то же время специалисты с меньшим стажем работы чаще интерпретировали имеющиеся в тестировании цифровые рентгенограммы как снимки без значимой рентгенологической патологии — среднее значение процента выявленной нормы у них составило 73,8%.

Несколько реже, чем более молодые специалисты, врачи со стажем работы более 10 лет классифицировали рентгенограммы с наличием патологических изменений в легких как «норму», и среднее значение процента пропуска патологии у них составило 17,7%, в то время как у рентгенологов со стажем работы менее 10 лет — 25,8%.

Дополнительно в ходе исследования было проанализировано влияние наличия у врачей-рентгенологов опыта работы в торакальной радиологии на качество интерпретации рентгенограмм (табл. 2).

Выяснено, что у врачей без подобного опыта работы средний процент выявленной патологии составил 74,5% и был меньше, нежели у врачей с наличием опыта работы в торакальной радиологии, показатель которых составили 81,5%. Рентгенологи с опытом работы в торакальной радиологии реже интерпретировали рентгенограммы с наличием патологических изменений в легких как «норму», в отличие от их коллег без указанного опыта, у которых средний процент пропуска патологии был выше на 6,9%, что также подтверждают более высокие показатели прогностической ценности отрицательного результата — 90,5%, и более низкие показатели отношения правдоподобия отрицательного результата — 0,25. Вместе с тем у врачей с опытом работы в торакальной радиологии показатель специфичности выше и составляет 75,4%, наряду с этим отмечается увеличение значений отношения правдоподобия положительного результата — 3,3 и прогностической ценности положительного результата — 58,7%, что говорит о более редких случаях гипердиагностики по сравнению со специалистами, работающими в многопрофильных клиниках.

Также было проанализировано влияние рентгенологических характеристик округлых образований в легких на качество их выявления врачами-рентгенологами (табл. 3).

Таблица 2

### Результативность выявления округлых образований в легких в зависимости от наличия у врача-рентгенолога опыта работы в торакальной радиологии

Параметры	Общие данные	Правильные ответы среди врачей с опытом работы в торакальной радиологии
Чувствительность, %	75,351	81,482
Специфичность, %	72,277	75,397
Отношение правдоподобия положительного результата, ед.	2,718	3,312
Отношение правдоподобия отрицательного результата, ед.	0,342	0,246
Прогностическая ценность положительного результата, %	54,017	58,667
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	87,154	90,477
Точность, %	73,204	77,223

Таблица 3

**Частота выявления округлых образований в легких в зависимости от стажа и опыта работы врача-рентгенолога**

Правильные ответы («да»)	Случай 1, %	Случай 2, %	Случай 3, %	Случай 4, %	Случай 5, %	Случай 6, %
	93,334	70	63,334	43,334	95	83,334
Итого: «да» со стажем до 10 лет	90,91	68,182	59,091	43,182	95,455	84,091
Итого: «да» со стажем более 10 лет	100	75	75	43,75	93,75	81,25
«Да» с опытом работы в торакальной радиологии	100	88,889	66,667	44,445	100	88,889
«Да» без опыта работы в торакальной радиологии	92,157	66,667	62,746	43,138	94,118	82,353
Неправильные ответы («нет»)	6,667	30	36,667	56,667	5	16,667
Итого: «нет» со стажем до 10 лет	9,091	34,091	40,91	56,819	2,934	15,91
Итого: «нет» со стажем более 10 лет	0	18,75	25	56,25	6,25	18,75
«Нет» с опытом работы в торакальной радиологии	0	11,112	33,334	55,556	0	11,112
«Нет» без опыта работы в торакальной радиологии	7,844	33,334	37,255	56,863	5,883	17,648

Так, вне зависимости от стажа работы и наличия опыта работы в торакальной радиологии, сложность интерпретации цифровых рентгенограмм с наличием патологических изменений складывалась из двух факторов, обусловленных суммационным и плоскостным характером рентгеновского изображения и как следствие наличием как эффекта суммации, так и субтракции теней изучаемых структур: локализация патологических изменений за тенью I ребра или ключицы и низкая интенсивность тени имеющихся изменений на цифровой рентгенограмме.

Исходя из полученных данных было выяснено, что наибольшие затруднения вызывал случай 4 с локализацией патологических изменений в виде уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в апикальном отделе левого легкого согласно данным КТ и визуализируемого за тенью ключицы на цифровой рентгенограмме в передней прямой проекции. Неправильно интерпретировали данный случай 56,7% рентгенологов, вне зависимости от стажа работы и опыта работы в торакальной радиологии.

Также при локализации на цифровых рентгенограммах в передней прямой проекции патологических изменений за тенью ребер, как в случаях 2 и 3, было получено 30 и 36,7% ошибочных интерпретаций рентгенограмм соответственно. При этом среди врачей со стажем работы менее 10 лет и с отсутствием опыта работы в торакальной радиологии ошибки были от 33,3 до 40,9% результатов анализа цифровых рентгенограмм.

Наибольший процент правильных ответов был получен при анализе цифровых рентгенограмм с локализацией патологических изменений в виде солидных образований в верхней и нижней долях легких по

данным КТ, как в случаях 1 и 6, и составил 93,3 и 83,3% соответственно среди полученных результатов анализа рентгенограмм врачами-рентгенологами, существенно не отличаясь в зависимости от стажа работы и наличия опыта работы в торакальной радиологии.

### Выводы

Процент правильных ответов при разделении рентгенограмм легких в передней проекции с подозрением на округлое образование на норму и патологию составил в среднем только 73,4%. Показатели чувствительности в выявлении округлых образований легких существенно не различались в зависимости от стажа работы врача-рентгенолога. При этом следует отметить, что у врачей со стажем работы свыше 10 лет показатели специфичности в среднем на 4,5% ниже, что коррелирует с уменьшением значений показателей отношения правдоподобия положительного результата, за счет более высокой частоты гипердиагностики.

Таким образом, стаж работы в многопрофильных клиниках является несущественным фактором, влияющим на качество интерпретаций цифровых рентгенограмм с синдромом округлого образования в легких. Большее значение имеет наличие опыта работы в торакальной радиологии, что может быть обусловлено возможностью врача-рентгенолога в процессе ретроспективного анализа подтверждать получаемые им рентгенологические данные другими лабораторными и инструментальными методами исследования и сопоставлять свои заключения с окончательным диагнозом.

Рентгенологи с опытом работы в торакальной радиологии реже интерпретировали рентгенограммы

с наличием патологических изменений в легких как «норму», в отличие от их коллег без наличия указанного опыта, у которых среднее значение процента пропуска патологии было выше на 6,9%, что также подтверждают более высокие показатели прогностической ценности отрицательного результата — 90,5%. Вместе с тем у врачей с опытом работы в торакальной радиологии показатели специфичности выше — 75,4%, что говорит о более редких случаях гипердиагностики по

сравнению со специалистами, работающими в многопрофильных клиниках.

Также было выяснено, что наиболее сложными случаями для трактовки округлых образований в легких стали цифровые рентгенограммы с локализацией патологических изменений за тенью ребер или ключиц и округлые образования низкой интенсивности, визуализируемые на КТ как уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла».

## Список литературы

1. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации в 2016 г. Вестник рентгенологии и радиологии 2017; 98 (4): 219–226. [Tjurin I.E. Radiodiagnosis in the Russian Federation in 2016. Vestnik rentgenologii i radiologii 2017; 98 (4): 219–226 (In Russ.).]
2. Лучкевич В.С., Хасанова Е.А. Тенденции эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор). Медицинский альянс 2016; (3): 20–23. [Luchkevich V.S., Hasanova E.A. Trends in the epidemiological situation of tuberculosis in Russia at the present stage (review). Medicinskij al'yans. 2016; (3): 20–23 (In Russ.).]
3. Тюрин И.Е. Перспективы развития торакальной радиологии. Практическая пульмонология 2011; (4). [Tjurin I.E. Prospects for the development of thoracic radiology. Prakticheskaja pul'monologija 2011; (4) (In Russ.).]
4. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 240. [Phthisiatry. National clinical guidelines / ed. P.K. Yablonskiy. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media 2015; 240 (In Russ.).]
5. Яблонский П.К., Васильева И.А., Эргешов А.Э. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых. М. 2013. [Yablonskiy P.K., Vasil'eva I.A., Jergeshov A.Je. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis in adults. Moscow 2013 (In Russ.).]
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2017 No. 124n "On approval of the procedure and terms for conducting preventive medical examinations of citizens in order to detect tuberculosis" (In Russ.).]
7. Стерликов С.А. Организационные аспекты повышения эффективности профилактических флюорографических осмотров. Медицинский альянс 2013; (4): 28–34 [Sterlikov S.A. Organizational aspects of improving the effectiveness of prophylactic fluorographic examinations. Medicinskij al'yans 2013; (4): 28–34 (In Russ.).]
8. Cochrane A.L., Garland L.H. Observer error in the interpretation of chest films: an international investigation. Lancet 1952, 2: 505–509.
9. Nakamura K. et al. Studies on the diagnostic value of 70 mm radiophotograms by mirror camera and the reading ability of physicians. Kekkaku 1970; 45: 121–128.
10. Yerushalmy J. et al. The role of dual reading in mass radiography. American Review of Tuberculosis 1950, 61: 443–464.
11. Васильев А.Ю., Мальный А.Ю., Серова Н.С. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008; 32. [Vasil'ev A.Yu., Malyj A.Yu., Serova N.S. Data analysis of radiation research methods based on the principles of evidence-based medicine: a training manual. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media 2008; 32 (In Russ.).]
12. Garland L.H. Studies on the accuracy of diagnostic procedures. American Journal of Rentgenology and Radium Therapeutic. Nuclear Medicine 1959, 82: 25–38.
13. Garland L.H. On the reliability of roentgen survey procedures. American Journal of Rentgenology and Radium Therapeutic. Nuclear Medicine 1950, 64: 32–41.
14. Newell R.R., Chamberlain W.E., Rigler L. Descriptive classification of pulmonary shadows: a revelation of unreliability in the roentgenographic diagnosis of tuberculosis. American Review of Tuberculosis 1954, 69: 566–584.

Поступила в редакцию 15.02.2019 г.

## Сведения об авторах:

Гаврилов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лучевая диагностика» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: spbniiifrentgen@mail.ru; ORCID 0000-0003-3251-4084;

Ушков Алексей Дмитриевич — врач-рентгенолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: dr.alexdu@mail.ru; ORCID 0000-0002-9405-8048;

Смоляникова Ульяна Алексеевна — клинический ординатор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: ulamonika@mail.ru; ORCID 0000-0001-9568-3577.

УДК 616-2005-08:615724.8

# Клинический пример эффективного лечения рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий

Е.В. Истомина<sup>1</sup>, Е.Г. Соколович<sup>1,2</sup>, М.В. Павлова<sup>1</sup>, Л.И. Арчакова<sup>1,2</sup>,  
Н.В. Сапожникова<sup>1</sup>, И.В. Чернохаева<sup>1</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>

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

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

## Clinical example of effective treatment of the recurrence of tuberculosis with multiple dosing stability of mycobacteria

E. Istomina<sup>1</sup>, E. Sokolovich<sup>1,2</sup>, M. Pavlova<sup>1</sup>, L. Archakova<sup>1,2</sup>,  
N. Sapozhnikova<sup>1</sup>, I. Chernokhaeva<sup>1</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>

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

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

© Коллектив авторов, 2019 г.

### Резюме

Цель исследования: повышение эффективности лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. **Материалы и методы исследования.** Представлен клинический пример эффективного лечения пациента с туберкулезом органов дыхания, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ). **Результаты.** Представлен клинический случай, успешного лечения пациента с использованием новых противотуберкулезных препаратов, при котором развились серьезные нежелательные реакции, но в результате своевременной коррекции были ликвидированы. **Заключение.** Назначение таких противотуберкулезных препаратов, как тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, меропенем, линезолид, несмотря на развитие побочных действий при применении некоторых из них, позволило достигнуть в короткие сроки значительной положительной клинико-рентгенологической динамики: прекращения бактериовыделения и закрытия

полостей распада у пациента с деструктивным туберкулезом МЛУ МБТ.

**Ключевые слова:** туберкулез, микобактерия туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, нежелательные реакции

### Summary

The objective: improving the efficacy of treating tuberculosis with extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. **Materials and methods:** A clinical example of effective treatment of a patient with respiratory tuberculosis caused by multidrug-resistant mycobacteria (MDR MBT) is presented. **Results.** This is a clinical case with successful treatment of patient with the use of new anti-TB drugs, in which serious adverse reactions developed, but as a result of timely correction were eliminated. **Conclusion.** The appointment of anti-Tb drugs such as Thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate, Bedaquiline, Meropenem and Linezolid and despite the development

of adverse drug events associated with their using, were allowed to achieve successful results of therapy during short terms — the cessation of bacterial excretion and radiological positive dynamics in a patient with destructive pulmonary MDR tuberculosis.

## Введение

В Российской Федерации отчетливо наметилась стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу. За последние 10 лет (с 2008 по 2017 г.) снизилась заболеваемость туберкулезом (на 43,2%); с 85,1 до 48,3 на 100 тыс. населения [1]. Тем не менее по данным Росстата продолжает увеличиваться число больных, выделяющих *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. Так, например, по данным О.Б. Нечаевой в 2017 г. процент лиц с множественной лекарственной устойчивостью среди пациентов с туберкулезом органов дыхания и бактериовыделением вырос с 51,2 до 54,0%. Рост частоты туберкулеза с МЛУ МТБ характерен не только для Российской Федерации, но и для всего мира [1–6].

Помимо сложившейся эпидемической ситуации, немаловажное влияние на развитие лекарственной устойчивости оказывает необходимость прерывания лечения ввиду плохой переносимости противотуберкулезных препаратов, особенно при наличии сопутствующей патологии и необходимости назначения дополнительных средств. Кроме того, неэффективность предыдущего курса химиотерапии, некоторое увеличение продолжительности лечения только усиливают негативный настрой пациента и оказывают влияние на результаты лечения.

В Российской Федерации за последние годы зарегистрированы новые противотуберкулезные препараты — тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлорон) и бедаквилин (Сиртуро), доказавшие свою эффективность при практическом применении [7–12]. Клинические исследования совместного применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората и бедаквилаина в составе комплексной терапии туберкулеза легких у пациентов с МЛУ/ШЛУ возбудителя, проводившиеся на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии», доказали эффективность по основному критерию — прекращение бактериовыделения за короткие сроки (2 мес) [8].

Также представлен опыт применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в составе комплексной терапии у пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ с длительным анамнезом заболевания, подтверждающий прекращение бактериовыделения и достижение клинко-

**Keywords:** tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistance, extensively drug resistant, Thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate, Bedaquiline, adverse drugs reactions

рентгенологической стабилизации хронического туберкулезного процесса в течение 6 мес лечения [9].

Несмотря на положительные результаты применения новых препаратов, нередко отмечаются побочные действия, связанные с их применением, большая часть из которых устраняется назначением симптоматической терапии. Например, G. Srikrishna и соавт. (2015) описан опыт применения верапамила с целью снижения нежелательной реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала Q–T), развивающейся, по опыту коллег, в первый месяц приема бедаквилаина. В доклинических исследованиях авторы доказали, что верапамил потенцирует активность бедаквилаина в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, что предположительно позволяет снизить дозировку последнего в начале терапии. Именно поэтому авторы рекомендуют назначение верапамила в первые 2 нед приема бедаквилаина, доказав отсутствие взаимодействия между препаратами и кардиопротективный эффект верапамила (снижение как генетически обусловленной, так и вторичной пролонгации Q–T) [13].

В своих исследованиях Н.Н. Парпиева и соавт. (2018) показали эффективность приема амиодарона без отмены бедаквилаина при развитии экстрасистолии по типу бигеминии у пациентов с туберкулезом с ШЛУ МБТ [10].

В настоящее время как отечественные, так и зарубежные исследователи продолжают поиск эффективных лекарственных средств, которые бы позволили в случае возникновения необходимости отмены препарата нивелировать влияние последнего на эффективность и сроки лечения [3, 4, 7–12, 14].

Ниже представлен клинический случай успешного лечения пациента с использованием новых противотуберкулезных препаратов, при котором развились серьезные нежелательные реакции, но в результате своевременной коррекции были ликвидированы.

**Пациент 3.** Туберкулез выявлен в январе 2015 г. при обращении за медицинской помощью (длительный кашель с отделением гнойной мокроты, слабость, снижение массы тела на 5 кг за 6 мес). Контакты по туберкулезу отрицал. По месту жительства начата терапия препаратами: изониазид 0,6 г, пипразинамид 1,5 г, рифампицин 0,45 г, этамбутол 1,2 г. В анализах мокроты методом бактериоскопии и посевом выделены *M. tuberculosis*.

В марте 2015 г. выявлена устойчивость *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП): стрептомицину (S), изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), канамицину (K), этионамиду (Et), капреомицину (Cap). Назначена химиотерапия с учетом установленной лекарственной чувствительности *M. tuberculosis*: пипразинамид 1,5 г, амикацин 1,0 г, циклосерин 0,75 г, левофлоксацин 0,5 г, аминосалициловая кислота 10,0 г, которую продолжал получать 7 мес, при этом сохранялись полость распада слева в верхней доле и бактериовыделение методом посева. Пациент консультирован хирургом и в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями «Фтизиатрия» рекомендовано хирургическое лечение [15]. В октябре 2015 г. выполнено плановое оперативное лечение — левосторонняя верхняя лобэктомия. В дальнейшем продолжил лечение по месту жительства теми же препаратами.

В апреле 2016 г. при плановом обследовании отмечено появление в средних отделах обоих легких множественных очагов и единичных очагово-сливных инфильтратов, течение заболевания осложнилось легочными кровотечениями IA степени, последнее рецидивировало в июне 2017 г.

В августе 2017 г. поступил в клинику СПбНИИФ. Состояние пациента при поступлении удовлетворительное. Правильного телосложения, рост 1,62 м, масса тела 51 кг, индекс массы тела 19,4. Кожные покровы бледные, сухие. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Частота дыхания 19 в минуту. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, справа в среднем отделе и в верхних и средних отделах слева выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. ЧСС 82 уд./мин. АД 100/70 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Почки не пальпируются, покола-

чивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Мочевыделение свободное, безболезненное.

Сбор анамнеза, а также обследование проводилось согласно общим принципам диагностики и лечения туберкулеза, рекомендованным Национальными клиническими рекомендациями «Фтизиатрия» [16].

Получены следующие данные.

- В общем анализе крови выявлены изменения в виде незначительного снижения гемоглобина, увеличения СОЭ, незначительного лейкоцитоза, лимфоцитоза. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение СРБ до 45 мг/л, в остальном — без существенных отклонений (табл. 1).
- В анализах мокроты: методом бактериоскопии при поступлении (от 23.08.2017): выделены 50 КУМ в 100 полях зрения. Методом РТ-ПЦР: от 23.08.2017 — обнаружена ДНК *M. tuberculosis complex*, посев на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 в системе Bactec MGIT 960, от 23.08.2017 — выделена культура *M. tuberculosis*.
- Результаты спирометрии, ЭКГ и УЗИ органов брюшной полости представлены в табл. 2.
- При ФБС выявлены признаки атрофии слизистой оболочки трахеобронхиального дерева; культя ЛВДБ короткая, без признаков воспаления.
- По данным ЭхоКГ при поступлении: ЭхоКГ-признаки соединительнотканной дисплазии в виде дополнительной поперечной трабекулы — «хорда» в полости ЛЖ, минимального пролабирования (гемодинамически незначимого) септальной створки трикуспидального клапана. Размеры полостей камер сердца и крупных сосудов с учетом площади поверхности тела не увеличены. Миокард левого желудочка не утолщен, расслабление его не

Таблица 1

#### Клинические и биохимические показатели крови

Анализ крови			
Клинический		Биохимический	
Эритроциты	4,39×10 <sup>12</sup> /л	Общий белок	69 г/л
Hb	125 г/л	Глюкоза	4,31 ммоль/л
СОЭ	33 мм/ч	Креатинин	80 мкмоль/л
Лейкоциты	11,4×10 <sup>9</sup> /л	Аланинаминотрансфераза (АлАТ)	16 Ед/л
Эозинофилы	4%	Аспартатаминотрансфераза (АсАТ)	22 Ед/л
Палочкоядерные нейтрофилы	1,0%	Магний	0,98 ммоль/л
Сегментоядерные нейтрофилы	49%	Калий	3,95 ммоль/л
Лимфоциты	47%	Натрий	140,6 ммоль/л
Моноциты	10%	Кальций	2,32 ммоль/л
Тромбоциты	330×10 <sup>9</sup> /л	СРБ	45,0 мг/л
		Общий билирубин	13,9 мкмоль/л

## Результаты функциональных исследований

Спирометрия		ЭКГ	УЗИ органов брюшной полости
ОФВ <sub>1</sub>	2,84 л/75,0% от должного	Синусовый ритм, ЧСС 78 уд./мин, вертикальное положение ЭОС	Патологии не выявлено
ЖЕЛ	3,29 л/75,7%		
Признаки рестриктивного варианта вентиляционных нарушений			

замедлено. Локальные нарушения сократимости стенок левого желудочка достоверно не обнаружены. Сократительная способность миокарда левого желудочка не нарушена. Аорта не расширена, незначительные признаки атеросклероза аорты. Рассеянный фиброз МЖП. Расчетное давление в легочной артерии не повышено — 23 мм рт.ст.

- Из лучевых методов диагностики при поступлении была выполнена МСКТ ОГК (рис. 1).

По данным МСКТ ОГК — состояние после верхней лобэктомии слева от 2015 г. В левом легком разнокалиберные полости деструкции до 29×19 мм с толщиной стенки до 2 мм, в окружающей легочной ткани экссудативные перибронхиальные очаги и фокусы до 5 мм. В обоих легких преимущественно в средних отделах множественные экссудативные очаги и единичные очагово-сливные инфильтраты до 11×9 мм. Ход и проходимость трахеи и бронхов 1–4-го порядка справа не нарушены. Внутригрудные лимфатические узлы до 10 мм, немногочисленные, обычной формы и структуры. Средостение смещено влево. Плевроапикальные напластования с обеих сторон. Плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон.

На основании полученных данных сформулирован диагноз: инфильтративный туберкулез левого легкого, фаза распада и обсеменения, МБТ(+) МЛУ(SHREKЕtCap). Оперативное лечение от 2015 г. — левосторонняя верхняя лобэктомия.

С учетом данных теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ), а также доказанной эффективности препарата

тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат сформирован режим химиотерапии: левофлоксацин 0,75 г, пиперазидин 1,5 г, циклосерин 0,5 г, аминсалициловая кислота 10,0 г, амоксициллин+клавулановая кислота 625 мг 3 раза в сутки, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат 0,4 г.

Получены результаты анализов мокроты: методом бактериоскопии: от 12.10.2017 — выделены 60 КУМ в 100 полях зрения. На жидкой питательной среде с использованием анализатора BACTEC MGIT 960 от 12.10.2017 — выделена культура *M. tuberculosis* и определена лекарственная чувствительность: *M. tuberculosis* устойчива к SHREAOfxKPAS, чувствительна к CapEt.

При присоединении к терапии тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората спустя 3 нед приема отмечены побочные действия в виде появления сыпи на коже, покраснения лица, повышения температуры тела до 39,2 °С, тошноты. Решением ЦВКК препарат отменен.

Учитывая развитие побочных действий, связанных с приемом тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, а также данных теста лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* с октября сформирован режим химиотерапии с присоединением новых препаратов: левофлоксацин 0,75 г; бедаквилин (0,4 г первые 14 дней, затем по 0,2 г 3 раза в неделю); линезолид 0,6 г; циклосерин 0,5 г; меропенем 1,0 г 2 раза в сутки внутривенно капельно; амоксициллин+клавулановая кислота 625 мг 3 раза в сутки; симптоматическая терапия.

На фоне проводимой терапии самочувствие улучшилось, отмечена прибавка массы тела (+6 кг), нормализация

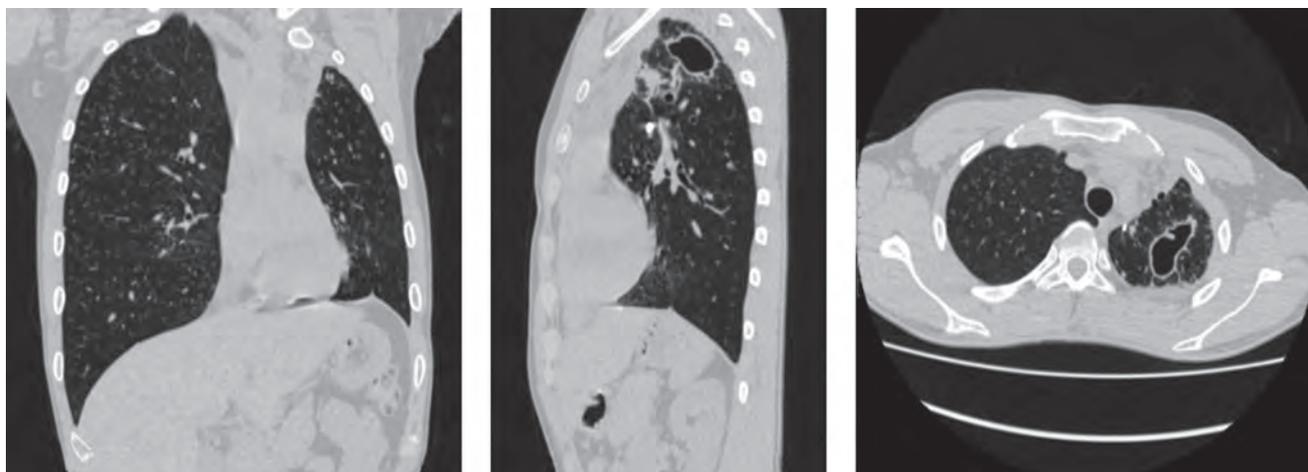


Рис. 1. МСКТ ОГК при поступлении (22.08.2017)

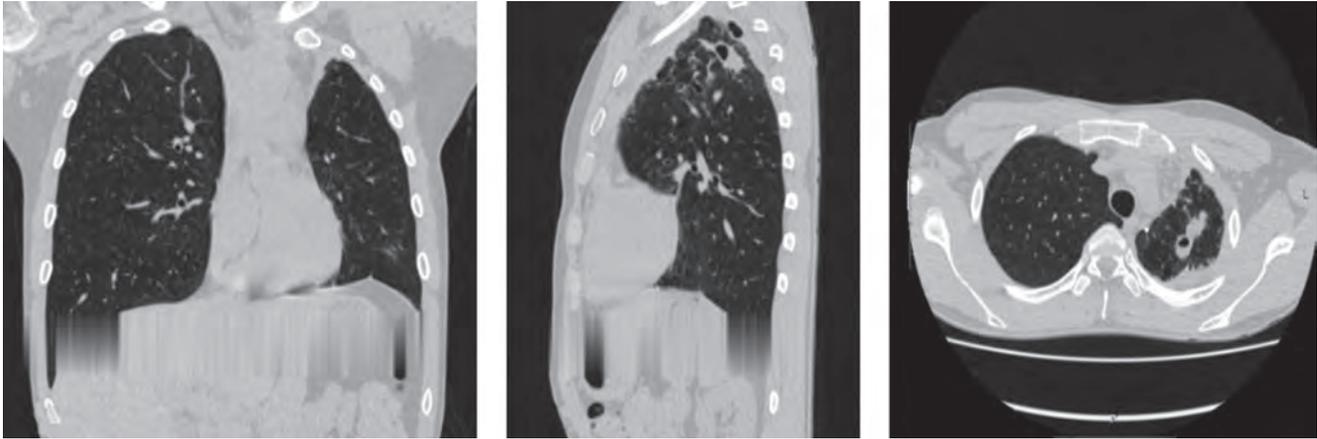


Рис. 2. МСКТ ОГК через 4 мес химиотерапии (12.12.2017)

показателей крови и прекращение бактериовыделения (методом посева на плотных и жидких средах от 07.11.2017; 21.11.2017 — микобактерии туберкулеза не выделены). Через 4 мес лечения при контроле МСКТ ОГК достигнута положительная динамика (рис. 2).

