

ISSN 2307-6348

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



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

Том 8, № 1, 2020

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

Редакционная коллегия:

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

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

Г.