По данным МСКТ ОГК уменьшаются в размерах каверны в верхушке С6 левого легкого до 19×12 мм и сокращается инфильтрация в окружении центрилобулярной эмфиземы. Рассасывается часть очагов в нижних долях обоих легких, в средней доле, где они уменьшаются в размерах.

Через 12 нед приема бедаквилина (46-я доза) у пациента было отмечено нарушение сердечного ритма в виде тахикардии до 120 уд./мин и одиночных желудочковых экстрасистол по данным ЭКГ, клинически предъявлял жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца. Назначение блокатора кальциевых каналов — верапамила в дозе 40 мг 3 раза в сутки позволило достигнуть положительного клинического эффекта в течение 3 дней в виде снижения частоты пульса до 98 уд./мин и отсутствия желудочковых экстрасистол по данным ЭКГ. Далее суточное мониторирование ЭКГ и АД по Холтеру зафиксировало желудочковые экстрасистолы по типу бигеминии (до 22 в час), что потребовало отмены верапамила и бедаквилина. Назначен селективный β<sub>1</sub>-адреноблокатор (биспролол 5 мг), на фоне которого отмечена положительная динамика в виде нормализации пульса до 84 в минуту, отсутствие жалоб и исчезновение экстрасистол. Терапия бедаквилином решением ЦВКК продолжена. Мониторинг ЭКГ и АД проводился ежедневно, контроль уровня электролитов — каждые 10 дней. Однако через 2 нед (52-я доза приема бедаквилина) по данным ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ и АД по Холтеру зарегистрированы повторные нарушения ритма: тахикардия до 122 в минуту, желудочковые экстрасистолы (до 20 в час) по типу бигеминии. Отменены бедаквилин и биспролол 5 мг и назначен амиодарон в средней терапевтической суточной дозе 400 мг/сут (200 мг 2 раза в сутки) с последующим снижением до поддерживающей дозы — до 200 мг/сут. Состояние пациента нормализовалось, нарушения ритма более не регистрировались и в дальнейшем

ЭКГ-контроль проводился каждые 10 дней, а мониторинг уровня электролитов — каждые 2 нед. Амиодарон пациент продолжил принимать до апреля 2018 г.

Через 7 мес лечения препаратами: левофлоксацин 0,75 г; линезолид 0,6 г; циклосерин 0,5 г; меропенем 1,0 г 2 раза в сутки внутривенно капельно; амоксициллин+клавулановая кислота 625 мг 3 раза в сутки — отмечена дальнейшая положительная клиническая, бактериологическая (прекращение бактериовыделения с ноября 2017 г.) и рентгенологическая динамика (рис. 3).

По данным МСКТ ОГК продолжается уменьшение в размерах каверны в верхушке С6 левого легкого до 4×3 мм и уменьшается перикавитарная инфильтрация в окружении центрилобулярной эмфиземы. Рассасывание большей части очагов в нижних долях обоих легких, средней доле, в язычковых сегментах их уменьшение в размерах, отграничение и уплотнение.

По данным анализов крови — без существенных отклонений от нормы, по результатам анализов мокроты — прекращение бактериовыделения, подтвержденное культуральными методами (посевы на плотные и жидкие среды в системе ВАСТЕС MGIT-960 с ноября 2017 г.).

Согласно инструкции по применению препарата терминальный период полувыведения бедаквилина и его активных метаболитов из организма, а следовательно и влияние препарата на удлинение интервала Q–T, сохраняется в течение 5,5 мес [3, 5], что способствовало принятию решения о ежемесячном мониторинге ЭКГ. Данные ЭКГ пациента без существенных отклонений от нормы.

Через 9 мес лечения была выполнена МСКТ ОГК (рис. 4).

По данным МСКТ — дальнейшее сокращение размеров оставшегося инфильтрата и очагов в С6 левого легкого, закрылась полость в структуре инфильтрата за счет коллапса. Продолжают рассасываться очаги отсева в правом легком.

С учетом прекращения бактериовыделения с ноября 2017 г. и положительной клинико-рентгенологической динамики пациент выписан в ПТД по месту жительства.

В августе 2018 г. были выполнены контрольные исследования: ЭКГ — без патологии, уровень электролитов —

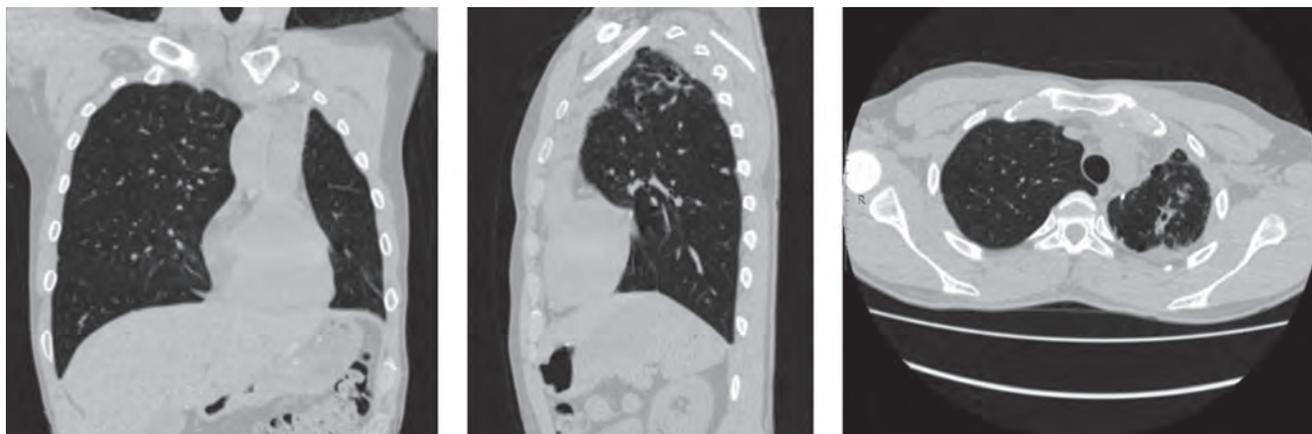


Рис. 3. МСКТ ОГК через 7 мес химиотерапии (12.03.2018)

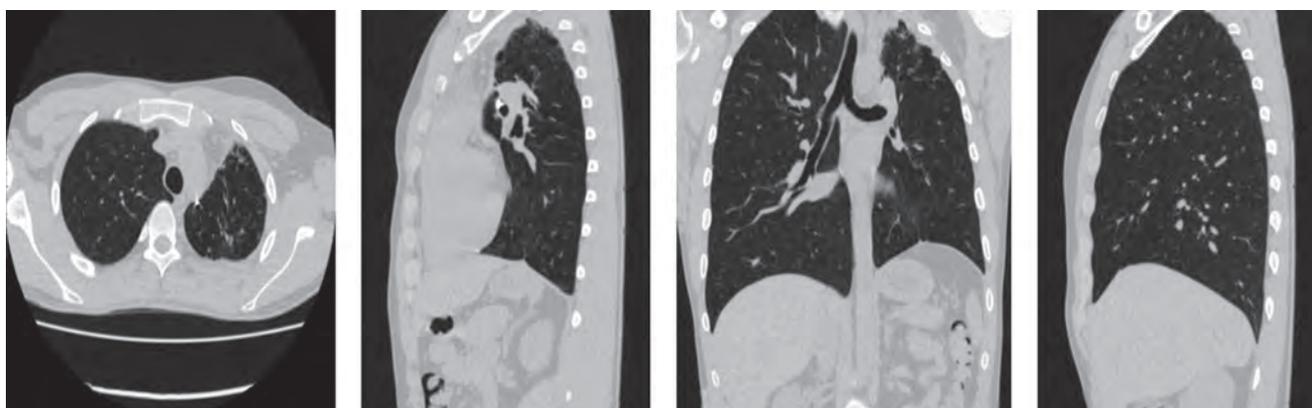


Рис. 4. МСКТ ОГК через 9 мес лечения (20.06.2018)

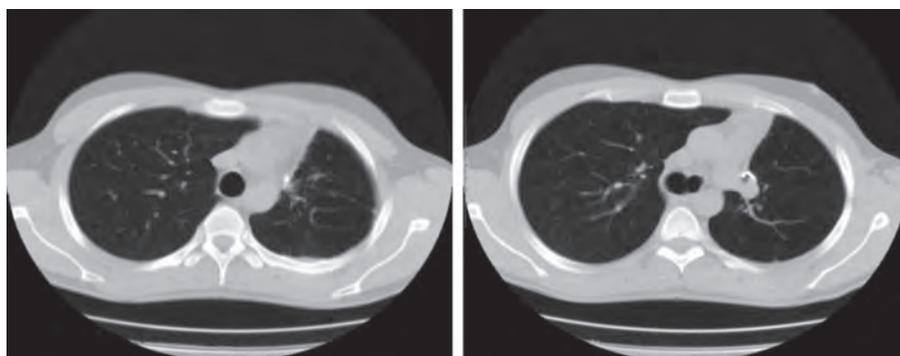


Рис. 5. МСКТ ОГК от 24.08.2018

в пределах нормальных значений. По данным контрольной МСКТ ОГК рентгенологическая картина стабильна, свежих очагов и инфильтрации в легких нет (рис. 5).

Таким образом, на фоне приема препаратов нового поколения в комплексной терапии с учетом лекарственной чувствительности микобактерий интенсивная фаза химиотерапии успешно закончена к июлю 2018 г.

Следовательно, использование новых препаратов в лечении пациентов с рецидивами туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью способствует достижению выраженных положительных

результатов, стойкого прекращения бактериовыделения в более короткие сроки, что, в свою очередь, поможет повысить уровень комплаенса.

### Заключение

Таким образом, представлен клинический пример эффективного лечения препаратами бедаквилин, меропенем, линезолид туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ. Достигнуто прекращение бактериовыделения через 2 мес, под-

твержденное культуральными методами, выраженная положительная клиническая и рентгенологическая динамика: закрытие полостей распада, рассасывание очаговых изменений в обоих легких. Возникшее нежелательное явление успешно купировано назначением кардиотропных средств. Кратковременная отмена бедаквилина не повлияла на эффективность лечения в дальнейшем.

Учитывая возможное развитие нежелательных реакций при присоединении новых противотуберкулезных препаратов, на наш взгляд, будет полезным предварительное углубленное обследование и мониторинг предикторов развития осложнений в процессе лечения:

- тщательный сбор анамнеза для исключения следующих состояний: врожденное удлинение интервала  $Q-T$  (синдром Джеруэлла–Ланге–Нилсена, синдром Романо–Уорда), недавно перенесенный инфаркт миокарда, развитие аритмий по типу «torsade de points», клинически значимая брадикардия, декомпенсирован-

ная сердечная недостаточность, гипотиреоз в анамнезе;

- ЭКГ, ЭхоКГ перед назначением терапии;
- консультация эндокринолога, кардиолога перед назначением новых противотуберкулезных препаратов;
- кроме выполнения ЭКГ 1 раз в 7–10 дней, в случае присоединения к комбинированной терапии бедаквилина через 10–12 нед приема, у пациентов с длительным анамнезом туберкулеза — суточный мониторинг ЭКГ и АД по Холтеру;
- при назначении препарата бедаквилин контроль таких показателей, как уровни кальция, магния, калия, натрия, перед началом терапии и каждые 2 нед в течение первых 8 нед, затем не реже 1 раза в месяц;
- учитывая влияние препарата бедаквилин на удлинение интервала  $Q-T$ , сохраняющееся в течение 5,5 мес, целесообразен мониторинг ЭКГ в течение 6 мес после окончания терапии.

## Список литературы

1. *Нечаева О.Б.* Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (8): 15–24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>. [Nechaeva O.B. The epidemic situation of tuberculosis in Russia. Tuberkulez i bolezni legkikh 2018; 96 (8): 15–24 (In Russ.)].
2. *Nguyen T.V., Cao T.B., Akkerman O.W. et al.* Bedaquiline as part of combination therapy in adults with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis. Expert. Rev. Clin. Pharmacol. 2016; 9 (8): 1025–1037. doi: 10.1080/17512433.2016.1200462.
3. *Mbuagbaw L.* Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Data analysis report. Version 6. Ontario, Canada; 2017. [https://www.who.int/tb/publications/2017/Appendix\\_GDGRReport\\_Bedaquiline.pdf](https://www.who.int/tb/publications/2017/Appendix_GDGRReport_Bedaquiline.pdf).
4. *Singh P., Kumari R., Lal R.* Bedaquiline: Fallible Hope Against Drug Resistant Tuberculosis. Indian J. Microbiol. 2017; 57 (4): 371–377.
5. SIRTURO® product information for healthcare providers. <https://www.sirturo.com/sites/default/files/pdf/SIRTURO-product-guide.pdf>.
6. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. World Health Organization; 2013. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482_eng.pdf?sequence=1)
7. *Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н., Павлова М.В., Зильбер Э.К., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л.* Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2016; 18 (1): 42–48. [Yablonskiy P.K. Vinogradova T.I., Levashov Yu.N., Pavlova M.V., Zil'ber E.K., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V., Chernokhaeva I.V., Archakova L.I., Zabolotnykh N.V., Vitovskaya M.L. Preclinical and clinical studies of the new anti-TB drug «Perkhlozon». Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2016; 18 (1): 42–48 (In Russ.)].
8. *Павлова М.В., Ершова Е.С., Чернохаева И.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И.* Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения. Медицинский альянс 2018; (2): 23–27. [Pavlova M.V., Ershova E.S., Chernokhaeva I.V., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I. Undesirable reactions in the treatment of respiratory tuberculosis with new-generation drugs. Meditsinskii al'yans 2018; (2): 23–27 (In Russ.)].
9. *Николаева С.В.* Опыт применения противотуберкулезного препарата перхлозон у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Бурятия. Туберкулез и болезни легких 2015; (10): 64–68. [Nikolaeva S.V. Experience with the use of the anti-tuberculosis drug perchlozone in patients with multidrug-resistant tuberculosis in Buryatia Republic. Tuberkulez i bolezni legkikh 2015; (10): 64–68 (In Russ.)].
10. *Парпиева Н.Н., Абулкасимов С.П., Пулатов Ж.А., Мухторов Ш.Н., Айтжанова А.У.* Побочные нежелательные явления при применении бедаквилина в режиме лечения больных с ШЛУ ТБ. Молодой ученый 2018; (10-1): 31–33. [Parpieva N.N., Abulkasimov S.P., Pulatov Zh.A., Mukhtorov Sh.N., Aitzhanova A.U. Adverse effects during the use of bedaquiline in the treatment of patients with XDR-TB. Molodoi uchenyi 2018; (10-1): 31–33 (In Russ.)].
11. *Павлова М.В., Ершова Е.С., Виноградова Т.И., Сапожникова Н.В., Заболотных Н.В., Гришко А.Н.* Современные тенденции в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. Медицинский альянс 2017 (4): 23–29. [Pavlova M.V., Ershova E.S., Vinogradova T.I., Sapozhnikova N.V., Zabolotnykh N.V., Grishko A.N. Current trends in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Meditsinskii al'yans 2017; (4): 23–29 (In Russ.)].
12. *Павлова М.В., Яковчук А.А., Чернохаева И.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И., Яблонский П.К.*

- Сравнительный анализ нежелательных реакций на фоне стандартной терапии туберкулеза органов дыхания при множественной лекарственной устойчивости возбудителя и при включении препарата Перхлозон. Медицинский альянс 2015; (1): 109–110. [Pavlova M.V., Yakovchuk A.A., Chernokhaeva I.V., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I., Yablonskiy P.K. Comparative analysis of adverse reactions against the background of standard therapy of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance of the pathogen and with the inclusion of the drug Perchlozon. Meditsinskii al'yans 2015; (1): 109–110 (In Russ.)].
13. Srikrishna G., Gupta S., Dooley K.E. et al. Can the addition of vepamil to bedaquiline-containing regimens improve tuberculosis treatment outcomes? A novel approach to optimizing TB treatment. Future Microbiol. 2015; 10 (8): 1257–1260. doi: 10.2217/FMB.15.56.
  14. Field S.K. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment? Ther. Adv. Chronic Dis. 2015; 6 (4): 170–184. doi: 10.1177/2040622315582325.
  15. Фтизиатрия. Применение хирургических методов в лечении туберкулеза легких. Национальные клинические рекомендации под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 176–183. [Phthiatriy. The use of surgical methods in the treatment of pulmonary tuberculosis. National clinical guidelines ed. P.K. Yablonskiy. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media 2015; 176–183 (In Russ.)].
  16. Фтизиатрия. Общие принципы диагностики и лечения туберкулеза. Национальные клинические рекомендации под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015 [Phthiatriy. General principles of diagnosis and treatment of tuberculosis. National clinical guidelines ed. P.K. Yablonskiy. Moscow: Izdatel'stvo GEOTAR-Media 2015 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 19.01.2019 г.

### Сведения об авторах:

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

*Соколов Евгений Георгиевич* — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; профессор кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: sokole@mail.ru; ORCID 0000-0003-4794-0588;

*Павлова Мария Васильевна* — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких № 1 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: mv@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136;

*Арчакова Людмила Ивановна* — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: spbniif\_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988-8510;

*Сапожникова Надежда Валентиновна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких № 1 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: n\_sapozhnikova69@mail.ru; n\_sapozhnikova69@mail.ru; n\_sapozhnikova69@mail.ru;

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

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: glhirurg2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

УДК 616.24-076

# Сравнительное исследование диагностической эффективности чрезбронхиальной биопсии легких, трансбронхиальной биопсии лимфоузлов средостения под контролем эндосонографии в верификации саркоидоза 2 стадии

И.В. Васильев<sup>1</sup>, Е.А. Горобец<sup>2</sup>, Л.И. Арчакова<sup>1,2</sup>, И.С. Маменко<sup>1,2</sup>,  
Е.Г. Курчавая<sup>2</sup>, И.А. Зайцев<sup>1</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>

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

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

## Comparative study for diagnostic yield of TBLB and EBUS and their combination in verification of sarcoidosis II

I. Vasilev<sup>1</sup>, E. Gorobets<sup>2</sup>, L. Archakova<sup>1,2</sup>, I. Mamenko<sup>1,2</sup>,  
E. Kurchavaia<sup>2</sup>, I. Zaitcev<sup>1</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>

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

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

© Коллектив авторов, 2019 г.

### Резюме

Несмотря на 10-летнюю историю трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения и более 50-летнюю — чрезбронхиальной биопсии легкого, доказательств полезности их комбинации или последовательности недостаточно до сих пор. Цель: сравнить диагностическую эффективность TBLB, EBUS и их комбинации для верификации саркоидоза 2 стадии. Дизайн: проспективное нерандомизированное исследование с последовательным включением пациентов с января по декабрь 2018 г. Критерии включения: пациенты старше 18 лет с выявленной патологией в КТ грудной клетки, подозрительной на саркоидоз 2 стадии: сосуществование легочной диссеминации и средостенной лимфаденопатии и с показанием для верификации. Критерии исключения: ранее подтвержденный диагноз без инвазивной процедуры, противопоказания к бронхоскопии и общей

анестезии или неспособность дать согласие. **Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 100 пациентов. Пациенты были разделены на три группы: группа 1 (TBLB) — 50 человек, группа 2 (EBUS) — 35 человек, группа 3 (комбинация TBLB и EBUS) — 15 человек. TBLB и EBUS-TBNA были выполнены опытной командой в соответствии с имеющимися рекомендациями. Все диагнозы были поставлены в соответствии с национальными рекомендациями. Статистический анализ: использовался лицензионный программный пакет статистического анализа SPSS Statistics 10.0 и Excel-2010 (Microsoft). Чтобы определить значимость различий  $P$  в сопоставимых значениях, мы использовали методы таблиц сопряжения — сравнительный анализ проводился с использованием критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. **Результаты:** окончательная патология: саркоидоз — 75 (75,0%), туберкулез — 13 (13,0%), другая патология —

12 (12,0%). Общая чувствительность в группах 1, 2 и 3 составила 78,0, 80,0 и 93% соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Заключение:** у пациентов с КТ-признаками, подозрительными на наличие саркоидоза 2 стадии (сосуществования легочной диссеминации и средостенной лимфаденопатии) EBUS-TBNA должен быть первым методом диагностического вмешательства.

**Ключевые слова:** чрезбронхиальная биопсия легкого, TBBL, ультразвуковая бронхоскопия, EBUS-TBNA, саркоидоз, диссеминированный процесс.

### Summary

Despite the 10 years of history of EBUS and more than 50 years of TBLB, the evidence of the usefulness of their combination or sequence are not enough till now. The aim: to compare the diagnostic efficacy of TBLB, EBUS and their combination in verification of sarcoidosis II. Design: a prospective non-randomized trial with consecutively enrolled patients from January 2018 till December 2018. Inclusion's criteria: Patients older than 18 years with the revealed pathology in the chest CT: suspicion of sarcoidosis II (coexistence of pulmonary dissemination and mediastinal lymphadenopathy). Exclusion's criteria: previously confirmed the diagnosis without the invasive procedure,

contraindications to bronchoscopy and general anesthesia or inability to consent. **Material and methods:** 100 patients were enrolled in the trial. Patients were divided into 3 groups: group 1 (TBLB) — 50 patients, group 2 (EBUS) — 35 patients, group 3 (TBLB and EBUS) — 15 patients. TBLB and EBUS-TBNA were performed by the experienced team according to available guidelines. All diagnoses were made according to the national recommendations. Statistical analysis: the licensed software package of statistical analysis SPSS Statistics 10.0 and Excel-2010 (Microsoft) were used. In order to determine the significance of P differences of comparable values, we used the methods of pairing tables — a comparative analysis was carried out using the Chi-square test or Fisher's exact test. **Results:** final pathology: sarcoidosis — 75 (75.0%), tuberculosis — 13 (13.0%), other pathology — 12 (12.0%). Overall sensitivity in Group 1, Group 2 and Group 3 was 78.0%, 80.0% and 93% respectively ( $p < 0,05$ ). The sensitivity for sarcoidosis: 87.0%; 85.0% and 92.9%, in Group 1, Group 2 and Group 3, respectively. **Conclusion:** in patients with CT-signs of suspicion of sarcoidosis II the EBUS-TBNA should be the first-choice method of diagnostic intervention.

**Keywords:** TBBL, EBUS-TBNA, sarcoidosis, lung dissemination

### Summary

Differential diagnosis of pathology of lungs and mediastinal lymph nodes remains the huge problem till now. The frequency of clinical mistakes is high and can achieve 60%. The diagnostic pause can be counted by many years [1]. Difficulties of diagnosis are connected with the fact that often radiological, molecular biological, bacteriological data are not enough to establish a diagnosis. Due to the lack of specificity of noninvasive methods, in mostly cases, the verification of the diagnosis is obligative. Historically, most spread methods are videothoroscopic biopsy or videomediastinoscopy. But sometimes, the surgical procedures can be complicated. The frequency of complication's rate depends from an institution's experience, but estimated as 5% [2, 3].

More than 50 years ago the method of transbronchial lung biopsy (TBLB) was invented in the clinical practice. The history of the endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) counts more than 10 years [4].

At the same time, there are still unresolved questions of the sequence of application of one or another method of verification, depending on the CT.

The aim of our study was to evaluate the diagnostic yield of bronchoscopic methods in the verification of pa-

thology in the cases of the coexistence of pulmonary dissemination and mediastinal lymphadenopathy.

### Material and methods

Patients were older than 18 years with the revealed pathology in the chest CT suspicion of sarcoidosis II (coexistence of pulmonary dissemination and mediastinal lymphadenopathy) and with an indication for tissue verification. 100 consecutive patients were enrolled in the study. All 3 groups: group 1 (TBLB) — 50 patients, group 2 (EBUS) — 35 patients, group 3 (TBLB and EBUS) — 15 patients, respectively. There were 43 females and 57 males. The age of patients ranged from 19 to 79 years, the median age was 54 years. All patients were admitted in the clinic without the clinical signs of the disease.

The decision to obtain tissue for diagnostic purposes was made in a discussion between members of the multispecialty-team. The previous diagnostic evaluation consisted of a conventional evaluation (medical history, physical examination, and laboratory tests) with computed tomography of the chest. Exclusion criteria were previously confirmed a diagnosis without the invasive procedure, contraindications to bronchoscopy and general anesthesia or inability to consent.

This trial was approved by the local ethics committee and written informed consent was obtained from every patient.

This was an investigator-initiated, unblinded, prospective, non-randomized trial. Nodal aspirates and histologic lung biopsies were sent to the local pathologist for pathologic assessment. In addition, tissue samples were routinely sent for culture and polymerase chain reaction for mycobacterium tuberculosis testing.

For patients without a conclusive diagnosis after bronchoscopy the video-thoracoscopy (VATS) was done.

The final diagnosis was established according to national guidelines:

- 1) tuberculosis of lungs or mediastinal lymph nodes — the detection of granuloma with caseous necrosis or DNA of Mycobacterium tuberculosis or positive results of Bactec MGIT-960 in the diagnostic material [5];
- 2) sarcoidosis — the decision of the multidisciplinary team by the detection of the granuloma without caseous necrosis in the diagnostic material and results of clinical and laboratory examination [6].

The diagnosis after 3-months follow-up was considered the reference standard.

## Diagnostic procedures

**TBLB.** Before the TBLB together with the radiologist, the biopsy site was determined — as the zone of the most pronounced changes according to CT. Procedures were performed with Pentax videoendoscopes under a fluoroscopic guide. At least, 3 pieces of lung tissue were taken during the procedure. The range of pieces was 3–11. The technique of the biopsy was well described in the guideline [7].

The first biopsy specimen, placed in saline, was sent for PCR-RT examination and Bactec MGIT-960. Subsequent biopsies were immediately fixed in 10% formalin solution for further histological examination.

**EBUS-TBNA.** EBUS-TBNA was performed by the technique, which was previously described by us [8].

The number of punctures of lymph nodes — 3. In all cases the 2 groups were punctured 7 and 4R, according to IASLC, 2009 [9]. EBUS specimens were examined by histology, PCR-RT and Bactec MGIT-960.

**Combination of the two method.** The one and other methods were done on different days (first day — TBLB and second day — EBUS-TBNA) by the technique, which was described earlier.

**Statistical analysis.** The licensed software package of statistical analysis SPSS Statistics 10.0 and Excel-2010 (Microsoft) was used. In order to determine the significance of P differences of comparable values, we used the methods of pairing tables — a comparative analysis was carried out using the Chi-square test or Fisher's exact test. The investigation of the diagnostic efficacy in Group 1 and 2 was done by the calculation of its main criteria: sensitivity, specificity and accuracy.

## Results and discussion

Mean duration of the procedure was 30 minutes for TBLB (range, 15–45) vs 35 minutes for EBUS-TBNA (range, 15–55). All procedures of transbronchial lung biopsy were done under local anesthesia vs all EBUS-TBNA under general anesthesia. Transbronchial lung biopsies were performed under fluoroscopic guidance in 50 of 50 patients.

The complication's rate was — 3%. There were 3 pneumothoraxes (6.0%) in Group 1 was revealed after the TBLB. In all cases chest tube was inserted and lung was expanded. There were no complications in Group 1 and 2 ( $p < 0.05$ ).

**Final diagnosis.** In 78 (78.0%) from 100 patients the diagnosis was done after the bronchoscopic methods. In 22 (22.0%) the cases the VATS were done.

The structure of the diagnosis which was confirmed in patients is in table 1.

In the group of «other» diagnosis were: 1 — bronchiolitis, 11 — Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia.

The overall diagnostic yield of the bronchoscopic method consisted of 78% — the diagnostic yield in the Group 1,2 and 3 in table 2.

The difference between the sensitivity of the three approaches was significant.

We compared the diagnostic yield of the three methods for the diagnosis of the sarcoidosis — the results in table 3.

The sensitivity of all methods in the diagnosis of sarcoidosis is high and approximately equal. According to the diagnostic yield of each method in the diagnosis of tuberculosis, due to a small number in G3, the compare

Table 1

### The structure of the final diagnosis in the patients

Diagnosis	Overall (n=100)	Group 1 (n=50)	Group 2 (n=35)	Group 3 (n=15)
Sarcoidosis	75 (75.0%)	31 (62.0%)	30 (85.7%)	14 (93.3%)
Tuberculosis	13 (13.0%)	9 (18.0%)	3 (8.6%)	1 (6.7%)
Other diagnosis	12 (12.0%)	10 (20.0%)	2 (5.7%)	0

Table 2

**The sensitivity in the Group Group 1, 2 and 3**

Group	Sensitivity	p
Group 1	78.0%	<0.05
Group 2	80.0%	
Group 3	93.0%	

Table 3

**Diagnostic yield for the diagnosis of the sarcoidosis in Group 1, 2 and 3**

Diagnosis	Sensitivity	Specificity	Accuracy	p
Group 1	87.0%	100.0%	92.0%	>0.05
Group 2	85.0%	100.0%	82.0%	
Group 3	92.9%	100.0%	93.3%	

was done only between Group 1 and Group 2. There was sensitivity: 77% vs 100%, but without statistical power.

This trial was the first prospective study, which was compared the diagnostic yield of the two bronchoscopic methods of the verification in cases of coexistence of pulmonary dissemination and mediastinal lymphadenopathy. The main difference of this trial vs previously reported GRANULOMA trial, because is the criteria of inclusion was taken only CT-scan dates and only patients with suspicion to Sarcoidosis II were enrolled [10].

The point of interest of this study — is the trial was done in the country of a high burden of the Tuberculosis. Tuberculosis was the second diagnosis, which was found in the structure of the final diagnosis. We got different re-

sults vs our previous report [8]. It can be explained, that in this trial we enrolled the patients with the coexistence of lung dissemination and mediastinal lymphadenopathy vs previous inclusion's criteria — only mediastinal lymphadenopathy.

Transbronchial lung biopsies achieve the good results of the diagnostic yield. The overall sensitivity (78%) in our study is within the range as reported in the literature (80–90%) [11–13].

Combination use of the TBLB and EBUS-TBNA achieved the highest diagnostic yield. But in all cases the EBUS was informative in patients of Group 3, when the TBLB was negative. This discordance can be explained by the small number of participants in Group 3.

The sensitivity of the TBLB for the sarcoidosis is equal to the EBUS. In cases of sarcoidosis 2, the same results were achieved in the other study [10].

The complication's rate of the TBLB is significantly higher, than in the EBUS group. This has a good correlation with the literature [14, 15].

Several limitations of this trial are known. First, this is a non-randomized trial. Second, conventional blind TBNA was not included in the protocol.

But despite these limitations, the results could be reviewed as a basis to a decision of the choice of method of the verification in patients with coexistence of pulmonary dissemination and mediastinal lymphadenopathy. An additional trial should be done.

## Conclusion

In patients with suspicion to Sarcoidosis II (coexistence of pulmonary dissemination and mediastinal lymphadenopathy), the EBUS should be the first option, as a diagnostic procedure.

## References

- Ohshimo S., Guzman J., Costabel U., Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26: 170012.
- Light R.W., M.D., Lee G.Y.C. *MBChB, PhD*, Pneumothorax, Chylothorax, Hemothorax, and Fibrothorax. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* (6<sup>th</sup> ed.). 2016; (2): 1439–1460. doi: 10.1016/C2011-1-08123-7.
- Rosenzweig K., Chen C., Yom S., Krug L. Tumors of the Lung, Pleura, and Mediastinum. Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology 2010: 737–771. doi: 10.1016/b978-1-4160-5897-7.00036-6.
- Dammad T., Jalil B.A. "Flexible Bronchoscopy". *Interventions in Pulmonary Medicine*. Springer, Cham, 2018. 15–33.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых [Электронный ресурс]. URL: [http://nasph.ru/klin\\_rec/Clinich\\_rec\\_2014.docx](http://nasph.ru/klin_rec/Clinich_rec_2014.docx) (дата обращения: 21.04.2019). [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis in adults [Electronic resource] URL: [http://nasph.ru/klin\\_rec/Clinich\\_rec\\_2014.docx](http://nasph.ru/klin_rec/Clinich_rec_2014.docx) (Data of application 21.04.2019) (In Russ.)].
- Диагностика и лечение саркоидоза (Федеральные согласительные клинические рекомендации) [Электронный ресурс]. URL: [http://www.pulmonology.ru/download/Sarcoidosis2014\\_ok.docx](http://www.pulmonology.ru/download/Sarcoidosis2014_ok.docx) (дата обращения: 21.04.2019). [Diagnosis and treatment of sarcoidosis (Federal consensus clinical guidelines) [Electronic resource]. URL: [http://www.pulmonology.ru/download/Sarcoidosis2014\\_ok.docx](http://www.pulmonology.ru/download/Sarcoidosis2014_ok.docx) (Data of application 21.04.2019) (In Russ.)].
- Rand Du I.A., Blaikley J., Booton R., Chaudhuri N., Gupta V., Khalid S., Mandal S., Martin J., Mills J., Navani N., Rahman N.M., Wrightson J.M., Munavvar M. British Thoracic Society Bronchoscopy Guideline Group: British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax* 2013; (68): i1–i44. 10.1136/thoraxjnl-2013-203618.
- Кудряшов Г.Г., Васильев И.В., Зайцев И.А. и др. Использование трансbronхиальной аспирации лимфатических узлов средостения под контролем ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения. *Медицинский альянс* 2017; (2): 35–42. [Kudryashov G.G., Vasil'ev I.V.,

- Zaitsev I.A et al. EBUS-TBNA in the differential diagnosis of tuberculous lymphadenitis in patients with mediastinal lymphadenopathy. *Meditsinskii al'yans* 2017; (2): 35–42 (In Russ.).
9. Rusch V.W., Asamura H., Watanabe H. et al. The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer *J. Thorac. Oncol.* 2009; (4): 568–577.
  10. Von Bartheld M.B., Dekkers O.M., Szlubowski A. et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2457–2464.
  11. Curley F.J., Johal J.S., Burke M.E. et al. Transbronchial lung biopsy: can specimen quality be predicted at the time of biopsy? *Chest* 1998; 113: 1037–1041. 10.1378/chest.113.4.1037.
  12. De Boer S., Milne D.G., Zeng I. et al. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis? *Thorax* 2009; 64: 436–439. 10.1136/thx.2008.105031.
  13. Descombes E., Gardiol D., Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 324–329.
  14. Pue C.A., Pacht E.R. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995; 107: 430–432. 10.1378/chest.107.2.430.
  15. Eapen G.A., Shah A.M., Lei X. et al. Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Results of the AQUiRE registry. *Chest* 2013; 143: 1044–1053. 10.1378/chest.12-0350.

Поступила в редакцию 04.03.2019 г.

### Сведения об авторах:

*Васильев Игорь Владимирович* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник (руководитель направления «Интервенционная пульмонология» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: dr.vasilyev@gmail.com; ORCID 0000-0003-2168-5793;

*Горобец Евгения Алексеевна* — студентка VI курса Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: evg.gorobets@gmail.com;

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

*Маменко Игорь Сергеевич* — врач-эндоскопист Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; аспирант Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: dr.mamenko.is@gmail.com;

*Курчавая Екатерина Германовна* — студентка VI курса Санкт-Петербургского государственного университета, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: katekurhavaya@gmail.com;

*Зайцев Иван Александрович* — врач — торакальный хирург Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; e-mail: zaitceviadr@gmail.com;

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: glhirurg2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.



[www.med-alyans.ru](http://www.med-alyans.ru)

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

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

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

УДК 616.728.3-002.4-08

# Лечение болезни Кенига (обзор литературы)

Г.А. Айрапетов

Ставропольский государственный медицинский университет

## The treatment of the Koenig's disease (review of literature)

G. Airapetov

Stavropol State Medical University

© Г.А. Айрапетов, 2019 г.

### Резюме

Болезнь Кенига не способна к спонтанному выздоровлению собственными ресурсами организма и проявляется болевым синдромом, снижением функции и последующим развитием остеоартрита. Предложен большой спектр лечебных манипуляций при данной патологии, начиная от консервативных и заканчивая большим количеством хирургических вмешательств, в том числе с использованием клеточных технологий. Цель работы: обобщить имеющиеся методы лечения болезни Кенига и оценить результаты их применения. **Материалы и методы.** В работе проанализированы 29 источников литературы, из них 2 отечественных и 27 зарубежных. Выполнялся анализ рандомизированных клинических проспективных исследований и системных метаанализов. Данные литературы систематизированы и проанализированы. **Результаты.** На основании доступной нам литературы мы пришли к выводу, что сегодня нет «золотого стандарта» в лечении болезни Кенига. Любой метод лечения имеет право на существование, а выбор необходимой технологии должен определяться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

**Ключевые слова:** болезнь Кенига, рассекающий остеохондрит, повреждение гиалинового хряща, артропластика

### Summary

Koenig disease is rarely restored by the own resources and is manifested by pain, loss of function and the possible development of osteoarthritis. Today, there is a wide range of therapeutic measures in this pathology, ranging from conservative and ending with a large arsenal of surgical interventions, including the use of growth factors and genetic engineering. The aim of the work is to summarize the existing methods of treatment of Koenig's disease and evaluate the results of treatment with modern techniques. **Materials and methods:** the paper analyzes 29 sources of literature, including 2 Russians and 27 foreign. Literature data are systematized and analyzed. **Results:** after analyzing the literature, we came to the conclusion that today there is no "gold standard" in the treatment of Koenig's disease. Any method of treatment has the right to exist, and the choice of the necessary technology should be carried out depending on the individual characteristics of the patient.

**Keywords:** Koenig disease, osteochondritis dissecans, damage of hyaline cartilage, arthroplasty

### Введение

Болезнь Кенига (рассекающий остеохондрит — РО) является фокальным идиопатическим повреждением субхондральной кости, связанным с риском

нестабильности и повреждением соответствующего участка гиалинового хряща, что в дальнейшем может привести к развитию остеоартрита [1]. Повреждения гиалинового хряща при болезни Кенига редко восстанавливаются собственным ресурсом организма и

проявляются болевым синдромом, снижением функции и развитием остеоартрита [1]. Регенерация хряща в таких случаях происходит крайне ограничено, а информация о полноценном регенерате при этом в литературе не встречается [1]. РО относительно редко встречается в общей популяции. В крупных метаанализах говорится о частоте возникновения болезни Кенига от 6 до 29 случаев на 100 тыс. человек [2].

Лечение болезни Кенига традиционно вызывает трудности у травматологов-ортопедов. Особенно трудно выбрать необходимый способ лечения из множества предложенных [3]. Существует большой спектр лечебных манипуляций при такой патологии, начиная от консервативных и заканчивая большим количеством хирургических вмешательств, в том числе с использованием клеточных технологий [4]. Если распределить существующие методы лечения от наименее до наиболее инвазивных, то они включают в себя: ограничение активности пациента, применение разгрузки или иммобилизации, туннелизацию или трансартикулярную реваскуляризацию, рефиксацию отделившегося остеохондрального фрагмента, удаление фрагмента и хондропластика, мозаичную аутохондропластику, имплантацию аутологичных хондроцитов с костной трансплантацией или без нее и трансплантацию остеохондрального аллотрансплантата. Исходом всех этих вмешательств в большинстве случаев является формирование фиброзной ткани, биомеханические характеристики которой абсолютно не соответствуют нормальному гиалиновому хрящу и не могут полноценно противостоять силам сжатия и нагрузкам. Образованный регенерат со временем лизируется, и у пациента возникают прежние симптомы, а со временем развивается остеоартрит [4].

### Цель работы

Обобщить существующие методы лечения болезни Кенига и проанализировать полученные результаты их применения.

### Причины повреждений гиалинового хряща

Несмотря на то, что болезнь Кенига была впервые описана в середине XIX в., достоверная причина развития до сих пор неизвестна.

Одним из возможных этиологических факторов является идиопатическое воспаление, которое приводит к отделению остеохондрального фрагмента от нормальной кости. Были предложены и другие теории, включая острую травму, микротравматизацию, генетические факторы, ишемию и нарушение эндохондральной оссификации [5].

В одной из крупных работ сообщается о гистологических исследованиях субхондральной кости пациентов с болезнью Кенига с выраженными воспалительными изменениями в гистологических образцах, что свидетельствует о приоритете теории воспаления в развитии болезни [6]. В другом крупном исследовании изучалось влияние острой травмы на развитие болезни Кенига. Авторы пришли к выводу, что травма может являться пусковым фактором, включающим каскад патогенетических изменений [7].

### Оценка повреждений гиалинового хряща

Для лучшего понимания болезни Кенига и, следовательно, возможного лечения, необходима классификация. Предложено большое количество классификаций, которые основываются на данных рентгенографии, МРТ и эндоскопической картине (табл. 1 и 2).

При этом наиболее популярной является классификация Международного Общества Восстановления Хряща (International Cartilage Repair Society), в основе которой лежит артроскопическая оценка повреждений хряща при рассекающем остеохондрите (табл. 3).

При обследовании пациентов необходимо исключить другие причины остеохондральных повреждений, такие как нестабильность сустава, повреждение менисков или связок [8]. Рентгенография при этом

Таблица 1

#### Классификация болезни Кенига на основании данных рентгенографии

Фаза	Рентгенологическая картина
1	Формирование очага некроза
2	Диссекция
3	Неполное отделение некротического фрагмента
4	Полное отделение костно-хрящевого фрагмента

Таблица 2

#### Классификация болезни Кенига на основании данных МРТ

Стадия	МРТ-картина
1	Не определяется повреждение суставного хряща
2	Определяется разрыв в суставном хряще с ободком низкой интенсивности за фрагментом, что указывает на имеющуюся фиброзную ткань
3	Определяется нарушение в суставном хряще с высокими изменениями интенсивности сигнала позади фрагмента на T2-взвешенных последовательностях, определяя жидкость позади повреждения
4	Поражение гиалинового хряща с дефектом

Таблица 3

**Классификация болезни Кенига на основании эндоскопической картины**

Стадия	Эндоскопическая картина
1	Размягчение хряща без нарушения его целостности
2	Частичное отделение участка хряща, стабильное при исследовании
3	Нарушение непрерывности в связи с гибелью хряща на месте, без дислокации
4	Нарушение непрерывности хряща с образованием свободного фрагмента, который может находиться в пределах образовавшегося дефекта или за его пределами

должна включать, как минимум, переднезаднюю и боковую проекции. Стоит отметить, что даже полнослойный дефект гиалинового хряща может быть не выявлен на рентгенограммах. «Золотым стандартом» диагностики таких повреждений является МРТ, которая позволяет оценить толщину гиалинового хряща, состояние субхондральной кости и мягких тканей [9]. Все же наиболее предпочтительна МРТ с контрастированием. Некоторые авторы считают, что «золотым стандартом» диагностики таких повреждений является эндоскопия [10]. По нашему мнению, для диагностики болезни Кенига достаточной является МРТ, а диагностическая артроскопия слишком агрессивна и нецелесообразна в такой ситуации.

**Лечение болезни Кенига**

Лечение зависит от таких факторов, как возраст пациента, активность, причины и степени повреждения гиалинового хряща и субхондральной кости.

Основной целью консервативного лечения является уменьшение болевого синдрома. Используется оно в тех случаях, когда хирургическое лечение противопоказано или вред от него больше, чем положительный эффект. Интересной представляется работа, проведенная еще в 1996 г., где изучались отдаленные результаты консервативного лечения пациентов с болезнью Кенига. Авторы сообщали о хороших результатах у 23 пациентов из 29. Однако через 13 лет у всех на рентгенограммах определялись изменения вплоть до остеоартрита [11]. Сегодня мы имеем целый арсенал средств для консервативного лечения: изменение образа жизни, снижение веса, физиотерапевтическое лечение, препараты гиалуроновой кислоты, плазма, обогащенная тромбоцитами, НПВС и т.д. [12].

В доступной литературе нам не удалось встретить данные, указывающие на хорошие отдаленные результаты консервативного лечения.

**Хирургическое лечение**

Целью хирургического лечения является восстановление близкого к полноценному гиалиновому хрящу регенерата в зоне повреждения. Стоит отметить, что большинство существующих методов не позволяют восстановить структуру, близкую к гиалиновому хрящу, либо восстановленная ткань с течением времени лизируется [4]. Хирургическая интервенция противопоказана при воспалительных изменениях в области вмешательства, нестабильном суставе, остеоартрите III ст. или ожирении [4].

**Артроскопический дебридмент**

Впервые метод предложен в 1935 г. с целью промывания синовиальных суставов и вымывания медиаторов воспаления, остатков поврежденного хряща и дебриса [10]. Метод может дополняться кюретажем и шейвированием, однако при этом существует вероятность повреждения и здоровой ткани. Jackson и соавт. сообщали о клиническом улучшении у 35% пациентов через 3,5 года после артроскопии. Позже авторы сообщали о 88% хороших результатов в ранние сроки после операции и 68% в отдаленные [10]. Данный метод лечения использовался для лечения хондральных повреждений, а позже стал применяться и при лечении остеохондральных поражений. В доступной литературе последнего времени не удалось встретить информацию об успешном применении данной методики при лечении болезни Кенига.

**Абразивная артропластика**

Метод предложен в 1980 г. Johnson и соавт. с целью лечения хондральных повреждений коленного сустава. Позже технологию стали применять и при болезни Кенига. Смысл метода заключается в удалении поврежденных участков гиалинового хряща с захватом поверхностного слоя субхондральной кости с формированием фибринового сгустка с коллагеновыми волокнами (рис. 1) [11]. Большинство авторов склоняются к тому, что данная методика не позволяет получить хорошие отдаленные результаты, особенно при болезни Кенига [4].

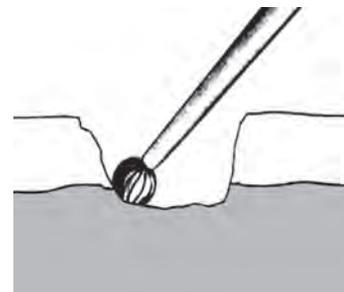


Рис. 1. Абразивная артропластика

## Субхондральная туннелизация

Метод предложен в 1956 г. Smillie и соавт. и заключается в просверливании дефекта гиалинового хряща и субхондральной кости (рис. 2) [13, 14]. Через сформированные отверстия в полость сустава поступает кровь с факторами роста, которые стимулируют процесс хондрогенеза. Сформированный регенерат включает в себя фиброзную ткань с небольшим количеством хондроцитов. Основной проблемой данного метода является ожог окружающей ткани во время сверления с формированием пристеночного некроза [4]. По некоторым данным субхондральная туннелизация позволяет добиться хороших результатов при лечении остеохондральных повреждений, а затратность метода минимальная [2].

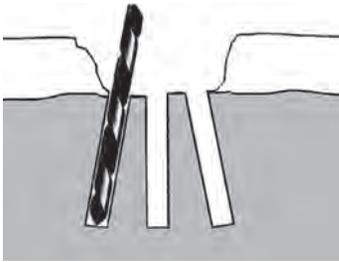


Рис. 2. Субхондральная туннелизация

## Микрофрактурирование

Метод предложил Steadman в 1997 г. как альтернативу туннелизации, но без возможного формирования ожогов и заключается в создании микропереломов на глубину 4–5 мм в количестве 3–4 на 1 см<sup>2</sup> до появления геморрагического отделяемого (рис. 3) [14, 15]. В одном крупном исследовании обследовали более 200 пациентов, которым выполнялось микрофрактурирование спустя 5 лет. Авторы сообщили о 75% хороших клинических результатах, а 20% имели полное закрытие дефекта [4]. В другой работе обследовали 85 пациентов с микрофрактурированием через 3 года после операции. Авторы сделали заключение, что данный метод позволяет получить хорошие результаты у пациентов моложе 40 лет [14, 16]. Ряд авторов все же отрицательно высказываются о необходимости выполнения микрофрактурирования, считая, что образующаяся хрящеподобная фиброзная ткань неустойчива к нагрузкам и довольно быстро лизируется [17].

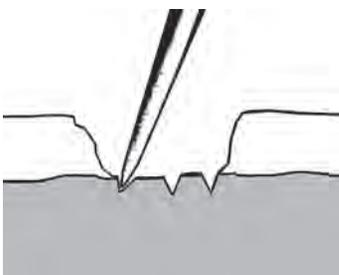


Рис. 3. Микрофрактурирование

## Мозаичная аутохондропластика

Одним из наиболее популярных методов лечения болезни Кенига сегодня является мозаичная аутохондропластика, которая заключается в пересадке цилиндрических блоков из ненагружаемой поверхности коленного сустава в область дефекта. Максимальный эффект наблюдается у пациентов молодого возраста с остеохондральным дефектом от 2,5 до 4 см<sup>2</sup>. Hangody и соавт., предложившие данную методику, сообщили о 85 пациентах из 155, у которых не было никаких жалоб через 5 лет после операции. Гистологически авторы получили хороший результат с полностью интегрированными блоками [18]. Есть работы, в которых сообщается о недостатках данной технологии, а именно о появлении болевого синдрома в зоне забора, отсутствии полноценной остеоинтеграции и возможности покрытия больших дефектов [19].

## Имплантация аутологичных хондроцитов (ACI)

Впервые данный метод применили Brittberg и соавт. в 1993 г. Они же сообщили о хороших результатах лечения 23 пациентов с глубокими остеохондральными повреждениями при помощи первой генерации ACI [20]. Методика включает в себя несколько этапов.

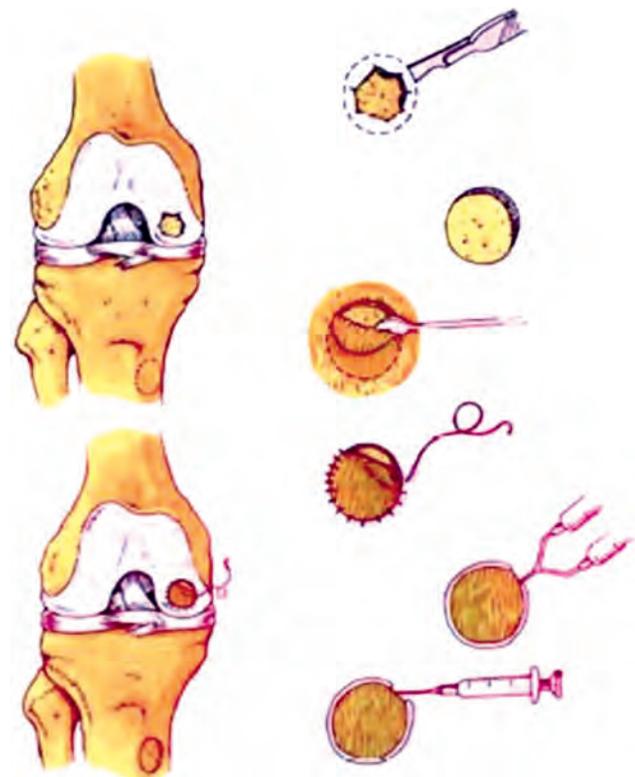


Рис. 4. Имплантация аутологичных хондроцитов

Первым этапом выполняется диагностическая артроскопия и забор фрагмента хрящевой ткани с последующим культивированием хондроцитов в лабораторных условиях в течение 6 нед (рис. 4). Затем выполняется дебридмент и заполнение дефекта культивированными хондроцитами с закрытием его надкостницей из проксимального отдела большеберцовой кости. Данная методика предпочтительна для молодых, активных пациентов (от 20 до 50 лет) с изолированными хондральными дефектами мыщелка бедра 2–4 см в диаметре и до 6 мм глубиной [4].

Следующее поколение методики включало санацию зоны дефекта, закрытие коллагеновой матрицей с подшиванием ее к краям интактного хряща [21]. В 2012 г. предложено третье поколение, основывающееся на применении биологических матриц. Матрицы поддерживают дифференцировку фенотипа хондроцитов и равномерное распределение их в дефекте [22]. Интересные данные представлены в регистре регенерации хряща по результатам 891 случая применения данной методики. Хорошие и отличные результаты отмечены в 86% случаев. Количество осложнений

наблюдалось в 12,6% случаев, из них 9,9% потребовалась ревизионная операция. Неудачные результаты через 2 года составили 5,8% [3].

### Матрикс-индуцированная имплантация аутологичных хондроцитов

Учитывая все недостатки методики АСІ, ученые предложили похожую методику с применением специальных матриц [23]. Технология включает в себя мембрану, которая, с одной стороны, содержит имплантированные аутологичные хондроциты, а с другой стороны — плотная, не растягивающаяся, без пор, что позволяет добиться герметичности. Фиксируется мембрана при помощи фибринового клея (рис. 5) [24].

Некоторые авторы сообщают о преимуществах методики АМІС при сравнении с методиками АСІ первого и второго поколений [24]. По мнению ученых из Бельгии результаты АМІС дают лучшие результаты при повреждении пателлофemorального сустава [25].

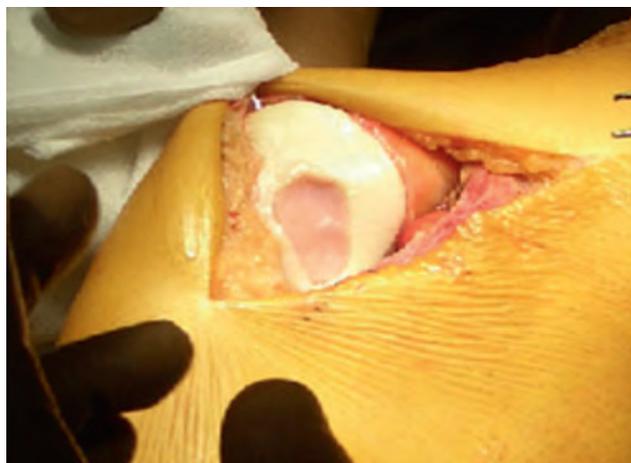
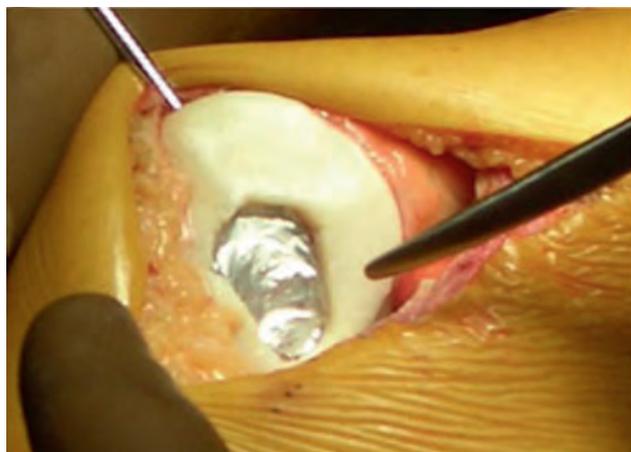


Рис. 5. АМІС

## Технологии завтрашнего дня

Сегодня встречается большое количество работ, касающихся внедрения регенераторной хирургии и биоинженерии в лечении патологии суставов [14, 26–28]. Ученые продолжают искать менее агрессивные и простые методы замещения дефектов гиалинового хряща крупных суставов. Еще в 1994 г. Wakitani сообщил, что плюрипотентные стволовые клетки, выделенные из костного мозга, синовиальной оболочки или периоста, могут восстанавливать остеохондральные дефекты крупных суставов [26].

Интересным направлением также является применение факторов роста. Наиболее перспективными являются трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF) и костный морфогенетический протеин [29].

## Выводы

Гиалиновый хрящ является очень сложной системой с уникальными биомеханическими свойствами. В связи с этим очаговые повреждения хряща и субхондральной кости, встречающиеся чаще у молодых пациентов, представляют большие трудности для лечения. Предложено большое количество методов лечения болезни Кенига. Все они ориентированы на восстановление дефекта путем формирования гиалиновоподобной ткани. В данном вопросе сегодня нет «золотого стандарта». Любой метод лечения имеет право на существование, а выбор необходимой технологии должен осуществляться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и технических возможностей лечебного учреждения.

Применение абразивной артропластики или артроскопического дебридмента малоэффективно и предполагалось для лечения хондральных повреждений. По нашему мнению, они не могут быть рекомендованы для терапии болезни Кенига.

В медицинской литературе встречается большое количество работ, свидетельствующих о хороших ранних и среднесрочных результатах применения туннелизации либо микрофрактурирования при лечении рассекающего остеоартрита. Преимуществом безусловно является мини-инвазивность, возможность выполнения во время артроскопии, а также экономическая целесообразность. Однако необходимо помнить о наблюдениях, указывающих на неудовлетворительные отдаленные результаты.

Мозаичная аутохондропластика сегодня является популярным методом лечения болезни Кенига. Несмотря на то, что в большинстве случаев она выполняется посредством артротомии, данная методика позволяет полноценно заместить остеохондральный дефект. К тому же возможно применение у молодых и физически активных пациентов.

Методики АСІ или АМІС позволяют добиться хороших отдаленных результатов, однако их использование требует высоких экономических затрат и, к сожалению, вряд ли они могут быть использованы во всех лечебно-профилактических учреждениях.

Выбор необходимого метода лечения болезни Кенига в России сегодня обоснован не только представлением об отдаленных результатах, но, к сожалению, и экономическими возможностями медицинского учреждения.

## Список литературы

1. *Andriolo L., Candrian C., Papio T., Cavicchioli A.* Osteochondritis Dissecans of the Knee — Conservative Treatment Strategies: A Systematic Review. *Cartilage* 2018; (1): 19–24. doi: 10.1177/1947603518758435.
2. *Browne J.E., Branch T.P.* Surgical alternatives for treatment of articular cartilage lesions. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2000; 8 (3): 180–189.
3. *Kubota M., Ishijima M., Ikeda H., Takazawa Y., Saita Y.* Mid and long term outcomes after fixation of osteochondritis dissecans. *J. Orthop.* 2018; 15 (2): 536–539. doi: 10.1016/j.jor.2018.01.002.
4. *Cheng C., Milewski M., Nepple J., Reuman H., Nissen C.* Predictive Role of Symptom Duration Before the Initial Clinical Presentation of Adolescents With Capitellar Osteochondritis Dissecans on Preoperative and Postoperative Measures: A Systematic Review. *Orthop. J. Sports Med.* 2019; 13. 7 (2). doi: 10.1177/2325967118825059.
5. *Mekaouche M., Bekairi S., Merabet M., Koriche H.* Platelet-Rich Plasma Therapy for Osteochondritis Dissecans. *Journal of prolotherapy* 2017; (9): 141–144.
6. *Zbojniec A., Laor T.* Imaging of osteochondritis dissecans. *Clin. Sports Med.* 2014; 33 (2): 221–250 doi: 10.1016/j.csm.
7. *Farnworth L.* Osteochondral defects of the knee. *Orthopaedics* 2000; 23 (2): 146–157.
8. *Boden B.P., Pearsall A.W., Garrett W.E. Jr, Feagin J.A.* Patellofemoral instability: evaluation and management. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 1997; 5 (1): 47–57.
9. *Odenbring S., Egund N., Lindstrand A., Lohmander L.S.* Cartilage regeneration after proximal tibial osteotomy for medial gonarthrosis: an arthroscopic, roentgenographic and histologic study. *Clin. Orthop.* 1992; 277: 210–216.
10. *Jackson R.W.* Arthroscopic treatment of degenerative arthritis. *Operative arthroscopy* 1991; 15 (3): 319–323.
11. *Johnson L.L.* Arthroscopic abrasion arthroplasty. *Operative arthroscopy*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1996; 427–446.
12. *Matthews L.S.* Is there a role for radiofrequency-based ablation in the treatment of chondral lesions? Roundtable discussion of the American Association of North America — AANA. *Amer. J. Orthop.* 2005; 154 (8): 3–4.
13. *Pridie A.H.* The method of resurfacing osteoarthritic knee. *J. Bone Joint Surg. [Br.]* 1959; (41): 618–623.
14. *Айрапетов Г.А., Воротников А.А., Коновалов Е.А.* Методы хирургического лечения локальных дефектов гиалинового хряща крупных суставов (обзор литературы). *Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г.А. Илизарова*

- 2017; 23 (4): 485–486. [Airapetov G.A., Vorotnikov A.A., Kononov E.A. Metody hirurgicheskogo lecheniya lokal'nyh defektov gialinovogo hryashcha krupnyh sustavov (obzor literatury). Zhurnal klinicheskoy i ehksperimental'noj ortopedii im. G.A. Ilizarova 2017; 23 (4): 485–486 (In Russ.)].
15. Steadman J.R., Rodkey W.G., Singleton S.B., Briggs K.K. Microfracture technique for full-thickness chondral defects: technique and clinical results. *Operat. Tech. Orthop.* 1997; (7): 300–307.
  16. Kreuz P.C., Erggelet C., Steinwachs M.R., Krause S.J., Lahm A., Niemeyer P. Is microfracture of chondral defects in the knee associated with different results in patients aged 40 years or younger? *Arthroscopy* 2006; 22 (11): 1180–1186.
  17. Ewers B.J., Dvoracek-Driksna D., Orth M.W., Haut R.C. The extent of matrix damage and chondrocyte death in mechanically traumatized articular cartilage explants depends on rate of loading. *J. Orthop. Res.* 2001; (19): 779–784.
  18. Hangody L., Kish G., Karpati Z. Osteochondral plugs: autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of focal chondral and osteochondral articular defects. *Operat. Tech. Orthop.* 1997; (7): 312.
  19. Ulstein S., Årøen A., Røtterud H.J. Microfracture technique versus osteochondral autologous transplantation mosaicplasty in patients with articular chondral lesions of the knee: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2014; 12 (3): 210–216.
  20. Brittberg M., Faxen E., Peterson L. Carbon fibre scaffolds in the treatment of early knee osteoarthritis. A prospective 4-year follow-up of 37 patients. *Clin. Orthop.* 1994; (307): 155–164.
  21. Kim M.K., Choi S.W., Kim S.R., Oh I.S., Won M.H. Autologous chondrocyte implantation the knee using fibrin. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2010; 18 (4): 528–534.
  22. Caron M.M., Emans P.J., Coolsen M.M., Voss L., Surtel D.A., Cremers A., van Rhijn L.W., Welting T.J. Redifferentiation of dedifferentiated human articular chondrocytes: comparison of 2D- and 3D-cultures. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20 (10): 1170–1178.
  23. Jacobi M., Villa V., Magnussen R.A., Neyret P. MACI — a new era? *Sports Med. Arthrosc. Rehabil. Ther. Technol.* 2011; (3): 10.
  24. Benthien J.P., Behrens P. Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) combining microfracturing and a collagen I/III matrix for articular cartilage resurfacing. *Cartilage* 2010; (1): 65–68.
  25. Welsch G.H., Mamisch T.C., Zak L., Blanke M., Olk A., Marlovits S., Trattnig S. Evaluation of cartilage repair tissue after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation using a hyaluronic-based or a collagen based scaffold with morphological MOCART scoring and biochemical T2 mapping: preliminary results. *Am. J. Sports Med.* 2010; 38 (5): 934–942.
  26. Wu I., Custers R., Desai V., Pareek A., Stuart M., Saris D., Krych A. Internal Fixation of Unstable Osteochondritis Dissecans: Do Open Growth Plates Improve Healing Rate? *Am. J. Sports Med.* 2018; 46 (10): 2394–2401. doi: 10.1177/0363546518783737.
  27. Dhollander A., Moen K.S., van der Maas J., Verdon P.K., Almqvist K.F., Victor J. Treatment of Patellofemoral Cartilage Defects in the Knee by Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC). *Acta Orthop. Belg.* 2014; (8): 251–259.
  28. Букач Д.В., Белецкий А.В., Эйсмонт О.Л., Мохаммади М.Т., Исайкина Я.И. Аутоотрансплантация мезенхимальных стволовых клеток для регенеративного восстановления повреждений суставного хряща (экспериментальное исследование). *Вестні Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук* 2015; (1): 5–11. [Bukach D.V., Beletsky A.V., Eismont O.L., Mohammadi M.T. Autotransplantation of mesenchymal stem cells for regenerative restoration of articular cartilage damage (experimental study). *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of medical Sciences* 2015; (1): 5–11 (In Russ.)].
  29. Desmyter S., Goubau Y., Benahmed N., de Wever A., Verdonk R. The role of bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) in the treatment of tibial fracture non-unions. An overview of the use in Belgium. *Acta Orthop Belg.* 2008; 74 (4): 534–553.

Поступила в редакцию 08.04.2019 г.

### Сведения об авторе:

Айрапетов Георгий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии Ставропольского государственного медицинского университета; 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: AirapetovGA@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7507-7772.

Подробнее с журналом можно ознакомиться на сайте журнала

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

Правила для авторов размещены на страничке «Для авторов»

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

УДК 616-002.5:616.7:616.7-07/-089

# Туберкулез костей и суставов различной локализации (методы диагностики и хирургического лечения)\*

**В.А. Хоменко<sup>1</sup>, Л.А. Семенова<sup>1</sup>, Е.Б. Власова<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Акционерное общество «Центральный научно-исследовательский институт автоматики и гидравлики», Москва

## Tuberculosis of the bones and joints in the different localization (methods of diagnostics and surgical treatment)

**V. Khomenko<sup>1</sup>, L. Semenova<sup>1</sup>, E. Vlasova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Central research institute of tuberculosis, Moscow

<sup>2</sup> Joint-Stock Company «Central research institute of automatic and hydraulics», Moscow

© Коллектив авторов, 2019 г.

### Резюме

Несмотря на результаты, достигнутые в диагностике и лечении туберкулеза костей и суставов в последнее десятилетие, проблема не перестает быть актуальной. Туберкулез костей и суставов в структуре заболеваемости внелегочного туберкулеза занимает первое место. Основу работы составили наблюдения 28 пациентов с признаками туберкулезного поражения костей и суставов, в том числе в сочетании с поражением легких. Методы лучевой диагностики не всегда позволяют дифференцировать специфический и неспецифический характер воспаления. Окончательная диагностика возможна при совокупности всех методов исследования: клинического, лучевого, микробиологического и морфологического. Для диагностики туберкулеза на ранних стадиях любых форм заболевания, особенно костно-суставной формы, можно использовать метод спектрально-флуоресцентного анализа, который отслеживает биохимические изменения плазмы крови, отражает их в виде изменений интенсивности интегральной флуоресценции, что позволяет назначать противотуберкулезную терапию на ранних этапах. Воспалительный процесс в костях сопровождается обширными очагами деструкции,

которые необходимо заместить после удаления патологического очага. Выбор заместительного материала зависит от характера и степени активности воспаления. Комплексное использование современных методов обследований (Диаскин-тест, T-SPOT TB, ИФА крови, спектрально-флуоресцентный анализ) у больных с костно-суставным туберкулезом позволяет правильно верифицировать диагноз, начать противотуберкулезную терапию в предоперационном периоде, что значительно улучшает отдаленные результаты лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** туберкулез, кости, суставы, имплантаты

### Summary

In spite of obtained results of diagnostics and treatment tuberculosis of the bones and joint in the last decade, the problem does not cease to be relevant. Tuberculosis of bones and joints in the structure of the incidence of extrapulmonary tuberculosis takes the first place. The basis of the work consisted of 28 patients with signs of tuberculous lesions of bones and joints, including in combination with lung damage. Methods of radiology do not always allow

\* Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-0017 «Разработка хирургических методов лечения распространенного туберкулеза органов дыхания и костно-суставной системы».

differentiate specifically or not specifically character of inflammatory. Final diagnosis is possible with a combination of all research methods: clinical, radiology, microbiology and morphological. For the diagnosis of tuberculosis in the early stages of any form of tuberculosis, especially bone and joint forms, you can use the method of spectral-fluorescent analysis, which tracks biochemical changes in blood plasma, reflects them as changes in the intensity of the integral fluorescence, which allows you to prescribe anti-tuberculosis therapy in the early stages. Inflammatory process is accompanied a massive foci of bone destruction,

that need to be replaced after removal of the pathological focus. The choice of substitute material depends on the nature and degree of activity of inflammation. Comprehensive use of modern survey methods (Diaskin test, T-spot TB, IF blood analysis, Spectral-fluorescent analysis) in patients with osteo-articular tuberculosis, it is possible to verify the diagnosis correctly, to initiate anti-tuberculosis therapy in the preoperative period, which significantly improves the long-term results of treatment of this pathology.

**Keywords:** tuberculosis, bones, joints, implants

## Введение

Туберкулез костей и суставов в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом занимает первое место, составляя 32–34% среди всех форм [1–5]. Деструктивные процессы в костях при туберкулезе приводят к обездвиживанию и стойкой инвалидизации пациентов. Диагностика туберкулезного воспаления в костях в современных условиях в дооперационном периоде представляет определенные трудности [6–9]. Методы лучевой диагностики не всегда позволяют провести дифференциальную диагностику между специфическим и неспецифическим характером воспалительного процесса. Окончательная диагностика воспалительного процесса выполняется при сопоставлении данных клинического, лучевого, морфологического и микробиологического исследований. Достоверная верификация туберкулеза костей и суставов со степенью активности необходима для выбора схем лечения, построения схемы лечения, мер профилактики и реабилитации. После удаления патологических воспалительных очагов в костной ткани остаются дефекты, которые необходимо заместить. Замещение дефектов возможно различными материалами [10–13]. Выбор заместительного материала также зависит от характера и степени активности воспаления.

## Цель исследования

Повышение эффективности диагностики туберкулезного поражения костей и суставов различной локализации, в том числе при сочетании с туберкулезным поражением легких и плевры.

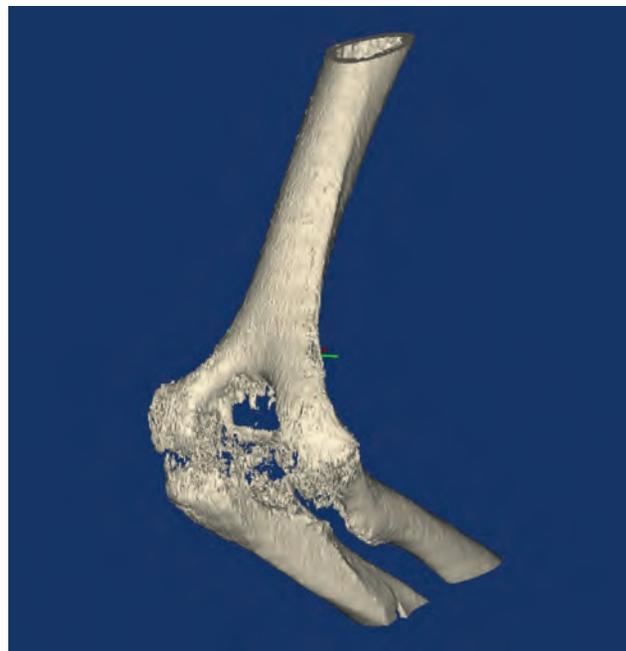
## Материалы и методы исследования

Основу работы составили наблюдения 28 пациентов в возрасте от 30 до 76 лет (16 мужчин, 12 женщин) с признаками туберкулезного поражения костей и суставов, проконсультированных и прооперированных в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2017–2018 годах.

В предоперационном периоде все пациенты были обследованы: клиническими, лучевыми (рентгенография, компьютерная, 3D-реконструкция, мультиспиральная и магнитно-резонансная томография, радиоизотопное исследование), лазерно-флюоресцентным (лабораторно-диагностический комплекс «Спектролюкс МБ») методами. Операционный материал был исследован микробиологически и морфологически.

## Результаты и их обсуждение

Наблюдения показали преимущественную заболеваемость туберкулезом костей и суставов у мужчин (16 человек). Срок установления диагноза от начала заболевания в среднем составил от 4 мес до 1 года. Наиболее часто выявлялся туберкулезный



**Рис. 1.** 3D-изображение. Туберкулез правого локтевого сустава. Субтотальная деструкция дистального метаэпифиза плечевой кости, локтевого отростка и головки правой лучевой кости

спондилит — у 21 больного, при этом в большинстве случаев воспалительный процесс располагался в грудном отделе позвоночника — у 17 пациентов. Деструктивные изменения выявлены в телах позвонков у 17 человек: 13 — с распространенной, 4 — с ограниченной, контактно-очаговой формой. Восемь пациентов имели сочетанную туберкулезную инфекцию легких и костей. В семи наблюдениях выявлены изменения различных отделов суставных поверхностей и метаэпифизов длинных костей.

Наличие деструкции суставных концов различных суставов, структурные изменения костной ткани в позвонках констатировали при стандартных рентгенологических исследованиях, а в ряде случаев уточняли с помощью компьютерной томографии (КТ) и 3D-реконструкции патологического очага (рис. 1, 2).

Современные методы комплексного обследования в предоперационном периоде позволяли выявить весь спектр патологических изменений в костях, су-

ставах и позвонках, что способствовало эффективному оперативному вмешательству, позволяло корректировать рациональные хирургические доступы, методику эндопротезирования и костно-пластического замещения дефектов.

Для двух пациентов, благодаря мультиспиральной томографии и 3D-реконструкции, исходя из размеров и конфигурации костного дефекта, были индивидуально изготовлены биокерамические и металло-биокерамические имплантаты, что позволило резко сократить время операции (рис. 3).

Пятнадцати пациентам проведено обследование методом спектрально-флуоресцентного анализа на лабораторно-диагностическом комплексе «Спектролюкс МБ». Этот комплекс основан на использовании низкоинтенсивного красного лазерного излучения с длиной волны 633 нм, что возбуждает порфириносодержащие соединения и структуры, находящиеся в плазме крови.

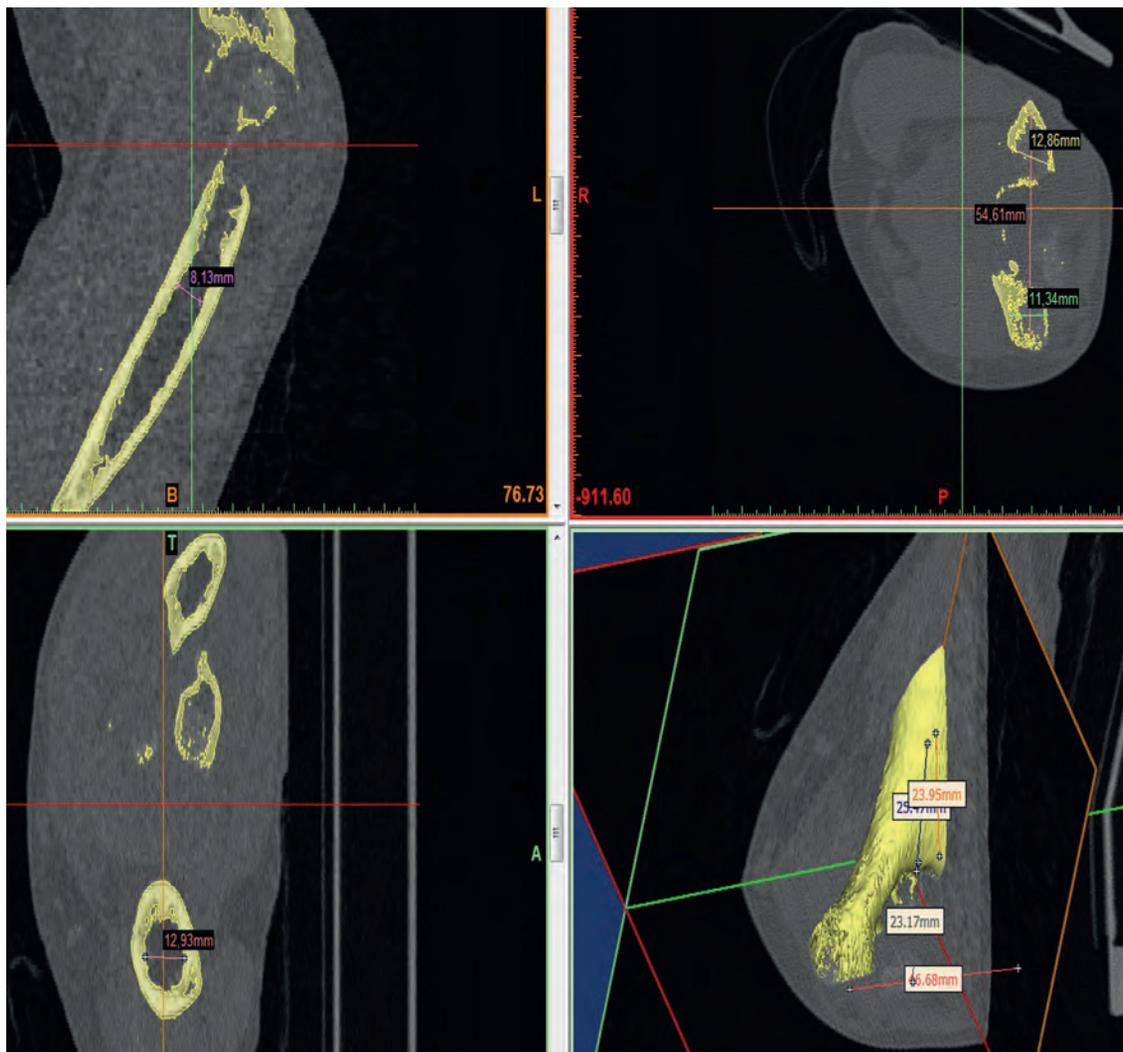


Рис. 2. Компьютерная томография. Туберкулез правого локтевого сустава

Метод спектрально-флуоресцентного анализа (СФА) отслеживает биохимические изменения плазмы крови, которые отражаются в виде изменения интенсивности интегральной флуоресценции (графически и в цифровых показателях), позволяет диагностировать на ранних стадиях любые формы туберкулеза, особенно костно-суставной, и назначать противотуберкулезную терапию на ранних этапах. Применяемая методика оценивает интегральную интенсивность флуоресценции биосубстрата — плазмы крови, содержащего фибриноген с микробной взвесью и эритроцитарную массу, частично гемолизированную бактериями, первичными флюорохромами, которыми (протопорфирин IX и его производные, гемоглобины, активные центры антиоксидантных ферментов и цитохромов) и специфические бактериальные порфирины, которые выделяют бактерии и микробы при своей жизнедеятельности. Применение спектрально-флуоресцентного анализа у 15 пациентов позволило в период обследования диагностировать костно-суставной туберкулез на ранних стадиях, который затем был подтвержден микробиологическим посевом и морфологическим исследованием.

Исследование плазмы крови методом СФА на предварительном этапе обследования, после получения положительных результатов на наличие туберкулезной инфекции у обследуемых больных, позволяло сразу назначать противотуберкулезную терапию в предоперационном периоде.

После хирургического удаления очагов воспаления и деструктивно измененных участков костной ткани образуются дефекты, которые необходимо заместить. Замещение дефектов возможно различными материалами. Выбор заместительного материала зависел от характера и степени активности воспаления. При активной фазе инфекционного процесса как специфического, так и неспецифического характера, с наличием обширных «холодных» натечников в области позвоночника, после их вскрытия и удаления, наиболее часто для замещения дефектов применяли титановые Mesh с аутотрансплантатами из резецированного ребра или из крыла подвздошной кости. Преимущества таких трансплантатов состоят в биологической совместимости, способствуя быстрому приживлению, ремоделированию и отсутствию риска переноса инфекции. При туберкулезном поражении метаэпифизов длинных костей для заполнения дефектов после секвестрнекрэктомии использовались биокерамические имплантаты производства ЦНИИАГ, пропитанные рифампицином, в чистом виде или в сочетании с костной аутопластикой (6 пациентов) (см. рис. 3).

При дефектах позвонках у больных, которые получали предоперационную противотуберкулезную терапию в течение 1–1,5 мес, для замещения дефек-

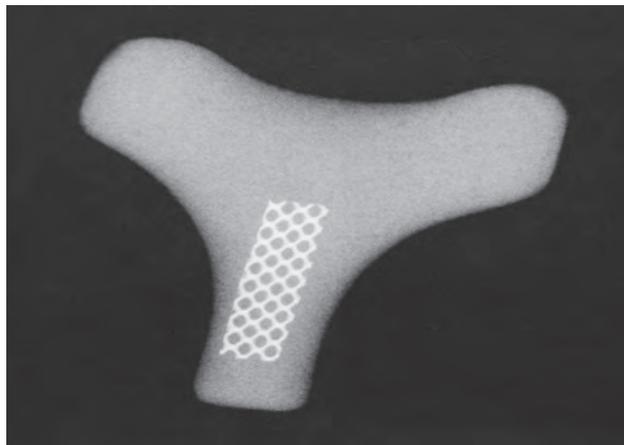


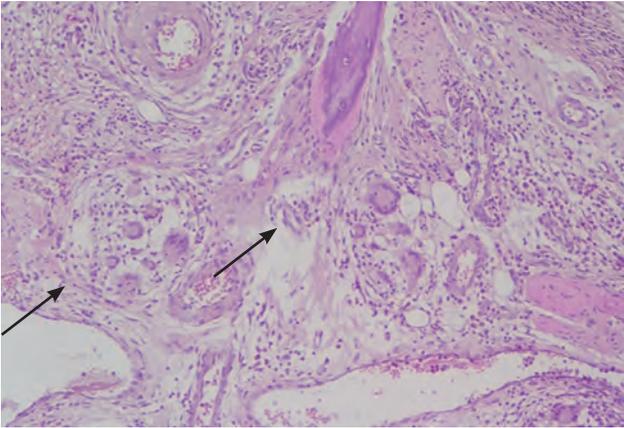
Рис. 3. Рентгенограмма индивидуального металло-биокерамического имплантата дистального метаэпифиза правой плечевой кости

тов применяли металлоконструкции: эндопротезы позвонков, титановый Mesh в сочетании с передней стабилизацией металлоконструкциями и костным аутотрансплантатом (в зависимости от типа и размера дефекта). После этого рану послойно ушивали с последующим дренированием в течение 1–3 дней. Активизация больных с металлоконструкциями возможна уже на 3–4-й день после оперативного вмешательства, в сочетании с корсетом.

В послеоперационном периоде оценку репаративных процессов проводили методами лучевой диагностики. Через 3–4 мес после операции рентгенологически граница трансплантата еще определялась, концы трансплантата сливались с материнской костью, плотность их была идентичной. Это указывало на сращение трансплантата с материнским ложем и раннюю функциональную перестройку. На срезах КТ в эти сроки плотность трансплантата на границе сращения с материнской костью составляла 210–240 ед. Хаунсфильда (Ну). В средней части его наблюдали большую плотность (240–260 Ну) вследствие ранней функциональной перестройки.

В сроки 5–6 мес была видна вновь образованная костная мозоль на стыке трансплантата и материнского ложа. На отдельных срезах КТ обнаружены небольшие остаточные полости с тенденцией заполнения эндостальным костным регенератом.

При морфологическом исследовании операционного материала в большинстве наблюдений был выявлен неспецифический воспалительный процесс без определенной этиологической принадлежности, что, вероятно, связано с положительным посттерапевтическим патоморфозом лечения туберкулеза в предоперационном периоде. У другой части пациентов гистологически были обнаружены достоверные признаки туберкулезного воспаления (рис. 4).



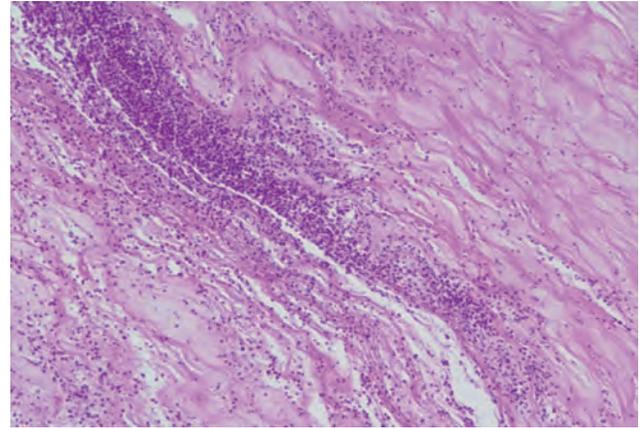
**Рис. 4.** Гистологический препарат. Туберкулез правого локтевого сустава. Эпителиоидно-клеточные гранулемы в межбалочных пространствах губчатой кости. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

Гистологически при хроническом неспецифическом воспалительном процессе в межбалочных пространствах губчатой кости определялось разрастание волокнистой соединительной ткани с воспалительной инфильтрацией различного состава: в одних случаях преобладали клетки лимфогистиоцитарного характера, в других обнаруживалась примесь лейкоцитов. Воспалительные инфильтраты также имели разную степень интенсивности — от незначительной до умеренно выраженной. Обнаруженные лейкоциты свидетельствовали об обострении хронического воспалительного процесса (рис. 5).

Туберкулезный характер воспалительного процесса по своей гистологической картине был более полиморфным. Здесь можно было наблюдать разрозненные очаги казеозного некроза, разрастание грануляционной ткани, микросеквестры, гигантские многоядерные макрофаги. Классические признаки туберкулеза в виде казеозного некроза, лимфоэпителиоидных гранул, гигантских многоядерных макрофагов Пирогова–Ланганса были собирательными, так как располагались в разных полях зрения разрозненно.

Достоверный критерий туберкулезного воспаления — обнаружение кислотоустойчивых микобактерий туберкулеза (КУМ) при специальной окраске по Цилю–Нильсену. Скопления микобактерий можно было видеть в центральных очагах казеозного некроза, иногда в составе гигантоклеточных макрофагов. В костной ткани очаги казеозного некроза могут располагаться беспорядочно, что затрудняет поиск микобактерий.

При туберкулезном воспалении полости сустава воспалительный инфильтрат с признаками специфичности наблюдается и в синовиальной оболочке. При туберкулезном воспалении в структуре синовиальной оболочки были видны характерные очаги казеозного



**Рис. 5.** Гистологический препарат. Туберкулезный спондилодисцит L<sub>IV-V</sub>. Воспалительная инфильтрация из лимфоцитов и лейкоцитов в межпозвонковом диске. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

некроза. Казеозный некроз сопровождался клеточной инфильтрацией с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов (острый процесс) или организацией в виде выраженного фибрирования очага инфекции (заживление). Перифокально в синовии можно было наблюдать разновеликие, сливающиеся между собой эпителиоидно-клеточные гранулемы с признаками некроза или без него. В составе гранул присутствовали многоядерные макрофаги типа инородных тел и характерные клетки Пирогова–Ланганса. Гранулемы были окружены «валом» лимфоидных элементов различной степени выраженности. Вместе с тем при окраске по Цилю–Нильсену кислотоустойчивые микобактерии выявлены не во всех случаях туберкулезного синовита.

Анализ проведенного морфологического исследования выявил, что воспалительный процесс в костях и суставах не всегда имеет достоверные признаки туберкулезного воспаления, что, вероятно, связано с противотуберкулезной терапией в предоперационном периоде. Окончательная верификация характера патологического воспалительного процесса должна соединять клинические данные, лучевую диагностику, морфологическое и микробиологическое исследования [7, 14].

## Заключение

Лучевые методы диагностики показывают различные степени деструкции, структурные изменения костной ткани, наличие «холодных» натечников, эпидуральные абсцессы, поражение легких и плевры. Мультиспиральная компьютерная томография в предоперационном периоде позволяет выполнить 3D-реконструкцию пораженного сегмента для модели в 3D, разработать индивидуальный план операции, для изготовления биокерамического имплантата на

3D-принтере, что значительно сокращает время операции и улучшает результаты лечения.

Комплексное использование современных методов обследований (Диаскин-тест, T-SPOT ТВ, ИФА-крови, спектрально-флюоресцентный анализ) у боль-

ных с костно-суставным туберкулезом позволяет правильно верифицировать диагноз и сразу начать противотуберкулезную терапию в предоперационном периоде, что значительно улучшает отдаленные результаты лечения данной патологии.

## Список литературы

1. Галкин В.Б., Мушкин А.Ю., Муравьев А.Н., Сердобинцев М.С., Белиловский Е.М., Сеницын М.В. Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI веке. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (11): 17–27. [Galkin V.B., Mushkin A.Yu., Murav'ov A.N., Serdobincev M.S., Belilovsky E.M., Sinicyn M.V. Gender and age structure of tuberculosis incidence of various localizations in Russian Federation: dynamics in XXI century. Tuberculosis and lung diseases 2018; 96 (11): 17–27 (In Russ.)].
2. Гарбуз А.Е., Мушкин А.Ю., Баринов В.С., Ягафарова Р.К., Гусева В.Н., Коваленко К.Н., Наконечный Г.Д., Олейник А.Н., Олейник В.В., Сердобинцев М.С., Советова Н.А., Семеновский А.В., Хокканен В.М., Беллендир Э.Н., Песчанская И.Н., Ариэль Б.М. Клиническая классификация внелегочного туберкулеза. Проблемы туберкулеза 2005; 5: 52. [Garbuz A.E., Mushkin A.Yu., Barinov V.S., Yagafarova R.K., Guseva V.N., Kovalenko K.N., Nakonechny G.D., Olejnik A.N., Olejnik V.V., Serdobincev M.S., Sovetova N.A., Semenovskiy A.V., Hokkanen V.M., Bellendir E.N., Peshchanaya I.N., Arijel B.M. Clinical classification of extrapulmonary tuberculosis. Tuberculosis problems 2005; 5: 52 (In Russ.)].
3. Корнев П.Г. Хирургия костно-суставного туберкулеза 1971; 1–3: 146–174. [Kornev P.G. Surgery for osteo-articular tuberculosis 1971; 1–3: 146–174 (In Russ.)].
4. Левашев Ю.Н., Гарбуз А.Е. Костно-суставной туберкулез 2003; 293. [Levashev Ju.N., Garbuz A.E. Osteo-articular tuberculosis 2003; 293 (In Russ.)].
5. Левашев Ю.Н., Репин Ю.М. Туберкулез костей и суставов конечностей. Туберкулез позвоночного столба. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу 2006; 246–273. [Levashev Yu.N., Repin Yu.M. Manual for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis 2006; 246–273 (In Russ.)].
6. Лялина В.В., Шехтер А.Б. Туберкулезный синовит. Артроскопия и морфология синовитов 2007; 75–78. [Lyalina V.V., Shehter A.B. Arthroscopy and morphology of synovitis 2007; 75–78 (In Russ.)].
7. Хоменко В.А., Семенова Л.А., Шехтер А.Б., Лялина Л.Л., Савицкий П.П. Изолированный синовиальный туберкулез коленного сустава. Российский медицинский журнал 2018; 6 (24): 332–336. [Homenko V.A., Semyonova L.A., Shehter A.B., Lyalina V.V., Savitskiy P.P. Isolated synovial tuberculosis of knee. Rossijskij medicinskij zhurnal 2018; 6 (24): 332–336 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-стр>.
8. Fenger C. Tuberculosis of bones and joints. Journal of American Medical Association 1989; 26.
9. Tseng Ch., Huang R., Chen K.-T. Tuberculous arthritis: epidemiology, diagnosis, treatment. Clin. research on foot and ankle 2014; 2: 2.
10. Власова Е.Б., Топилина Л.А., Кедров А.В. Использование имплантатов из набора «НИС-НХ-Р» и биокерамики «БКС» при травматических повреждениях и заболеваниях позвоночника. Вопросы оборонной техники 2012; 9-1 (253): 24–28. [Vlasova E.B., Topylina L.A., Kedrov A.V. Using for implants from the set «SIS-NS-X» and bioceramics «BCS» with traumatic injuries and diseases of spine. Defense engineering issues 2012; 9-1 (253): 24–28 (In Russ.)].
11. Власова Е.Б. Использование в хирургической практике кальцийфосфатных имплантатов для замещения дефектов костной ткани. Медицина. Целевые проекты 2017; 25: 34–36. [Vlasova E.B. Use in surgical practice of calcium phosphate implants to replace bone defects. Medicine. Target projects 2017; 25: 34–36 (In Russ.)].
12. Кафтырев А.С., Сердобинцев М.С., Линник С.А., Марковиченко Р.В. Биоситалл в хирургии туберкулеза костей и суставов. Травматология и ортопедия России 2010; 1 (55): 28–32. [Kaftyrev A.S., Serdobincev M.S., Linnik S.A., Markovichenko R.V. Biositall in surgery of tuberculosis bones and joints. Traumatology and orthopedics of Russia 2010; 1 (55): 28–32 (In Russ.)].
13. Сердобинцев М.С., Кафтырев А.С., Бердес А.И., Луцкая О.Л. Пластика дефектов кости остеозамещающими материалами в хирургии туберкулезного коксита (экспериментальное исследование). Медицинский альянс 2014; 1: 31–36. [Serdobincev M.S., Kaftyrev A.S., Berdes A.I., Luckaya O.L. Plastics of bone defects with osteo-substituting materials in surgery for tuberculous coxitis (experimental study). Meditsinskii al'yans 2014; 1: 31–36 (In Russ.)].
14. Семенова Л.А., Хоменко В.А., Лукина К.А., Калугина С.М. Туберкулез и болезнь Гоше. Сборник научных трудов «Актуальные вопросы фтизиатрии» 2017; VIII: 208–211. [Semyonova L.A., Homenko V.A., Lukina K.A., Kalugina S.M. Tuberculosis and Goshe's disease. Collection of scientific papers «Topical issues of phthisiatry» 2017; VIII: 208–211 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 28.03.2019 г.

## Сведения об авторах:

Хоменко Владимир Александрович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: khomenkov@mail.ru; ORCID 0000-0001-8988-556X;

Семенова Людмила Алексеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: lu.kk@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1782-7763;

Власова Елена Борисовна — кандидат технических наук, начальник лаборатории по внедрению перспективных технологий в продукцию гражданского назначения, АО «Центральный научно-исследовательский институт автоматизации и гидравлики»; 127018, Москва, ул. Советской Армии, д. 5; e-mail: labpt@cniia.ru.

УДК 616.24-089.87:616.24-006

# Применение однопортовых видеоторакоскопических вмешательств в радикальном хирургическом лечении рака легкого

В.Э. Шнейдер<sup>1,2</sup>, Д.Д. Сехниаидзе<sup>1,2</sup>, Т.Л. Обухова<sup>2</sup>, М.В. Агасиев<sup>2</sup>,  
А.Н. Лагутов<sup>2</sup>, В.Г. Петров<sup>1</sup>, А.В. Самойлов<sup>2</sup>, И.С. Ганжара<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тюменский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Тюменская областная клиническая больница № 1

## Use of uniportal VATS in the radical surgical treatment of lung cancer

V. Schneider<sup>1,2</sup>, D. Sekhniaidze<sup>1,2</sup>, T. Obukhova<sup>2</sup>, M. Agasiev<sup>2</sup>,  
A. Lagutov<sup>2</sup>, V. Petrov<sup>1</sup>, A. Samoilov<sup>2</sup>, I. Ganjara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University

<sup>2</sup>Tyumen Regional Clinical Hospital N 1

© Коллектив авторов, 2019 г.

### Резюме

Цель работы: анализ результатов хирургического лечения рака легкого при использовании однопортового видеоторакоскопического доступа. **Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ непосредственных результатов хирургического лечения 286 пациентов с раком легкого на базе одного медицинского центра с 2012 по 2017 г. Анатомические резекции легкого с систематической медиастинальной лимфодиссекцией выполнены с использованием однопортового видеоторакоскопического метода. **Результаты.** Доля эндоскопических операций за 5 лет возросла с 6,5% до 51%. С 2013 г. начали выполнение с использованием однопортового доступа сложных реконструктивных эндоскопических вмешательств, включающих резекцию бронха и легочной артерии с формированием межбронхиального и сосудистого анастомоза при раке легкого. Среднее время выполнения эндоскопических вмешательств сократилось за исследуемый период вдвое. Интраоперационная кровопотеря при лобэктомии в среднем составила 129±14,1 мл. Количе-

ство удаленных лимфоузлов в среднем сопоставимо с таковым при открытых вмешательствах (12,6±0,9), что подтверждает адекватный объем лимфодиссекции при однопортовом доступе и радикальность резекции легкого при раке. Конверсии выполнены в 8,7% случаев. Основной причиной для перехода на торакотомию оказалось кровотечение, которое не удалось остановить эндоскопически. В послеоперационном периоде болевой синдром у большинства пациентов был невыраженным. Длительность дренирования плевральной полости в среднем составила 5,8±0,4 сут. Послеоперационные осложнения выявлены в 16,4% случаев, в 29,8% из них потребовались повторные хирургические вмешательства. Послеоперационная летальность составила 1,1%. **Заключение.** Наш опыт применения однопортовых видеоторакоскопических вмешательств свидетельствует о безопасности этого метода и онкологической адекватности. Преимуществами являются меньшая интраоперационная травма грудной клетки, низкий процент послеоперационных осложнений и быстрое восстановление пациентов.

**Ключевые слова:** видеоторакоскопия, однопортовый доступ, лобэктомия, рак легкого, бронхопластическая резекция легкого, ангиобронхопластическая резекция легкого

### Summary

This article analyzed results of surgical treatment of the patients with lung cancer by Uniportal VATS. **Material and methods.** A retrospective analysis of the direct results of surgical treatment of 286 patients with lung cancer on the basis of a medical center from 2012 to 2017 was carried out. Anatomical lung resections with systematic mediastinal lymph node dissection were performed using a single-port video-assisted thoracoscopic method. **Results.** The share of endoscopic operations for 5 years increased from 6.5% to 51%. Since 2013, we have begun performing complex sleeve resections by using uniportal VATS including bronchial, bronchovascular and carinal sleeve resections. The average operating time was halved over the study period. Intraoperative blood loss with

lobectomy averaged  $129 \pm 14.1$  ml. The number of lymph nodes removed is, on average, comparable to open interventions ( $12.6 \pm 0.9$ ), which confirms the adequate volume of lymph node dissection for single-port access and radical lung resection for cancer. Conversions performed in 8.7% of cases. The main reason for the transition to thoracotomy is pronounced bleeding, which cannot be stopped endoscopically. Postoperative pain in most patients was not pronounced. The duration of the drainage of the pleural cavity averaged  $5.8 \pm 0.4$  days. Postoperative complications were detected in 16.4% of cases, in 29.8% of them repeated surgical interventions were required. Postoperative mortality was 1.1%. **Conclusion.** Our experience with Uniportal VATS anatomical resections demonstrates the safety of this method and oncological adequacy. Benefits include less trauma, a low rate of postoperative complications and faster patient recovery.

**Keywords:** Uniportal VATS, lobectomy, sleeve lobectomy, double-sleeve lobectomy, carinal resections

### Введение

Первые сообщения о видеоторакоскопических анатомических резекциях при раке легкого появились в 1992 г. [1]. Однако отношение к ним остается неоднозначным. Одни отказываются от проведения видеоторакоскопических лобэктомий при раке легкого по причине невозможности выполнить полноценную лимфодиссекцию и ставят под сомнение онкологическую обоснованность этих операций [2, 3]. Другие хирурги считают данный способ хирургического лечения рака легкого слишком сложным и утомительным, требующим привлечения значительных технических ресурсов [4]. Тем не менее видеоторакоскопические резекции при раке легкого неуклонно набирают популярность в мире. Совершенствуются мануальные навыки, разрабатываются инструменты. Появляются новые методики и доступы для малоинвазивных торакальных вмешательств. Помимо видеоторакоскопии (ВТС) и видеоассистированной торакоскопии (ВАТС), с 2010 г. внедрена новая разновидность эндоскопического доступа в хирургическом лечении рака легкого — однопортовая [5]. Преимуществом однопортовой методики перед другими эндоскопическими способами анатомической резекции легкого является минимальная травма грудной стенки во время вмешательства, так как ранорасширители не используются и только один межреберный нерв находится в области доступа. Инструменты и торакоскоп располагаются так, что сохраняется прямой вид на операционное поле и максимально приближает эту методику, по

ощущениям хирурга, к традиционной торакотомии. Это, в свою очередь, способствует более быстрому освоению методики однопортовой видеоторакоскопии (ОВТС) хирургами, имеющими опыт анатомических резекций легкого из открытого доступа.

Однопортовый доступ позволяет выполнить любой объем операции. В торакальном центре ГБУЗ ТО ОКБ № 1 начали использование однопортового доступа при видеоторакоскопической лобэктомии с 2012 г. В октябре 2013 г. в центре впервые в России была выполнена бронхопластическая однопортовая операция, а в декабре того же года и первая ангиобронхопластическая операция [6]. Требуется изучение опыта выполнения подобных вмешательств, чтобы достоверно оценить результаты использования однопортового доступа для хирургического лечения рака легкого.

### Цель работы

Анализ непосредственных результатов хирургического лечения рака легкого при использовании однопортового видеоторакоскопического доступа на базе одного медицинского учреждения.

### Материалы и методы исследования

За период с 2012 по 2017 г. на базе хирургического торакального центра ГБУЗ ТО ОКБ № 1 в г. Тюмени выполнено 286 радикальных анатомических резекций при раке легкого с применением ОВТС. Проведен ретроспективный анализ непосредственных резуль-

татов хирургического лечения. В исследование включались функционально операбельные пациенты с немелкоклеточным раком легкого, которым выполнены ВТС анатомические резекции из однопортового доступа. Все пациенты на дооперационном этапе прошли обследование в соответствии с практическими рекомендациями Российского общества клинической онкологии [7]. Пациентам рутинно выполнялась компьютерная томография (КТ) грудной клетки (аппарат Siemens Definition AS 64) по стандартной программе с толщиной среза 2 мм, в условиях высокого разрешения. Некоторым больным, при подозрении на врастание опухоли в легочную артерию, выполнялась КТ грудной клетки с внутривенным контрастированием. По данным КТ проводилась оценка всех показателей системы TNM. В случаях периферического рака оценивался первичный размер опухоли. Критерием метастатического поражения лимфоузлов средостения был их диаметр более 1 см. С целью дооперационного стадирования заболевания 29 пациентам выполнена ЭБУС ТАБ, в 20 случаях — проведена ПЭТ КТ.

Все хирургические вмешательства производились под комбинированной анестезией с отдельной вентиляцией легких. Во время операции и в послеоперационном периоде с целью обезболивания применялась эпидуральная анестезия. ОВТС выполняется в стандартном боковом положении пациента. Важным моментом является место однопортового доступа. Мы используем разрез длиной 4–5 см между передней и средней подмышечными линиями в пятом межреберье. Для верхней лобэктомии справа и каринальных резекций четвертое межреберье является более удобным. Операции выполнялись с соблюдением онкологических принципов, в частности, отступ от видимого края опухоли не менее 5 мм с обязательным интраоперационным срочным гистологическим исследованием линии резекции. Во всех случаях выполняется систематическая медиастинальная лимфодиссекция. При бронхопластических и ангиобронхопластических лобэктомиях первым этапом выполнялась систематическая медиастинальная лимфодиссекция, что давало адекватную оценку резектабельности процесса и сопровождалось достаточным выделением сосудистых и бронхиальных структур легкого. Бронхиальные и сосудистые анастомозы выполнялись ручным непрерывным обвивным швом с использованием монофиламентных нитей. Следует отметить, что радикальные ОВТС вмешательства при раке легкого — это высокотехнологичные операции, требующие наличия специального инструментария и расходных материалов. В работе использовался стандартный эндоскопический комплекс фирмы KarlStorz (Германия), включающий монитор высокого разрешения, видеосистему с оптикой 30° высокой четкости, осветитель, записыва-

ющее устройство, аппарат моно- и биполярной коагуляции, аспиратор. Для разделения тканей применяли ультразвуковой хирургический комплекс Harmonic фирмы Johnson and Johnson (США), который особенно удобен при лимфодиссекции и прецизионного выделения структур. Одним из важнейших моментов в производстве однопортовых операций является наличие специального конвексного одноштокового инструментария. В нашем исследовании использовался специальный набор для видеоторакоскопических операций фирмы Scanlan (США). Данный инструментарий позволял с достаточной степенью свободы манипулировать в однопортовом доступе и безопасно осуществлять операцию.

В работе учитывали следующие показатели: продолжительность вмешательства, интраоперационную кровопотерю, количество удаленных лимфоузлов и интраоперационные осложнения. В послеоперационном периоде фиксировались хирургические и нехирургические осложнения, длительность дренирования плевральной полости и исход лечения. Оценку болевого синдрома в послеоперационном периоде осуществляли по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ). Пациентам ежедневно однократно предлагали оценить уровень болевых ощущений по шкале от 1 до 10.

Статистический анализ проведен с помощью лицензионного статистического пакета STATISTICA 10 (разработчик — StatSoft.Inc). Систематизация исходной информации и полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах проводился расчет средних арифметических величин ( $M$ ), стандартных ошибок ( $m$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

## Результаты и их обсуждение

Среди пациентов, вошедших в работу, преобладали мужчины (74,5%). Средний возраст прооперированных больных составил  $58,9 \pm 0,9$  года (диапазон 36–74). Наиболее часто при морфологическом исследовании были выявлены аденокарцинома и плоскоклеточный рак легкого (табл. 1).

Большинство больных (78,3%) прооперировано на I–II стадии заболевания (табл. 2). Всем пациентам с III стадией, если поражение лимфоузлов выявлялось до операции, проводилась неоадьювантная полихимиотерапия (2–3 курса). В дальнейшем выполнялось радикальное хирургическое лечение, включая бронхо- и ангиопластические резекции легких. В послеоперационном периоде всем пациентам с III стадией проводилась адьювантная химиолучевая терапия. Операции при IV стадии выполнялись больным

Таблица 1

**Распределение пациентов по морфологической форме опухоли**

Морфологическая форма опухоли	Количество, абс. (%)
Аденокарцинома	126 (44,1)
Плоскоклеточный рак	92 (32,2)
Железисто-плоскоклеточный рак	28 (9,8)
Карциноид	20 (7,0)
Лейомиосаркома	1 (0,3)
Другие	19 (6,6)
Всего	286 (100)

Таблица 2

**Распределение пациентов по распространенности опухоли и стадии (Международная классификация по системе TNM)**

Стадия	Количество, абс. (%)
I стадия (T1-2N0M0)	183 (64,0)
IIA стадия (T2bN0M0, T1-2aN1M0)	26 (9,1)
IIB стадия (T2bN1M0, T3N0M0)	15 (5,2)
IIIA стадия (T1-3N2M0)	43 (15,0)
IIIB стадия (T4N0-2M0)	14 (4,9)
IV стадия (T1-4N1-3M1)	5 (1,7)
Всего	286 (100)

с солитарными метастазами в другое легкое (3 случая), надпочечник и головной мозг в связи с отсутствием морфологической верификации диагноза.

Распределение по виду хирургических вмешательств представлено в табл. 3. Предпочтение отдавалось органосохраняющим операциям. Известно, что выполнение пневмонэктомии у пациентов с раком легкого, в свою очередь, повышает риск послеоперационных осложнений, значительно ухудшает качество жизни и отодвигает сроки начала адьювантного лечения [8]. У 215 пациентов выполнена радикальная операция в объеме расширенной лобэктомии с систематической лимфодиссекцией, у 9,8% оперированных выполнена пульмонэктомия. При местнораспространенных формах опухоли, в зависимости от вовлеченных структур, у 37 больных была выполнена лобэктомия с реконструкцией бронхиального дерева и у 6 пациентов верхняя лобэктомия слева с циркулярной резекцией ствола легочной артерии и главного бронха.

По мере освоения однопортового доступа количество эндоскопических вмешательств увеличивалось из года в год (рис. 1).

Таблица 3

**Распределение по объему хирургических вмешательств**

Хирургическое вмешательство	Количество, абс. (%)
Лобэктомия	215 (75,2)
Пневмонэктомии	28 (9,8)
Бронхопластические операции	37 (12,9)
Ангиобронхопластические операции	6 (2,1)
Всего	286 (100)

К 2016 г. количество операций, выполненных эндоскопически, сравнялось с открытыми вмешательствами, а 2017 г. доля ОВТС составила 51,4%.

Интраоперационные данные при эндоскопических резекциях при раке легкого представлены в табл. 4.

Продолжительность эндоскопических операций больше открытых. Это связано с более тщательной и прецизионной диссекцией и гемостазом во время эндоскопических вмешательств, требуемых для того, чтобы подтекание крови не мешало визуализации в области операционного действия. В нашем исследовании среднее время выполнения лобэктомии с лимфодиссекцией составило  $194,5 \pm 7,5$  мин, а при более сложных вмешательствах —  $225,2 \pm 10,6$  мин. С накоплением опыта и увеличением количества эндоскопических вмешательств повышался навык хирургов и совершенствовалась техника операций, что, в свою очередь, привело к снижению средней продолжительности вмешательств (рис. 2). Мы оценили кривую обучения за 5 лет — с 2012 по 2016 г. Выявлено, что после достижения опыта в 30–40 эндоскопических вмешательствах среднее время выполнения операции сократилось вдвое с  $263,5 \pm 10,5$  до  $129,3 \pm 7,8$  мин.

Интраоперационная кровопотеря при ОВТС в среднем составила  $129,5 \pm 14,1$  мл при лобэктомиях и  $192,1 \pm 30,2$  мл при более сложных оперативных вмешательствах (см. табл. 4). Небольшой объем кровопотери во время эндоскопических операций объясняется меньшей травмой грудной стенки, прецизионными действиями хирурга во время операции в условиях высокого разрешения оптической системы и использованием современных энергетических хирургических систем для рассечения тканей [5]. В исследованиях, сравнивающих ВТС лобэктомии при раке с открытыми операциями, отмечается, что миниинвазивные доступы статистически значимо сокращают кровопотерю по сравнению с торакотомией [9].

Для изучения онкологической адекватности ОВТС анатомических резекций легкого определяли количество удаляемых лимфоузлов при систематической

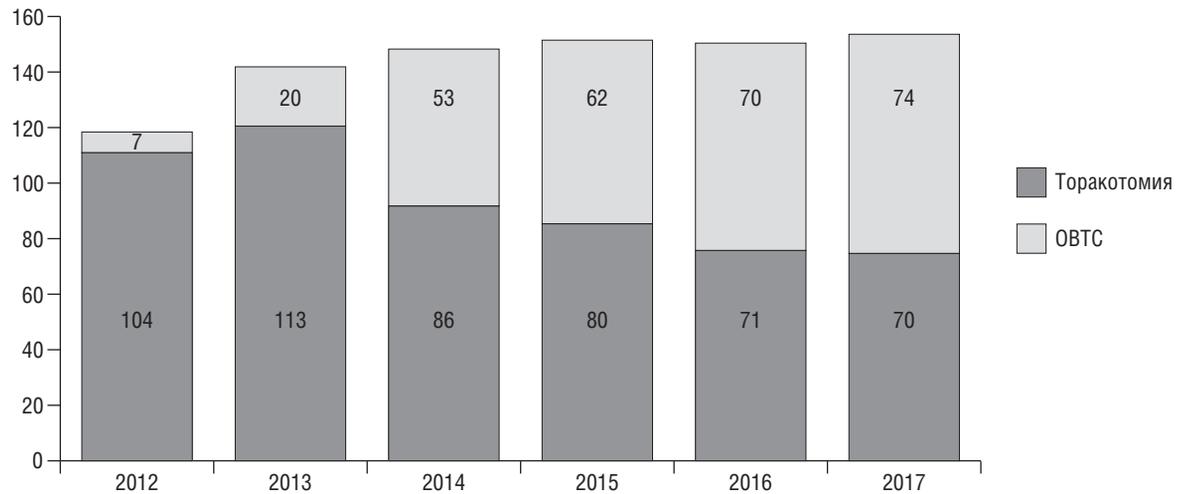


Рис. 1. Динамика соотношения однопортовых эндоскопических вмешательств и открытых лобэктомий при раке легкого по годам

Таблица 4

#### Характеристика интраоперационных данных в группах оперированных пациентов (M±m)

Интраоперационные данные	Лобэктомии, (n=215)	Пневмонэктомии и комбинированные вмешательства (n=71)
Время операции, мин	194,5±7,5	225,2±10,6
Размер опухоли, см	3,0±0,5	3,9±0,2
Интраоперационная кровопотеря, мл	129,5±14,1	192,1±30,2
Количество удаленных лимфоузлов, абс.	12,6±0,9	12,9±0,6

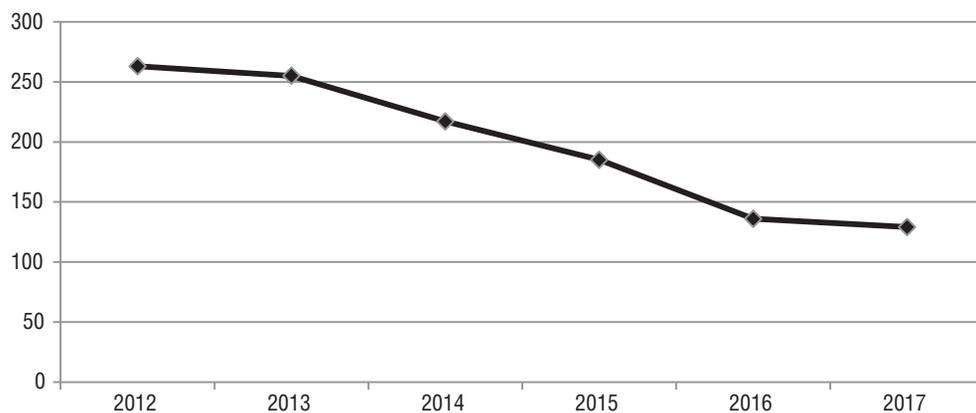


Рис. 2. Динамика средней продолжительности однопортовых эндоскопических вмешательств при раке легкого по годам

медиастинальной лимфодиссекции и оценивали линию резекции при срочных и плановых гистологических исследованиях. Систематическая медиастинальная лимфодиссекция носит не только диагностический, но и лечебный характер при раке легкого и является неотъемлемой частью вмешательства. При этом необходимость ее выполнения даже при I стадии показана в мировой литературе неоднократно. Так, по сообщениям G.A. Silvestri и соавт. и J. D' Cunha и соавт.

метастазы в неизмененных на дооперационной КТ лимфоузлах средостения обнаруживаются в 10–28% случаев [10, 11]. Несмотря на многие преимущества эндоскопических вмешательств перед открытыми, эффективность эндоскопического доступа для медиастинальной лимфодиссекции до сих пор подвергается сомнению [12]. Среднее количество удаленных лимфоузлов при лобэктомиях в нашем исследовании составило  $12,6 \pm 0,9$  (от 6 до 17) (см. табл. 4). Использование

эндоскопических инструментов и камеры высокого разрешения делает этот процесс более простым по сравнению с лимфодиссекцией при торакотомии и позволяет удалить все группы лимфоузлов, соблюдая принцип онкологической адекватности вмешательства [6]. Кроме того, при срочном и плановом гистологических исследованиях мы не зафиксировали случаев опухолевого роста по линиям резекции. Таким образом, ОВТС создает отличные возможности для выполнения онкологически адекватного объема резекции.

В нашем исследовании в 8,7% случаев произошла конверсия доступа. Наиболее частой причиной перехода на открытый доступ были интраоперационные кровотечения, с которыми нельзя было справиться эндоскопически (табл. 5). Нужно отметить, что увеличение количества кровотечений отмечалось не на этапе освоения методики, а по мере расширения показаний к применению однопортового доступа и включения пациентов с местнораспространенными формами рака легкого, в том числе после неоадьювантного лечения.

Послеоперационный период в исследуемой группе в целом характеризовался относительно легким течением, что соответствует данным литературы [13]. Многие исследователи отмечают менее выраженный болевой синдром у пациентов после малоинвазивных доступов, чем после торакотомии [14]. В нашей работе у пациентов болевой синдром по ВАШ в среднем составил на 1-е сутки —  $4,35 \pm 0,18$  балла, на 3-и сутки —  $2,87 \pm 0,19$ , на 5-е сутки —  $1,34 \pm 0,15$ , а с 7-х суток пациенты практически не ощущали боли ( $0,26 \pm 0,05$ ).

Одним из важных критериев, определяющих продолжительность послеоперационного периода, является длительность дренирования плевральной полости и дебит отделяемого по дренажам [15]. Длительность дренирования у больных, оперированных ОВТС, оказалась в среднем  $5,84 \pm 0,44$  сут. Динамика экссудации по плевральным дренажам в послеоперационном периоде представлена в табл. 6. Дебит отделяемого в среднем был менее 300 мл в первые сутки, только у 33,5% пациентов отделяемое сохранялось более 7 сут.

Таблица 5

#### Причины конверсии

Причины конверсии	Количество, абс. (%)
Кровотечения	15 (5,2)
Анатомические особенности	5 (1,7)
Спаечный процесс	4 (1,4)
Поломка сшивающего аппарата	1 (0,3)
Всего	25 (8,7)

#### Средний дебит отделяемого по дренажам в динамике послеоперационного периода, мл

Сроки послеоперационного периода	Средний дебит отделяемого, $M \pm m$ (n)
1-е сутки	$272,80 \pm 10,34$ (286)
2-е сутки	$231,20 \pm 8,91$ (280)
3-и сутки	$172,55 \pm 10,33$ (265)
5-е сутки	$90,24 \pm 10,85$ (160)
7-е сутки	$55,40 \pm 9,55$ (102)
10-е сутки	$10,51 \pm 4,25$ (24)

Существующие клинические исследования показывают, что эндоскопическая лобэктомия связана с более низкой частотой развития послеоперационных осложнений [16]. В нашей работе послеоперационные осложнения диагностированы у 47 пациентов (табл. 7). В 14 (29,8%) случаях потребовались повторные вмешательства. У 12 пациентов выполнена реОВТС, у 2 — торакотомия. Наиболее частым осложнением было сохраняющееся более 7 дней воздухоистечение. Из 24 пациентов с продленным сбросом воздуха хирургическое вмешательство потребовалось 6 пациентам. Показаниями к повторному вмешательству было воздухоистечение более 14 сут без тенденции к уменьшению. В 5 случаях выполнены реОВТС, ушивание паренхимы легкого, плеврэктомии.

В двух случаях в послеоперационном периоде констатирована несостоятельность культи бронха. В первом случае после нижней лобэктомии справа несостоятельность была купирована консервативно: выполнена клапанная бронхоблокация (клапан «Medlung», ООО «Медланг», Барнаул) и дополнительное дренирование плевральной полости. В другом случае после верхней лобэктомии справа несостоятельность развилась на 19-е сутки на фоне продленного сброса воздуха, эмпиемы и потребовала хирургического лечения. Выполнены торакотомия, заключительная пневмонэктомия. Дальнейший послеоперационный период гладкий, дренажи были удалены, пациент выписан на 37-е сутки.

В литературе имеется не так много сообщений о послеоперационных внутриплевральных кровотечениях. Авторы отмечают, что у пациентов, оперированных эндоскопически, это осложнение возникает реже, чем при открытых операциях. Так, J.H. Jeon и соавт. показали меньшее количество развития гемоторакса в послеоперационном периоде в эндоскопической группе, хотя разница была недостоверна [17]. В нашем исследовании в 6 случаях повторные вмешательства выполнены по поводу послеоперационного

Таблица 7

**Послеоперационные осложнения**

Послеоперационные осложнения	Количество, абс. (%)
Продленный сброс воздуха по дренажам (более 7 сут)	24 (8,4)
Пневмония	6 (2,1)
Послеоперационное внутриплевральное кровотечение	5 (1,7)
Эмпиема	3 (1,0)
Нагноение послеоперационной раны	3 (1,0)
Хилоторакс	3 (1,0)
Несостоятельность культи бронха	2 (0,7)
Тромбоэмболия легочной артерии	2 (0,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (0,3)
Всего	47* (16,4)

\* У некоторых пациентов осложнения сочетались.

внутриплеврального кровотечения; 4 пациентам была выполнена реОВТС, санация плевральной полости, гемостаз. Во всех случаях явный источник кровотечения не был установлен. У двух пациентов потребовалась экстренная операция в первые сутки на фоне продолжающегося внутриплеврального кровотечения. В одном случае после верхней лобэктомии слева выполнены реОВТС и клипирование бронхиальной артерии. Кровопотеря составила 1200 мл. Во втором случае после верхней лобэктомии справа выполнена экстренная торакотомия, выявлено смещение клипсы с культи артерии второго сегмента. Кровотечение остановлено наложением сосудистого шва. Кровопотеря составила 2000 мл.

Послеоперационный хилоторакс возник у 3 (1%) пациентов. В двух случаях хилоторакс был купирован

на фоне консервативного лечения. В третьем случае дебит лимфы по дренажу составлял более 1000 мл в сутки, что потребовало повторного вмешательства. Выполнены реОВТС, клипирование грудного лимфатического протока в наддиафрагмальной части, в дальнейшем послеоперационный период протекал гладко. По данным литературы хилоторакс встречается при систематической лимфодиссекции в 1,5–7,9% наблюдений, и в 30% случаев требуется повторное вмешательство [18, 19]. В некоторых исследованиях отмечают сокращение частоты хилоторакса при использовании эндоскопических методов хирургического лечения рака легкого [20].

Причиной смерти у 3 пациентов после операции стало развитие системных осложнений. В 2 случаях на первые сутки развилась тромбоэмболия легочной артерии, а у одного больного диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения ишемического характера, несмотря на профилактику тромбоэмболических осложнений у всех пациентов. Ранняя послеоперационная летальность составила 1,05%, что соответствует результатам других авторов [21].

**Заключение**

Преимуществами ОВТС анатомических резекций легкого при раке являются быстрое восстановление пациента после операции, возможность выполнить полный объем вмешательства, включая адекватную лимфодиссекцию, сопоставимое количество послеоперационных осложнений и летальности с открытыми методиками, а также довольно короткий период освоения для торакальных хирургов, владеющих традиционными доступами.

Таким образом, наш опыт применения ОВТС вмешательств при выполнении анатомических резекций при раке легкого свидетельствует о безопасности этого метода и его онкологической адекватности.

**Список литературы**

- Lewis R., Caccavale R., Sisler G., Mackenzie J. One hundred consecutive patients undergoing video-assisted thoracic operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54 (3): 421–426. doi: 10.1016/0003-4975(92)90431-3.
- Demmy T.L., Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85 (2): 719–728. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2007.09.056.
- Shigemura N., Akashi A., Funaki S. et al. Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: a multi-institutional study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; (132): 507–512. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.03.058.
- Piwkowsky C., Gabryel P., Gałęcki et al. High costs as a slow down factor of thoracoscopic lobectomy development in Poland — an institutional experience. *Wideochir. Inne Tech. Malo Inwazyjne* 2013; 8 (4): 334–341. doi: 10.5114/wiitm.2011.35633.
- Gonzalez D., Paradelo M., Garcia J. et al. Single-port video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 12 (3): 514–515. doi: 10.1510/icvts.2010.256222.
- Huang J., Li J., Qiu Y., Xu X., Sekhniaidze D. et al. Thoracoscopic double sleeve lobectomy in 13 patients: a series report from multi-centers. *Journal of Thoracic Disease* 2014; 7 (5): 834–842. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.55
- Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2017; (7): 28–42. doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-28-42. [Gorbunova V.A., Artamonova E.V., Breder V.V., Laktionov K.K., Moiseenko F.V., Reutova E.V. Practical recommendations for drug treatment of

- non-small cell lung cancer. Malignant tumors: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2. 2017; (7): 28–42 (In Russ.).
8. *Detterbeck F.* What to do with «Surprise» N2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3 (3): 289–302. doi: 10.1097/jto.0b013e3181630ebd.
  9. *Sihoe A.* Are There Contraindications for Uniportal Video-Assisted Thoracic Surgery? *Thorac. Surg. Clin.* 2017; 27 (4): 373–380. doi: 10.1016/j.thorsurg.2017.06.005.
  10. *Silvestri G., Gould M., Margolis M. et al.* Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> ed.). *Chest* 2007; 132 (3): 178–201. doi: 10.1378/chest.07-1360.
  11. *D'Cunha J., Herndon J.E., Herzan D.L. et al.* Poor correspondence between clinical and pathologic staging in stage 1 non-small cell lung cancer: results from CALGB 9761, a prospective trial. *Lung. Cancer.* 2005; 48 (2): 241–246. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.11.006.
  12. *Zhang W., Wei Y., Jiang H. et al.* Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy Lymph Node Dissection in Clinical Stage I Lung Cancer: A Meta-Analysis and System Review. *Ann. Thorac. Surg.* 2016; 101 (6): 2417–2424. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.11.055.
  13. *Cai Y., Fu X., Xu Q. et al.* Thoracoscopic Lobectomy versus Open Lobectomy in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; (12): e82366. doi: 10.1371/journal.pone.0082366
  14. *Wang L., Liu D., Lu J. et al.* The feasibility and advantage of uniportal video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in pulmonary lobectomy. *BMC Cancer* 2017; (17): 75. doi: 10.1186/s12885-017-3069-z
  15. *Wang B., Lv F., Zhao L. et al.* Video-assisted Thoracoscope versus Video-assisted Mini-thoracotomy for Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis. *Zhongguo. Fei. Ai. Za. Zhi.* 2017; 20 (5): 303–311. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.05.02
  16. *Zhang R., Ferguson M.* Video-Assisted versus Open Lobectomy in Patients with Compromised Lung Function: A Literature Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0124512. doi: 10.1371/journal.pone.0124512 (2015).
  17. *Jeon J.H., Kang C.H., Kim H.S. et al.* Video-assisted thoracoscopic lobectomy in non-small-cell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with lower pulmonary complications than open lobectomy: a propensity score-matched analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 45 (4): 640–645. doi: 10.1093/ejcts/ezt460.
  18. *Akin H., Olcmen A., Isgorucu O. et al.* Approach to Patients with Chylothorax Complicating Pulmonary Resection. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; (60): 135–139. doi: 10.1055/s-0030-1270990.
  19. *Platis I., Nwogu C.* Chylothorax. *Thorac. Surg. Clin.* 2006; (16): 209–214. doi: 10.1016/j.thorsurg.2006.05.011.
  20. *Fan X., Liu Y., Tian H.* Video-assisted Thoracoscopic Surgery for Treatment of Early-stage Non-small Cell Lung Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013; 14 (5): 2871–2877. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.5.2871.
  21. *Choi M.S., Park J.S., Kim H.K. et al.* Analysis of 1,067 cases of video-assisted thoracic surgery lobectomy. *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; (44): 169–177. doi: 10.5090/kjtcs.2011.44.2.169.

Поступила в редакцию 31.01.2019 г.

### Сведения об авторах:

*Шнейдер Владимир Эдуардович* — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедры хирургических болезней лечебного факультета Тюменского государственного медицинского университета; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; торакальный хирург торакального хирургического отделения № 2 Тюменской областной клинической больницы № 1; 625032, Тюмень, ул. Ю. Семовских, д. 10; e-mail: w\_schneider@mail.ru; ORCID 0000-0003-2453-2506;

*Сехниаидзе Дмитрий Даниэлович* — руководитель Центра торакальной хирургии Тюменской областной клинической больницы № 1; 625032, Тюмень, ул. Ю. Семовских, д. 10; аспирант кафедры хирургических болезней лечебного факультета Тюменского государственного медицинского университета; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: skirrr@mail.ru; ORCID 0000-0001-8859-8809;

*Обухова Татьяна Львовна* — торакальный хирург торакального хирургического отделения № 1 Тюменской областной клинической больницы № 1; 625032, Тюмень, ул. Ю. Семовских, д. 10; e-mail: tlobukhova@gmail.com; ORCID 0000-0003-1031-2959;

*Агасиев Малик Вагифович* — хирург торакального хирургического отделения № 1 Тюменской областной клинической больницы № 1; 625032, Тюмень, ул. Ю. Семовских, д. 10; e-mail: malik8@mail.ru; ORCID 0000-0002-6426-756X;

*Лагутов Алексей Николаевич* — торакальный хирург торакального хирургического отделения № 1 Тюменской областной клинической больницы № 1; 625032, Тюмень, ул. Ю. Семовских, д. 10; e-mail: fk1972@yandex.ru; ORCID 0000-0003-1832-3169;

*Петров Виктор Геннадьевич* — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней ИМПР Тюменского государственного медицинского университета; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: v\_doc@mail.ru, ORCID 0000-0001-7484-1652;

*Самойлов Александр Васильевич* — торакальный хирург торакального хирургического отделения № 1 Тюменской областной клинической больницы № 1; 625032, Тюмень, ул. Ю. Семовских, д. 10; e-mail: aleks.sam2010@yandex.ru, ORCID 0000-0003-4824-5683;

*Ганжара Иван Сергеевич* — хирург торакального хирургического отделения № 1 Тюменской областной клинической больницы № 1; 625032, Тюмень, ул. Ю. Семовских, д. 10; e-mail: surgeonordoc@rambler.ru, ORCID 0000-0003-1103-4700.

УДК 616-003.9;616.25-002.3-036.12-08;599.323.4

# Гидроксипатитколлагеновый композит в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей

И.З. Гатиатуллин, О.Б. Дронова, Н.Н. Шевлюк, А.А. Третьяков,  
С.В. Петров, С.Б. Фадеев

Оренбургский государственный медицинский университет

## Hydroxyapatite collagen the composite in the treatment of purulent wounds of soft tissues

I. Gatiatullin, O. Dronova, N. Shevlyuk, A. Tretyakov, S. Petrov, S. Fadeev

Orenburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2019 г.

### Резюме

Цель исследования: сравнительный анализ репаративных гистогенезов при различных способах лечения обширных гнойных ран мягких тканей (с использованием гидроксипатитколлагенового композита в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей и применением аутодермопластики). **Материалы и методы исследования.** На 75 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 180–200 г создавали модель кожно-мышечной гнойной раны площадью 20×20 мм путем иссечения кожи по трафарету в межлопаточной области. Рану инфицировали *Staphylococcus aureus* в концентрации 10<sup>7</sup> колониеобразующих единиц на 1 мл (КОЕ/мл). После создания модели экспериментальные животные были разделены на три группы: в 1-й группе крысы лечение не получали, животным 2-й и 3-й групп проводили лечение с использованием марлевых повязок с водорастворимой мазью «Офломелид» вплоть до 10-х суток эксперимента. После элиминации инфекции и очищения раны от некротизированных тканей и налета фибрина животным 2-й группы для закрытия повреждения кожи выполняли аутодермопластику, у животных 3-й группы применяли комплексное лечение с использованием композитного материала. Экспериментальный материал исследовали с использованием обзорных гистологических, иммуногистохимических, бактериологических и морфометрических методов.

**Результаты исследования.** Выявлено, что степень выраженности воспаления среди экспериментальных животных была выше у животных 2-й группы. В сроки от 7 до 30 сут в раневом ложе среди лейкоцитов преобладали лимфоциты, кроме них определялись макрофаги, нейтрофилы, плазмоциты. Отмечено отторжение лоскута на 4-й неделе у половины животных 2-й группы. Анализ гистологических препаратов 3-й группы показал, что уже на 14-е сутки в пространстве, заполненном композитным материалом, отмечались ангиогенез, активная миграция клеточных элементов крови и соединительной ткани. На фоне формирования новой соединительной ткани с 14-х суток отмечается биодеградация композитного материала «ЛитАр». **Заключение.** При выполнении аутодермопластики в одной трети случаев на фоне выраженной лейкоцитарной инфильтрации произошло отторжение лоскута. Лучшие результаты лечения были у животных 3-й группы. Использование композитного биодеградируемого материала «ЛитАр» в комплексной терапии обширной гнойной раны стимулировало ангиогенез, пролиферацию и цитодифференцировку клеточных элементов соединительной ткани и эпителия кожи, обеспечивало органотипическую регенерацию раны.

**Ключевые слова:** труднозаживающая гнойная рана, регенерация, эпителий, соединительная ткань, гидроксипатитколлагеновый композит

## Summary

The aim of the study: comparative analysis of reparative histogenesis of the different methods of treatment of extensive purulent wounds of soft tissues (using hydroxyapatite collagen composite in complex treatment of purulent wounds of soft tissues and application of the autodermoplasty). **Materials and methods.** On 75 Mature male rats of the Wistar line weighing 180-200 gr. we created a model of a skin-muscle purulent wound with an area of 20×20 mm by cutting the skin on a stencil in the interscapular area. The wound was infected with *Staphylococcus aureus* at a concentration of 10<sup>7</sup> colony forming units per 1 ml (CFU/ml). After creating a model of skin-muscle purulent wound experimental animals were divided into three groups: the first group animals treatment is not received 2–3 the animal groups were treated with the use of gauze bandages with water-soluble ointment «Oflomelid» up to 10 days of the experiment. After the elimination of infection and wound cleansing of necrotic tissue and plaque fibrin animals of the second group to close damage to the skin autodermoplasty was performed, for the treatment of animals of the third group used a complex treatment with the use of the composite material. The experimental material was studied using review histological, immunohistochemical, bacteriological and morphometric methods. **Results.**

It was found that the degree of inflammation severity among experimental animals of the 2nd and 3rd groups was higher in animals of the 2 group. In terms of 7 to 30 days in the wound bed of leukocytes dominated lymphocytes, except they were determined macrophages, neutrophils, plasmocytes. The flap was rejected for the fourth week in half of the experimental animals of the second group. The analysis of histological preparations of the third group showed that angiogenesis, active migration of cellular elements of blood and connective tissue was observed on the 14th day in the space filled with composite material. On the background of the formation of a new connective tissue from 14 days marked biodegradation of composite material «Litar». **Conclusion.** When you run the autodermoplasty in one third of cases on the background of a pronounced leukocyte infiltration occurred tearing away the flap. The best results of treatment were in animals of the third group. The use of composite biodegradable material «Litar» in the complex therapy of extensive purulent wound stimulated angiogenesis, proliferation and cytodifferentiation of cellular elements of connective tissue and skin epithelium, provided organotypic wound regeneration.

**Keywords:** hard-healing purulent wound, regeneration, epithelium, connective tissue, hydroxyapatite collagen the composite

## Введение

Лечение гнойно-воспалительных процессов мягких тканей является одной из важнейших проблем хирургии [1]. Постоянное внимание к этой проблеме объясняется увеличением количества случаев гнойных заболеваний, возрастанием тяжести течения, хронизацией процессов воспаления, быстрым ростом антибиотикоустойчивости микроорганизмов [2, 3].

Гнойные раны — наиболее частая причина обращения пациентов за хирургической помощью: эта патология составляет 25% всех госпитализаций в Великобритании [4]. В США они являются причиной 330 тыс. госпитализаций в год [5]. В структуре обращаемости к хирургу в России частота гнойных ран достигает 45–55% [6].

Несмотря на то, что еще во время Великой Отечественной войны были разработаны результативные способы лечения гнойных ран [7], в настоящее время лечение гнойных труднозаживающих ран остается одной из основных проблем в хирургии.

В современной хирургии существует множество способов местного лечения инфицированных длительно незаживающих ран, начиная с фармакологических препаратов (в основном в виде мазей и гелей) и

заканчивая воздействием на раны различными видами энергий (гелий-неоновый и углекислотный лазеры, магнитолазерная установка, ультразвуковое излучение, электро- и криокоагуляция) [8–10]. Несмотря на изобилие способов лечения, проблема лечения гнойных длительно незаживающих ран до сих пор остается актуальной, поскольку большинство имеющихся методов лечения не всегда обеспечивают желаемый результат. В связи с этим всегда актуален поиск новых способов и средств местного лечения, обеспечивающих антимикробный, противовоспалительный и репаративный эффекты. Одним из возможных путей решения этой проблемы является использование для местного лечения инфицированных ран гидроксиапатитколлагенового композита «ЛитАр». Композит имеет пористую структуру, что способствует интенсивному ангиогенезу, в короткое время подвергается биодegradации, а его солевой компонент препятствует поддержанию воспаления в ране [11–13].

## Цель и задачи исследования

Цель исследования: сравнительный анализ репаративных гистогенезов при различных способах лечения обширных гнойных ран мягких тканей (с использованием гидроксиапатитколлагенового композита в

комплексном лечении гнойных ран мягких тканей и применением аутодермопластики).

Для реализации цели были поставлены следующие задачи:

- 1) оценка эффективности лечения обширной кожно-мышечной гнойной раны у двух групп экспериментальных животных в сравнении с контролем;
- 2) анализ гистогенетических процессов при регенерации кожи на этапах лечения обширной гнойной раны;
- 3) анализ динамики изменения клеточного состава соединительной ткани при лечении раны;
- 4) анализ микробной обсемененности кожно-мышечной раны на этапах ее лечения.

### Материалы и методы исследования

На 75 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 180–200 г создавали модель кожно-мышечной гнойной раны [14–16]. Для этого иссекали кожу и подкожно-жировую клетчатку по трафарету в межлопаточной области прямоугольной формы с размерами сторон 20×20 мм (площадь раны составляла 2,5–3% всего кожного покрова крысы). Края раны и подлежащие мышцы раздавливались зажимами, рана инфицировалась микробной взвесью *Staphylococcus aureus* в концентрации  $10^7$  (КОЕ/мл), края раны фиксировались на дюралюминиевой рамке. Сверху рамки рана герметично закрывалась целлофановой пленкой и скотчем для создания парникового эффекта по методу М.П. Толстых [15]. Для инфицирования раны использовали штамм *Staphylococcus aureus* № 251LEM (из коллекции Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург), обладающий гемолитической, плазмокоагуляционной, фибринолитической и лецитовелитазной активностью, резистентный к пенициллину (минимальная подавляющая концентрация, МПК, 1,5 мг/л), чувствительный к оксациллину (МПК 1,0 мг/мл), клиндамицину (МПК 0,5 мг/л), офлоксацину (МПК 1,0 мг/л), левофлоксацину (МПК 1,0 мг/л), доксициклину (МПК 2,0 мг/л), кларитромицину (МПК 2,0 мг/л), фузидину (МПК 1 мг/мл), ванкомицину (МПК 1,0 мг/мл), гентамицину (МПК 4,0 мг/л), рифампицину (МПК 1,0 мг/л). Способность штамма формировать биопленку составляет  $1,56 \pm 0,02$  условных единиц. Инфицирование производили путем нанесения на раневую поверхность 0,1 мл взвеси (на 0,9% растворе натрия хлорида) суточной агаровой культуры стафилококка в концентрации  $10^7$  (КОЕ/мл).

Экспериментальные животные были разделены на три группы (по 25 животных в каждой). Все операции выполнялись под эфирным наркозом, из опыта животные выводились передозировкой наркотных

средств на 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки (по 5 крыс на каждом сроке).

Животные 1-й группы служили контролем, медикаментозного лечения не получали. Животным 2-й и 3-й групп местное лечение гнойных ран начинали на 3-и сутки от момента нанесения раны и развития гнойного процесса. После произведенной хирургической обработки раны (удаления гноя, налетов фибрина и некротических тканей) с 3-х по 10-е сутки использовали марлевые повязки с водорастворимой мазью «Офломелид». Животным 2-й группы на 10-е сутки выполнялась аутодермопластика и накладывались фиксирующие повязки, смена которых выполнялась через 5 сут, затем каждые два дня. В первые 3 сут после аутодермопластики выполнялось парентеральное введение антибиотика (0,2% офлоксацин в дозе 1,5 мл).

У животных 3-й группы после элиминации инфекции с раневой поверхности и очищения раны от некрозов на 10-е сутки производилась имплантация в раневую дефект биоразлагаемого гидроксиапатитколлагенового композита «ЛитАр» производства фирмы «Сердолит» (Самара, Россия), представляющего собой смесь гидроксиапатита и ксеноколлагена с высоким уровнем взаимной структурной интеграции. Данный композит является цитоактивным наноразмерным материалом, предназначенным для восполнения дефектов тканей. Средние размеры кристаллов апатита в материале «ЛитАр» — 43–45 нм. Перед имплантацией композит фрагментировали на мелкие кусочки размером не более 10×10 мм, после помещали в стерильную чашку Петри, насыщали композит стерильным изотоническим раствором натрия хлорида (физиологическим раствором). Рана закрывалась двойной повязкой на полимерной основе, смена повязки производилась раз в 5–7 дней.

Посевы для бактериологических исследований осуществляли после снятия защитного покрытия раны при соблюдении всех условий асептики. Стерильным шприцем производили взятие экссудата путем аспирации, 0,1 мл экссудата наносили для посева на поверхность кровяного агара. Для количественного определения обсемененности патологического материала использовали модификацию метода Gould [17, 18]. Из каждого образца отбирали не менее 10 изолятов для проведения дальнейших исследований. Изолированные штаммы микроорганизмов после идентификации считали идентичными используемому для инфицирования при полном совпадении по комплексу морфологических, культуральных и биохимических свойств.

Бактериологические исследования проводились на базе лаборатории экологии микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО

РАН (заведующий лабораторией — д. м. н. С.Б. Фадеев, в. р. и. о. директора института — к. м. н., доцент А.О. Плотников).

Для проведения гистологического исследования во время выведения животных из эксперимента иссекался участок раны вместе с окружающими тканями. Полученный материал для светооптических исследований фиксировался в охлажденном 10% растворе нейтрального формалина, спирт-формуле и смеси Буэна. Дегидратация объектов производилась в этаноле возрастающей крепости. Парафиновые среды толщиной 5–7 мкм после депарафинирования окрашивались гематоксилином Майера и эозином и по Ван-Гизону. Иммуногистохимическими методами в срезах ткани определяли экспрессию белка Ki67 (маркера пролиферативной активности) и проапоптотического белка каспаза-3. Иммуногистохимические исследования проводили с использованием наборов реактивов фирмы DakoCytomation (США). На 1000 клеток в случайно выбранных полях зрения подсчитывали количество клеток, дающих соответствующую положительную иммуногистохимическую реакцию. Результаты подсчета выражали в процентах. На срезах проводили подсчет митотической активности клеток эпителия и соединительной ткани, которые выражали в промилле.

Содержание и выведение животных из эксперимента соответствовало требованиям Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18 марта 1986 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (2000), а также требованиям приказа Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лаборатор-

ной практики». Проведение исследований было разрешено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ России от 19.10.2016 г.

## Результаты и их обсуждение

Анализ гистологических срезов показал, что инфицирование микробной взвесью *Staphylococcus aureus* в концентрации  $10^7$  вызывает гнойно-воспалительный процесс в коже и прилежащих мышцах у всех экспериментальных животных, в первые 3 сут формируется гнойная рана с сильным воспалительным процессом. Во всех группах животных отмечались отек, гиперемия, лейкоцитарная инфильтрация прилежащих участков раны, налет фибрина и гноя. Клеточные элементы, наблюдаемые здесь, представлены в эти сроки гранулоцитами (в основном нейтрофилами и эозинофилами), макрофагами, лимфоцитами (табл. 1–3).

В 1-й группе животных, которым лечение не проводилось, полная эпителизация кожного дефекта к 28-м суткам эксперимента так и не произошла, на месте раны выявляются очаги формирования грубоволокнистой соединительной ткани. В раневом ложе по результатам посева сохранялся выраженный воспалительный процесс вплоть до 21-х суток. Состав клеточных элементов формирующейся соединительной ткани показан в табл. 1. Среди животных 1-й группы наблюдалась гибель 6 особей из 25 грызунов (причиной смерти являлись токсемические и септические осложнения).

У животных 2-й группы (которым выполняли на 10-е сутки эксперимента аутодермопластику) на 14–21-е сутки эксперимента в пересаженном кожном лоскуте и прилежащих тканях наблюдалась умеренная диффузная лейкоцитарная инфильтрация на фоне

Таблица 1

### Динамика изменения клеточных элементов соединительной ткани кожи в области раны у животных контрольной группы

Клеточный элемент	Содержание клеточных элементов на условной единице площади гистологического среза в области раневой поверхности (4900 мкм <sup>2</sup> ) в зависимости от сроков эксперимента		
	7-е сутки	21-е сутки	30-е сутки
Лимфоциты	38,1±2,4	18,9±2,0*	15,0±2,1
Макрофаги	13,2±1,5	12,0±1,0	9,5±1,2*
Нейтрофилы	17,1±2,3	5,2±0,3*	4,1±0,6*
Малодифференцированные фибробласты	10,4±1,6	11,2±1,3	6,0±0,4*
Дифференцированные фибробласты	12,3±1,3	13,0±1,5	13,1±0,9
Фиброциты	2,5±0,3	8,0±0,7*	16,2±0,8*
Эндотелиоциты	10,1±0,8	11,3±1,0	12,5±2,0

\* Различия с предыдущим сроком значимы при  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Динамика изменения клеточных элементов соединительной ткани кожи в области раны у экспериментальных животных при выполнении аутодермопластики для закрытия раневого ложа**

Клеточный элемент	Содержание клеточных элементов на условной единице площади гистологического среза раневой поверхности (4900 мкм <sup>2</sup> ) в зависимости от сроков эксперимента		
	7-е сутки	21-е сутки	30-е сутки
Лимфоциты	28,6±2,5	15,1±1,0*	12,2±0,9*
Макрофаги	13,8±1,4	10,5±1,2*	6,8±1,2*
Нейтрофилы	15,3±2,3	6,1±0,2*	3,0±1,5*
Малодифференцированные фибробласты	12,1±3,0	9,8±1,5	6,1±0,4*
Дифференцированные фибробласты	16,5±1,7	16,0±1,8	16,0±1,2
Фиброциты	2,5±0,4	7,8±1,0*	12,0±1,0*
Эндотелиоциты	10,8±0,7	12,4±1,5	13,0±1,2

\* Различия с предыдущим сроком значимы при  $p < 0,05$ .

Таблица 3

**Динамика изменения состава клеточных элементов соединительной ткани кожи при использовании в комплексном лечении композитного материала «ЛитАр» в комплексном лечении раны**

Клеточный элемент	Содержание клеточных элементов на условной единице площади среза раневой поверхности (4900 мкм <sup>2</sup> ) в зависимости от сроков эксперимента		
	7-е сутки	21-е сутки	30-е сутки
Лимфоциты	30,2±2,3	10,6±1,7*	6,2±1,0*
Макрофаги	11,7±1,6	7,1±0,9*	5,3±0,5*
Нейтрофилы	12,0±1,4	1,0±0,4*	1,0±0,4
Малодифференцированные фибробласты	17,2±3,1	12,5±3,3	7,6±1,5*
Дифференцированные фибробласты	16,5±2,0	23,4±2,6*	17,2±1,6*
Фиброциты	3,1±0,4	12,3±1,0*	12,8±2,0
Эндотелиоциты	15,2±0,9	16,2±1,5	20,6±2,5*

\* Различия с предыдущим сроком значимы при  $p < 0,05$ .

отека и очаговых некротических изменений. Анализ клеточного состава раневого ложа животных 2-й группы (табл. 2) показывает, что среди лейкоцитов преобладали лимфоциты; кроме них определялись единичные нейтрофилы и макрофаги. На 21–28-е сутки у половины животных (у 13 из 25) отмечено приживление кожного трансплантата. У животных, у которых произошло отторжение трансплантата (у 12 из 25), формируется соединительнотканый рубец, образованный грубоволокнистой соединительной тканью. Причиной отторжения лоскута в большинстве случаев являлось присоединение вторичной инфекции, которое сопровождалось отеком, воспалением и интоксикацией. Среди животных 2-й группы наблюдалась гибель 3 особей из 25 (причиной смерти являлись токсические и септические осложнения).

В 3-й группе эксперимента, в которой использовали композитный материал «ЛитАр» для закрытия раневого ложа, выявлено, что к концу 14-х суток композитный материал заполнил всю раневую поверхность. Среди животных 3-й группы не наблюдалось гибели. У животных 3-й группы степень выраженности воспаления была ниже, чем у животных 2-й группы; начиная с 14-х суток эксперимента лейкоцитарная инфильтрация снижалась (см. табл. 3).

Анализ гистологических препаратов 3-й группы экспериментальных животных показал, что уже на 14-е сутки эксперимента сначала в периферических и далее в центральных участках пространства, заполненного композитным материалом, отмечаются ангиогенез, активная миграция клеточных элементов крови и соединительной ткани (преимущественно

малодифференцированные фибробласты, гранулоциты, лимфоциты). На фоне формирования новой соединительной ткани с 14-х суток отмечается биодеградация композитного материала «ЛитАр». К 21-м суткам эксперимента в раневом ложе в результате пролиферации и цитодифференцировки клеток фибробластического дифферона наблюдается большое количество дифференцированных фибробластов, а также значительное количество новообразованных сосудов в зоне данного композитного материала. Количество сосудов микроциркуляторного русла на условную единицу площади среза у животных этой группы на  $23,0 \pm 2,6\%$  превышало таковое у контрольных животных. В результате синтетической деятельности фибробластов в межклеточном пространстве нарастает количество коллагеновых волокон и основного аморфного вещества. Во вновь сформированной рыхлой соединительной ткани наблюдается незначительная лейкоцитарная инфильтрация. Среди лейкоцитов преобладающими клеточными элементами являются лимфоциты (см. табл. 3). На 4-й неделе на фоне полной биодеградации композитного материала «ЛитАр» наблюдаются практически полная эпителизация раневого дефекта и формирование на месте очага воспаления рыхлой соединительной ткани.

Оптимальные результаты эпителизации раны в данной серии эксперимента связаны, очевидно, с тем, что в зоне расположения композитного материала активное формирование новых кровеносных сосудов (подтверждающиеся повышенным на  $23,0 \pm 2,6\%$  содержанием кровеносных капилляров в зоне композитного материала) обеспечивало оптимальную трофику формирующейся соединительной ткани и пролонгирование ее малодифференцированного состояния (о чем свидетельствует более высокое содержание малодифференцированных фибробластов, см. табл. 1 и 2), что обеспечивало хорошую пролиферацию эпителия по молодой соединительной ткани.

Анализ пролиферативной активности эпителия (на основе учета митотической активности эпителиоцитов) показал, что митотический индекс в пролиферирующем эпителии животных 3-й группы на 21-е сутки эксперимента был равен  $10,5 \pm 1,2\%$ , у животных 2-й группы —  $7,9 \pm 1,0\%$ , у животных 1-й группы —  $5,1 \pm 0,6\%$ . Уровень экспрессии белка Ki67 в эпителиоцитах животных 3-й группы на 21-е сутки на  $23,4 \pm 2,8\%$  превышал таковой у животных 2-й группы. Уровень экспрессии каспазы-3 принципиально не различался у животных всех групп.

Подсчет клеточных элементов в формирующейся соединительной ткани раневого процесса показал, что при использовании биокомпозита «ЛитАр» содержание лейкоцитов существенно снижено в сравнении с экспериментом по выполнению аутодермопластики (и это несмотря на парентеральное введение антибактериального препарата), также увеличен прирост числа эндотелиоцитов, что говорит об ускоренном формировании сосудов (см. табл. 3).

При бактериологическом исследовании раневого отделяемого экспериментальных животных наиболее длительный период снижения показателя общей микробной обсемененности был характерен для животных контрольной группы, не получавших лечения. У животных 3-й группы было установлено, что с 3-х по 14-е сутки эксперимента уровень бактериальной обсемененности *S. aureus* постепенно снижался от  $10^6$  до  $10^2$  КОЕ/мл. При этом уровень бактериальной обсемененности во 2-й группе животных снизился с  $10^6$  до  $10^2$  КОЕ/мл заметно позднее — только к 21-м суткам эксперимента (табл. 4).

Исходя из вышеописанных результатов, следует отметить, что наиболее выраженная синтетическая активность дифференцированных фибробластов, обусловленная их повышенным содержанием в соединительной ткани (см. табл. 3), наблюдается у животных 3-й группы, при лечении которых использовали

Таблица 4

#### Динамика бактериальной обсемененности *S. aureus* раневого дефекта контрольных и экспериментальных животных, КОЕ/мл

Сроки выведения животных из эксперимента	1-я группа (n=25), контроль (животные не получали лечение)	2-я группа (n=25), выполнение аутодермопластики, (офлоксацин системно)	3-я группа (n=25), комплексное лечение с применением композитного материала «ЛитАр»
3-и сутки	$10^6$	$10^5^*$	$10^6$
7-е сутки	$10^6$	$10^5^*$	$10^{4^*}$
10-е сутки	$10^5$	$10^{4^*}$	$10^{3^*}$
14-е сутки	$10^4$	$10^{3^*}$	$10^{2^*}$
21-е сутки	$10^3$	$10^{2^*}$	—*

\* Различия с контролем значимы при  $p \leq 0,05$ .

гидроксиапатитколлагеновый композитный материал «ЛитАр». При этом наиболее высокое содержание дифференцированных фибробластов отмечалось в период 3–4-й недель эксперимента.

Полученные нами данные о влиянии наноразмерного гидроксиапатитколлагенового биополимерного композита «ЛитАр» на регенерацию кожи при лечении обширной гнойной раны свидетельствуют о том, что он способствует активации ангиогенеза, а также активации пролиферации и цитодифференцировки клеток фибробластического дифферона соединительной ткани, а также эпителия кожи, в результате чего в композитном материале выявляется большое количество дифференцированных фибробластов, а также происходит полноценная эпителизация раны. Эти факты согласуются с полученными результатами позитивного влияния гидроксиапатитколлагенового материала на регенерацию соединительной ткани на примере использования закрытия остаточных полостей печени и легкого с использованием материала «ЛитАр», представленными в работах Х.Б.М. Мухаммедова и соавт., И.И. Хижняк и соавт., А.А. Третьякова и соавт. [11–13].

## Заключение

Анализ результатов исследования показал, что использование композитного биodeградируемого материала «ЛитАр» в комплексном лечении обширной гнойной раны стимулировало пролиферацию и цитодифференцировку клеточных элементов эпителия и фибробластического дифферона соединительной ткани, оптимизировало ангиогенез, что способствовало формированию органотипического регенерата кожи на месте раневого дефекта. При выполнении аутодермопластики результаты лечения были хуже, при этом почти в половине случаев на фоне выраженной лейкоцитарной инфильтрации наблюдалось отторжение трансплантата.

Таким образом, результаты экспериментального исследования позволяют рекомендовать применение композитного биodeградируемого материала «ЛитАр» в комплексной терапии гнойных ран кожи, так как при этом достигается укорочение сроков регенерации кожи в области раневого дефекта. Данный метод лечения может быть использован среди других методов консервативного лечения.

## Список литературы

1. Кузнецов Н.А., Баранов В.Е. Раны и раневая инфекция. В кн.: под ред. Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия. Национальное руководство. М. 2008; 536–562 [Kuznetsov N.A., Baranov V.E. Wounds and wound infection. V kn.: pod red. Savelyev V.S., Kirienko A.I. Klinicheskaya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow 2008; 536–562 (In Russ.)].
2. Тарасенко В.С., Фадеев С.Б., Бухарин О.В. Хирургическая инфекция мягких тканей (микробиологический аспект). Екатеринбург 2015; 174. [Tarasenko V.S., Fadeev S.B., Bukharin O.V. Surgical infection of soft tissues (microbiological aspects). Ekaterinburg 2015; 174 (In Russ.)].
3. Kirketerp-Moller K., Jensen P.O., Fazli M. et al. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. J. Clin. Microbiol. 2008; 46 (8): 2717–2722.
4. Pulgar S. The epidemiology of hospitalised cases of skin and soft tissue infection in Europe. 18<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Spain, Barcelona 2008: 821.
5. Mueller T.C. Intra-operative wound irrigation to reduce surgical site infections after abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Langenbecks Arch. Surg. 2015; 400 (2): 167–181.
6. Старичков И.Г. Лечение экспериментальных гнойных ран микроволоконистыми раневыми покрытиями. автореф. ... дис. канд. мед. наук. М. 2011. 22 с. [Starichkov I.G. Treatment of experimental purulent wounds with microfibre wound coatings. avtoref. ... dis. kand. med. nauk. Moscow 2011; 22 (In Russ.)].
7. Петров М.М. Консервативные методы лечения ран во время Великой Отечественной войны (по материалам журнала «Госпитальное дело» за 1942 год) «1941–1945». Военно-медицинский журнал 2013; (9): 80–85 [Petrov M.M. Conservative methods of treatment of wounds during the great Patriotic war (based on the journal «Gospital'noe delo» for 1942) «1941–1945». Voенno-meditsinskiy zhurnal 2013; (9): 80–85 (In Russ.)].
8. Богомолов М.С. Сравнительный анализ эффективности современных перевязочных средств при лечении венозных трофических язв. Раны и раневые инфекции 2015; 2 (4): 33–39. [Bogomolov M.S. Comparative analysis of the effectiveness of modern dressings in the treatment of venous trophic ulcers. Rany i ranevye infektsii 2015; 2 (4): 33–39 (In Russ.)].
9. Луцевич О.Э., Ширинский В.Г., Шехтер А.Б., Толстых М.П., Галлямов Э.А., Родников С.Е. Стимуляция репаративных процессов при заживлении. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2008; (6): 6–10. [Lutsevich O.E., Shirinskiy V.G., Shekhter A.B., Tolstykh M.P., Gallyamov E.A., Rodnikov S.E. Stimulation of reparative processes during healing. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova 2008; (6): 6–10 (In Russ.)].
10. Falanga V. Stem cells in tissue repair and regeneration. J. Invest. Dermatol. 2012; 132 (6): 1538–1541.
11. Мухаммедов Х.Б.М., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Стадников А.А., Фадеев С.Б. Метод закрытия остаточной полости композитным материалом «ЛитАр» в комбинации с антибиотиком при хронической эмпиеме плевры и особенности репаративного гистогенеза. Вестник СПбГУ, Медицина 2017; 12 (2): 154–160. [Mukhammedov Kh.B.M., Shevlyuk N.N., Tret'yakov A.A., Stadnikov A.A., Fadeev S.B. Method of closing the residual cavity with composite material «Litar» in combination with an antibiotic in chronic pleural empyema and features of reparative histogenesis. Vestnik SPbGU, Meditsina 2017; 12 (2): 154–160 (In Russ.)].
12. Мухаммедов Х.Б.М., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Фадеев С.Б. Анализ особенностей гистогенеза соединительной ткани в условиях влияния окситоцина (экспериментально-гистологическое исследование). Морфология 2017; 152 (5): 88–91. [Mukhammedov Kh.B.M., Shevlyuk N.N., Tret'yakov A.A., Fadeev S.B. Analysis of the peculiarities of connective tissue

- histogenesis under the influence of oxytocin (experimental histological study). *Morfologiya* 2017; 152 (5): 88–91 (In Russ.).
13. Третьяков А.А., Хижняк И.И., Стадников А.А., Неверов А.Н. Ликвидация остаточных полостей в печени при помощи наноразмерного биокompозита «ЛитАр». *Медицинский вестник Башкортостана* 2015; 10 (1): 72–76. [Tret'yakov A.A., Khizhnyak I.I., Stadnikov A.A., Neverov A.N. The elimination of the residual cavities in the liver with the help of nanoscale biokompozit «LitAr». *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2015; 10 (1): 72–76 (In Russ.).]
  14. Кабанова А.А., Плотников Ф.В., Ходос Ю.В., Голубцов В.В., Веремей Э.И. Морфологические характеристики экспериментальных гнойных ран мягких тканей. *Пермский медицинский журнал* 2015; 32 (1): 78–82. [Kabanova A.A., Plotnikov F.V., Khodos Yu.V., Golubtsov V.V., Veremey E.I. Morphological characteristics of experimental purulent wounds of soft tissues. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2015; 32 (1): 78–82 (In Russ.).]
  15. Толстых М.П., Раджабов А.А., Дербенев В.А., Ширинский В.Г., Азимшоев А.М., Исмаилов Г.И.О., Осокин В.В., Соловьев В.Н. Экспериментальное обоснование применения микроволокнистых перевязочных материалов для лечения гнойных ран. *Московский хирургический журнал* 2013; 33 (5): 49–55. [Tolstykh M.P., Radzhabov A.A., Derbenev V.A., Shirinskiy V.G., Azimshoev A.M., Ismailov G.I.O., Osokin V.V., Solov'ev V.N. Experimental substantiation of the use of microfibre dressing materials for the treatment of purulent wounds. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal* 2013; 33 (5): 49–55 (In Russ.).]
  16. Флерьянович М.С., Походенько-Чудакова И.О., Колб Е.Л. Морфология гнойной раны у экспериментальных животных с моделью фурункула в поднижнечелюстной области. *Вестник ВГМУ* 2015; 14 (4): 106–111. [Fler'yantovich M.S., Pokhoden'ko-Chudakova I.O., Kolb E.L. Morphology of purulent wounds in experimental animal models of boil in the submandibular region. *Vestnik VGMU* 2015; 14 (4): 106–111 (In Russ.).]
  17. Сендрякова В.Н., Кокаева И.К., Трохов К.А., Букатин М.В. Проблемы моделирования гнойной раны у крыс. Успехи современного естествознания 2013; (8): 38. [Sendryakova V.N., Kokaeva I.K., Trokhov K.A., Bukatin M.V. Problems of modeling festering wounds in rats. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2013; (8): 38 (In Russ.).]
  18. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н., Иванова С.М. Руководство по медицинской микробиологии и этиологической диагностике инфекций. Книга II. М. 2015; 1152 с. [Labinskaya A.S., Kostyukova N.N., Ivanova S.M. Guide to medical Microbiology and etiological diagnosis of infections. *Kniga II. Moscow* 2015; 1152 p (In Russ.).]

Поступила в редакцию 04.12.2018 г.

#### Сведения об авторах:

Гатиатуллин Ильдар Зуфарович — аспирант кафедры хирургии Оренбургского государственного медицинского университета; 460000, Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: big-giz@yandex.ru; ORCID 0000-0003-1504-6426;

Дронова Ольга Борисовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Оренбургского государственного медицинского университета; 460000, Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: mdc2005@yandex.ru; ORCID 0000-0003-1485-8705;

Шевлюк Николай Николаевич — доктор биологических наук, профессор, заслуженный работник высшей школы, профессор кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии Оренбургского государственного медицинского университета; 460000, Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: k\_histology@orgma.ru; ORCID 0000-0001-9299-0571;

Третьяков Анатолий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой хирургии Оренбургского государственного медицинского университета; 460000, Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: Anatoly-tretyakov@mail.ru; ORCID 0000-0003-3615-8777;

Петров Сергей Валентинович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Оренбургского государственного медицинского университета; 460000, Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: k\_hirurg@orgma.ru ORCID 0000-0003-2064-5239;

Фадеев Сергей Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Оренбургского государственного медицинского университета; 460000, Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: sergfsb@mail.ru; ORCID 0000-0002-2645-5797.



[www.med-alyans.ru](http://www.med-alyans.ru)

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

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

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

УДК 614.77-613.84

# Влияние на здоровье вдыхания окружающего пара электронных средств доставки никотина

П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>, О.А. Суховская<sup>1</sup>

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

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

## Effect passive exposure electronic nicotine delivery system on health

P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>, O. Sukhovskaya<sup>1</sup>

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

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

© П.К. Яблонский, О.А. Суховская, 2019 г.

### Резюме

В последние годы появились различные продукты и устройства для вдыхания никотина — электронные средства доставки никотина (ЭСДН). В обзоре представлены исследования состава пара различных средств доставки никотина, включающие ультрадисперсные частицы, ароматизаторы, никотин, а также различные ядовитые и канцерогенные вещества. Большинство исследований обнаруживают в составе пара ЭСДН потенциально опасные вещества, но в меньших количествах, чем в сигаретном дыме. В настоящее время степень риска для здоровья от более высоких, чем в окружающем воздухе, уровней содержания этих соединений и элементов опытным путем не установлена. Необходимы более длительные исследования для оценки влияния ЭСДН на здоровье человека и потребление табака, но повышенная по сравнению с фоновыми уровнями концентрация токсичных веществ не может быть полностью безопасной, а следовательно, создает повышенные риски для здоровья как пользователей этих устройств, так и окружающих.

**Ключевые слова:** электронные системы доставки никотина, ЭСДН, пассивное вдыхание ЭСДН, состав картриджей

### Summary

In recent years, various products and devices for inhalation of vapor have appeared — electronic nicotine delivery systems (ENDS). The review presents the study of the composition of the vapor of various means of nicotine delivery, including ultrafine particles, flavors, nicotine, as well as various toxic and carcinogenic substances. Most studies find in the composition of steam ENDS potentially hazardous substances, but in smaller quantities than in cigarette smoke. Currently, the degree of risk to health from higher than in ambient air levels of these compounds and elements, has not been established. Longer research is needed to assess the effect of ENDS on human health and tobacco use, but an increased concentration of toxic substances compared to background levels cannot be completely safe, and therefore creates increased health risks for both users of these devices and others.

**Keywords:** electronic nicotine delivery systems, ENDS, passive inhalation of ENDS, composition of cartridges

В последние годы появились различные никотин-содержащие продукты, в составе которых есть как никотин с добавками, так и бездымный табак. Часто они объединяются термином «электронные средства доставки никотина» (ЭСДН). Согласно докладу ВОЗ (2018) распространение ЭСДН во всем мире увеличивается: в 2014 г. объемы продаж составили 2,76 млрд долл., в 2016 г. — 8,61 млрд долл. В 31 стране мира ЭСДН запрещены в связи с недоказанной безопасностью, а также с развитием никотиновой зависимости при их применении [1].

В связи с относительно небольшим временем применения ЭСДН по сравнению с традиционными табачными изделиями результаты долгосрочных эпидемиологических исследований еще не опубликованы.

Растворы ЭСДН содержат никотин, увлажнители (пропиленгликоль и/или растительный глицерин), ароматизаторы. При применении ЭСДН производится аэрозоль, который, как правило, включает гликоли, альдегиды, летучие органические вещества, полициклические ароматические углеводороды, табакспецифичные нитрозамины, металлы, частицы силиката и другие элементы. Дикарбонилы (глиоксаль, метилглиоксаль, диацетил) и гидроксикарбонилы (ацетол) также обнаружены в составе аэрозоля [4]. Концентрации токсичных веществ могут в значительной степени варьировать в различных ЭСДН и иногда достигать более высоких уровней, чем в табачном дыме [5]. В докладе ВОЗ (2016) говорится, что, «возможно, это связано, помимо прочего, с повышенным термическим разложением ингредиентов е-жидкости при повышении применяемых температур в изделиях с открытой системой» [4]. При нагревании пропиленгликоль и растительный глицерин производят карбонильные соединения, такие как ацетальдегид, формальдегид и акролеин, которые являются токсичными для пользователя [2, 6]. Кроме того, вдыхание растительного глицерина может привести к липоидной пневмонии, хотя было зарегистрировано только два таких случая [3].

В некоторых ЭСДН были обнаружены в повышенных концентрациях такие металлы, как свинец, хром и никель [5, 7]. Среди токсичных соединений, которые были обнаружены в паре ЭСДН и не содержатся в табачном дыме, — альдегиды глиоксаль и метилглиоксаль [8].

Кроме того, на выделение различных веществ, их концентрацию влияет мощность используемого устройства. Например, в одном исследовании напряжение устройства было увеличено с 3,2 до 4,8 Вт, и последующий анализ аэрозоля выявил увеличение выхода формальдегида, ацетальдегида и ацетона в 4–200 раз; содержание формальдегида в этом исследовании было сходным с содержанием его в табачном дыме [9, 10]. Влияют и другие параметры приборов и

устройств, предназначенных для потребления никотина любыми способами. Например, устройства, которые позволяют капать жидкость непосредственно на нагревательный элемент, приводят к образованию альдегида в концентрациях, сравнимых или даже больших, чем в табачном дыме, из-за более высокой температуры, достигаемой элементом [11].

Есть исследования, показывающие наличие канцерогенных веществ в паре/аэрозоле приборов и устройств, предназначенных для потребления никотина, однако одни исследователи обнаружили их в концентрациях, меньших, чем в табачном дыме [12, 13], другие — в следовых количествах, не представляющих существенных рисков для здоровья [14, 15].

Никотин может действовать как «стимулятор опухоли» и участвовать в стимулировании образования злокачественных опухолей и нейродегенеративных заболеваний. Воздействие никотина на плод и организм подростка может вести к нарушению способности к обучению и к тревожным неврозам [4, 16–19]. Использование более крупных устройств, предназначенных для потребления никотина, способствует поддержанию высоких концентраций никотина в крови, но с более низкой скоростью поглощения [20, 21].

Воздействие на здоровье нагреваемых и вдыхаемых ароматизаторов, используемых в ЭСДН, показало, что они могут вызывать аллергические и воспалительные реакции в бронхах и легких [22, 23].

В исследовании, опубликованном в 2016 г. [24], оценивалось влияние пара/аэрозоля на жизнеспособность клеток бронхиального дерева, их метаболическую активность и высвобождение медиаторов воспаления (цитокинов). Воздействие аэрозоля ЭСДН привело к снижению метаболической активности и жизнеспособности клеток, увеличению высвобождения IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, CXCL1, CXCL2 и CXCL10 по сравнению с воздушными контролями. На обычные сигареты жизнеспособность клеток и метаболическая активность оказывали более негативное влияние, чем на большинство протестированных продуктов ЭСДН. Кроме того, тип изделия, выходное напряжение аккумулятора и различные ароматизаторы значительно влияли на токсичность аэрозоля.

В основном и выдыхаемом паре ЭСДН содержатся ультрадисперсные и мелкодисперсные твердые частицы, размеры которых аналогичны размеру частиц табачного дыма, однако в связи с тем, что их состав отличается от состава частиц табачного дыма, данных о влиянии на здоровье по сравнению с традиционными табачными изделиями пока не получено [6, 25].

При применении ЭСДН не происходит сгорания, и поэтому нет таких токсичных веществ, как окись углерода и полициклические ароматические углеводороды, которые есть в табачном дыме [13]. Не-

которые исследования показывают, что пары ЭСДН значительно менее токсичны, чем сигаретный дым. В одном исследовании цитотоксичность паров ЭСДН была исследована путем воздействия на фибробласты грызунов [26]. Пар только из одного из 21 исследованных растворов ЭСДН имел цитотоксический эффект, и все фибробласты, подвергшиеся воздействию этих паров, были значительно более жизнеспособными, чем те, которые подвергались воздействию сигаретного дыма. Клетки фибробластов имеют решающее значение для заживления тканей и построения структурных структур тканей животных, и доказано, что сигаретный дым снижает эффективность фибробластов, уменьшает восстановление поврежденной ткани легких [27].

В одном исследовании пар был получен из 12 различных марок электронных сигарет и проанализирован на присутствие карбониллов, летучих органических соединений, металлов. Все четыре группы токсичных веществ были обнаружены в парах ЭСДН, но их концентрации были в 9–450 раз ниже, чем в обычном сигаретном дыме, и в ряде случаев уровни токсичных веществ в парах ЭСДН были сопоставимы с уровнями следов, создаваемыми никотиновым ингалятором [28].

В целом имеющиеся данные подтверждают, что пары ЭСДН содержат меньше токсичных веществ, чем табачный сигаретный дым, и в то же время больше токсичных веществ, чем воздух. Неизвестны точные концентрации этих веществ и длительность их воздействия для того, чтобы развилось то или иное заболевание, приводящее к ухудшению качества жизни, инвалидности и преждевременной смерти.

Обзор, подготовленный экспертами по поручению ВОЗ о рисках для здоровья при использовании ЭСДН, содержит вывод, что «воздействие ЭСДН на окружающих способно вызвать неблагоприятные последствия для здоровья», и ЭСДН представляют собой «новый источник загрязнения воздуха частицами, которые включают мелкие и мельчайшие частицы, а также 1,2-пропандиол, некоторые летучие органические вещества, металлы и никотин» [1, 4, 29].

При использовании ЭСДН взрослыми, считающими их безопасными, в присутствии детей в своих домах или на транспорте дети могут испытывать повышенное воздействие никотина, а также пропиленгликоля, глицерина и других токсичных веществ в результате вдыхания как пара, так и повторного выделения различных веществ с поверхностей [30]. Исследования показали, что никотин от электронных сигарет также осаждается на поверхностях внутри помещений и затем вновь выделяется в окружающее пространство и выдыхается, в том числе и не потребителями ЭСДН [31].

В одном из обзоров по влиянию ЭСДН на организм авторы пишут, что «необходимы постоянные усилия

по минимизации воздействия никотина на детей, чтобы помочь защитить здоровье и развитие детей» [32].

Большинство исследований по пассивному вдыханию окружающего дыма посвящено табачному дыму, при этом доказано, что пассивное табакокурение приводит к развитию различных заболеваний, в первую очередь бронхолегочных, онкологических и сердечно-сосудистых [33]. Исследований влияния окружающего пара на здоровье немного. В 2016 г. был опубликован систематический обзор работ с 1996 по 2015 г., в которых описано воздействие на здоровье при пассивном вдыхании паров ЭСДН у животных или людей, протестированы пары ЭСДН в атмосферном воздухе. Таких исследований было найдено 312 [29], в то время как за аналогичный период опубликовано не менее 17 977 научных работ (база PubMed) о влиянии пассивного табакокурения на здоровье. Результаты исследований на добровольцах продемонстрировали более высокий уровень никотина в домах пользователей ЭСДН по сравнению с некурящими [34]. Уровни никотина в слюне и моче были значительно выше у добровольцев, подвергшихся воздействию паров ЭСДН или табачного дыма, чем из домов для некурящих. Это исследование показало, что некурящие, пассивно подвергающиеся воздействию паров ЭСДН, поглощают сходное количество никотина, что и некурящие, пассивно подвергающиеся воздействию табачного дыма, несмотря на различные концентрации никотина в воздухе. Эти данные подтвердились и в других исследованиях [35].

В экспериментальных исследованиях влияния пассивного воздействия ЭСДН на новорожденных мышей в первые 10 дней жизни было показано, что мыши, подвергшиеся воздействию паров ЭСДН (с никотином или без него), весили значительно меньше, чем мыши, подвергшиеся воздействию только комнатного воздуха, у них наблюдались нарушение роста легких и повышенный уровень никотина в плазме и моче [36].

Измерение уровней никотина, мелкодисперсных частиц, монооксида углерода и некоторых летучих органических соединений в окружающей вентилируемой камере, содержимое которой генерировалось курительной машиной или выдыхалось добровольцами, курящими табак либо использующими ЭСДН, выявили повышенные уровни никотина и мелкодисперсных частиц в атмосферном воздухе по сравнению с фоном; но концентрация их была ниже, чем при генерации табачного дыма. Авторы не обнаружили значительно повышенных уровней угарного газа или летучих органических соединений в помещении после использования ЭСДН [37].

В исследовании, проведенном А.А. Ruprecht и соавт. (2014), зарегистрировано небольшое увеличение выброса мелко- и ультрадисперсных частиц

по сравнению с фоновыми уровнями. Однако когда картридж был без никотина, эти уровни были значительно выше фоновых [38]. Другое исследование также подтвердило низкие уровни (сходные с фоновыми) угарного газа, полициклических ароматических углеводородов, но было выявлено повышение содержания токсичных металлов в помещении, в котором использовались ЭСДН [39].

Другие результаты были получены в исследовании окружающего воздуха в кафе, в котором использовали ЭСДН: в помещении были значительно повышены концентрации мелкодисперсных частиц, пропиленгликоля, глицерина и никотина. Уровень потенциально канцерогенных полуволетучих органических соединений был увеличен на 20%, а алюминия — в 2,4 раза. В документе делается вывод о том, что ЭСДН ухудшают качество воздуха в помещениях и могут быть опасными для здоровья [40].

Проанализированы исследования, в которых использовалось математическое моделирование для имитации воздействия ЭСДН [29]. Построенные модели прогноза не содержали высоких рисков для здоровья для пассивных пользователей. Одна из моделей предсказывает, что при вдыхании 4–8 мкг никотина в день не ожидается проблем со здоровьем, в другой модели (в качестве переменных были взяты концентрации пропиленгликоля, глицерина, никотина, карбониллов и аэрозольных частиц в парах) вклад карбониллов при вейпинге будет незначительным для людей, пассивно вдыхающих ЭСДН.

В настоящее время степень риска для здоровья от более высоких, чем в окружающем воздухе, уровней содержания этих соединений и элементов опытным путем не установлена [4].

Таким образом, как делают вывод эксперты ВОЗ [4], «воздействие пара электронной сигареты (элек-

тронных средств доставки никотина) на не пользователей способно вызвать неблагоприятные последствия для здоровья», и пар устройств/приборов, предназначенных для потребления никотина, представляет собой новый источник загрязнения воздуха частицами, которые включают мелкие и мельчайшие частицы, а также 1,2-пропандиол, некоторые летучие и полуволетучие органические соединения, некоторые тяжелые металлы и никотин. Содержание некоторых металлов, таких как никель и хром, в паре ЭСДН выше, чем в окружающем воздухе. По сравнению с фоновыми уровнями окружающего воздуха число мелкодисперсных частиц в паре ЭСДН в 14–40 раз выше, никотина — в 10–115 раз выше, ацетальдегида — в 2–8 раз и формальдегида — выше на 20%. Несмотря на заявления о том, что воздействие пара ЭСДН вряд ли создает значительные риски для здоровья, оно может пагубно влиять на здоровье людей, предрасположенных к некоторым респираторным заболеваниям [41].

## Заключение

Анализ рассмотренных научных работ показывает, что необходимы более длительные исследования для оценки влияния ЭСДН на здоровье человека и потребление табака. Однако в них достоверно показано увеличение содержания некоторых токсичных веществ в паре различных устройств, предназначенных для потребления никотина, и в помещениях, в которых использовались эти приборы и устройства. Повышенная по сравнению с фоновыми уровнями концентрация токсичных веществ не может быть полностью безопасной, а следовательно, создает повышенные риски для здоровья как пользователей этих устройств, так и окружающих.

## Список литературы

1. Доклад Секретариата Конвенции ВОЗ. Доклад о ходе работы в области мер регулирования и рыночных тенденций, касающихся электронных систем доставки никотина (ЭСДН) и электронных систем доставки продуктов, не являющихся никотином (ЭСДПН). 2018. [Report of the Secretariat of the WHO Convention. Progress report on regulatory measures and market trends regarding electronic nicotine delivery systems (ENDS) and electronic non nicotine product delivery systems (ENDNS). 2018 (In Russ.)]. [http://origin.who.int/fctc/cop/sessions/cop8/FCTC\\_COP8\\_10\\_RU.pdf](http://origin.who.int/fctc/cop/sessions/cop8/FCTC_COP8_10_RU.pdf) (дата обращения 10.04.2019).
2. Доклад ВОЗ. Электронные системы доставки никотина и электронные системы доставки продуктов, не являющихся никотином. 2016. [WHO report. Electronic nicotine delivery systems and electronic non-nicotine product delivery systems. 2016 (In Russ.)]. [https://www.who.int/fctc/cop/cop7/FCTC\\_COP\\_7\\_11\\_RU.pdf](https://www.who.int/fctc/cop/cop7/FCTC_COP_7_11_RU.pdf) (дата обращения 10.04.2019).
3. Visser W., Geraets L., Klerx W. et al. The health risks of using e-cigarettes. Bilthoven The Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment; 2015.
4. Uchiyama S., Inaba Y., Kunugita N. Determination of acrolein and other carbonyls in cigarette smoke using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine. J. Chromatogr. A. 2010; 1217 (26): 4383–4388. doi: 10.1016/j.chroma.2010.04.056.
5. Breland A., Soule E., Lopez A., Ramôa C. et al. Electronic cigarettes: what are they and what do they do? Ann. N. Y. Acad. Sci. 2017 Apr; 1394 (1): 5–30. doi: 10.1111/nyas.12977.
6. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0144.pdf>. (дата обращения 23.03.2019).
7. Glasser A.M., Katz L., Pearson J.L. et al. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. Am. J. Prev. Med. 2017; 52 (2): e33–e66. doi: 10.1016/j.amepre.2016.10.036.
8. Goniewicz M.L., Smith D.M., Edwards K.C. et al. Comparison of Nicotine and Toxicant Exposure in Users of Electronic Cigarettes

- and Combustible Cigarettes. *JAMA Netw* 2018; 1 (8): e185937. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5937.
9. Uchiyama S., Ohta K., Inaba Y., Kunugita N. Determination of Carbonyl Compounds Generated from the E-cigarette Using Coupled Silica Cartridges Impregnated with Hydroquinone and 2,4-Dinitrophenylhydrazine, Followed by High-Performance Liquid Chromatography. *Anal. Sci.* 2013; 29 (12): 1219–1222. <http://dx.doi.org/10.2116/analsci.29.1219>.
  10. Kosmider L., Sobczak A., Fik M. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob. Res.* 2014; 16 (10): 1319–1326. doi: 10.1093/ntr/ntu078.
  11. Jensen R.P., Luo W., Pankow J.F. et al. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *Engl. J. Med.* 2015; 372 (4): 392–394. doi: 10.1056/NEJMc1413069.
  12. Talih S., Balhas Z., Salman R. et al. «Direct Dripping»: A High-Temperature, High-Formaldehyde Emission Electronic Cigarette Use Method. *Nicotine Tob. Res.* 2016; 18 (4): 453–459. doi: 10.1093/ntr/ntv080.
  13. Goniewicz M.L., Smith D.M., Edwards K.C. et al. Comparison of Nicotine and Toxicant Exposure in Users of Electronic Cigarettes and Combustible Cigarettes. *JAMA Netw Open* 2018; 1 (8): e185937. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5937.
  14. Goniewicz M.L. et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob. Control* 2014. 23 (2): 133–139. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050859.
  15. McAuley T.R., Hopke P.K., Zhao J., Babaian S. Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol.* 2012; 24 (12): 850–857. doi: 10.3109/08958378.2012.724728.
  16. Talih S., Balhas Z., Eissenberg T. et al. Effects of user puff topography, device voltage, and liquid nicotine concentration on electronic cigarette nicotine yield: measurements and model predictions. *Nicotine Tob. Res.* 2014; 17 (2): 150–157. doi:10.1093/ntr/ntu174.
  17. Kutlu M.G., Gould T.J. Nicotine modulation of fear memories and anxiety: Implications for learning and anxiety disorders. *Biochem. Pharmacol.* 2015; 97 (4): 498–511. doi:10.1016/j.bcp.2015.07.029
  18. Farris S.G., Matsko S.V., Uebelacker L.A. et al. Anxiety sensitivity and daily cigarette smoking in relation to sleep disturbances in treatment-seeking smokers. *Cogn. Behav. Ther.* 2019 Apr. 5: 1–12. doi: 10.1080/16506073.2019.1583277.
  19. Yuan M., Cross S., Loughlin S., Leslie F. Nicotine and the adolescent brain. *J. Physiol.* 2015; 593 (16): 3397–3412. doi: 10.1113/JP270492.
  20. Hall F., Der-Avakian A., Gould T. et al. Negative affective states and cognitive impairments in nicotine dependence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2015; 58: 168–185. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.06.004.
  21. Spindle T.R., Breland A.B., Karaoghlanian N.V. et al. Preliminary results of an examination of electronic cigarette user puff topography: the effect of a mouthpiece-based topography measurement device on plasma nicotine and subjective effects. *Nicotine Tob. Res.* 2014; 17 (2): 142–149. doi: 10.1093/ntr/ntu186.
  22. Etter J.F., Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011; 106 (11): 2017–2028. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03505.x.
  23. Van Assendelft A.H. Adverse drug reactions checklist. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed).* 1987; 294 (6571): 576–577.
  24. Tierney P.A., Karpinski C.D., Brown J.E.F. Flavour chemicals in electronic cigarette fluids. *Tob. Control.* 2015; 25 (e1): e10–e15. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2014-052175.
  25. Leigh N.J., Lawton R.I., Hershberger P.A., Goniewicz M.L. Flavours significantly affect inhalation toxicity of aerosol generated from electronic nicotine delivery systems (ENDS). *Tob. Control.* 2016; 25 (Suppl. 2): ii81–ii87. doi:10.1136/tobaccocontrol-2016-053205.
  26. Glasser A.M., Collins L., Pearson J.L. et al. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. *Am. J. Prev. Med.* 2016; 52 (2): e33–e66. doi:10.1016/j.amepre.2016.10.036.
  27. Romagna G., Alliffranchini E., Bocchietto E. et al. Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (ClearStream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract. *Inhal Toxicol.* 2013; 25 (6): 354–361. doi: 10.3109/08958378.2013.793439.
  28. Carnevali S., Nakamura Y., Mio T. et al. Cigarette smoke extract inhibits fibroblast-mediated collagen gel contraction. *Am. J. Physiol.* 1998 Apr; 274 (4): 591–598. doi: 10.1152/ajplung.1998.274.4.L591.
  29. Breland A.B., Spindle T., Weaver M., Eissenberg T. Science and electronic cigarettes: current data, future needs. *J. Addict Med.* 2014; 8 (4): 223–233. doi: 10.1097/ADM.0000000000000049.
  30. Hess I.M., Lachireddy K., Capon A. A systematic review of the health risks from passive exposure to electronic cigarette vapour. *Public Health Res. Pract.* 2016; 26 (2). pii: 2621617. doi: 10.17061/phrp2621617.
  31. Schober W., Szendrei K., Matzen W. et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int. J. Hyg. Environ Health* 2014; 217 (6): 628–637. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.11.003.
  32. Flouris A.D., Chorti M.S., Poulianiti K.P. et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal. Toxicol.* 2013 Feb; 25 (2): 91–101. doi: 10.3109/08958378.2012.758197.
  33. Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А. Пассивное курение и болезни органов дыхания. Медицинский альянс 2016; (3): 73–77 [Titova O.N., Kulikov V.D., Sukhovskaya O.A. Passive smoking and respiratory diseases. *Medical Alliance* 2016; (3): 73–77 (In Russ.)].
  34. England L.J., Bunnell R.E., Pechacek T.F. et al. Nicotine and the Developing Human: A Neglected Element in the Electronic Cigarette Debate. *Am. J. Prev. Med.* 2015; 49 (2): 286–293. doi: 10.1016/j.amepre.2015.01.015.
  35. Ballbè M., Martínez-Sánchez J.M., Sureda X. et al. Cigarettes vs. e-cigarettes: Passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers. *Environ Res.* 2014 Nov; 135: 76–80. doi: 10.1016/j.envres.2014.09.005.
  36. Flouris A.D., Metsios G.S., Carrillo A.E. et al. Respiratory and immune response to maximal physical exertion following exposure to secondhand smoke in healthy adults [published correction appears in *PLoS One* 2012; 7 (2): e31880. doi: 10.1371/journal.pone.0031880.
  37. McGrath-Morrow S.A., Hayashi M., Aherrera A. et al. The effects of electronic cigarette emissions on systemic cotinine levels, weight and postnatal lung growth in neonatal mice. *PLoS One* 2015; 10 (2): e0118344. doi:10.1371/journal.pone.0118344.
  38. Czogala J., Goniewicz M.L., Fidelus B. et al. Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob. Res.* 2014 Jun; 16 (6): 655–662. doi: 10.1093/ntr/ntt203.
  39. Ruprecht A.A., De Marco C., Pozzi P. Comparison between particulate matter and ultrafine particle emission by electronic and normal cigarettes in real-life conditions. *Tumori* 2014; 100 (1): e24–7. doi: 10.1700/1430.15833.
  40. Saffari A., Daher N., Ruprecht A. et al. Particulate metals and organic compounds from electronic and tobacco-containing cigarettes: comparison of emission rates and secondhand exposure. *Environ Sci Process Impacts* 2014; 16 (10): 2259–2267. doi: 10.1039/c4em00415a.

41. Schober W., Szendrei K., Matzen W. et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int. J. Hyg. Environ Health* 2014; 217 (6): 628–637. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.11.003.

42. Haussmann H.J., Fariss M.W. Comprehensive review of epidemiological and animal studies on the potential carcinogenic effects of nicotine per se. *Crit. Rev. Toxicol.* 2016; 46 (8): 701–734. doi: 10.1080/10408444.2016.1182116.

Поступила в редакцию 12.01.2019 г.

### Сведения об авторах:

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9, e-mail: glhirurg2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643;

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



Диаскинтест®



## ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

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

### ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

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

### ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

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

**Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.**

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

На правах неэквивалентной рекламы

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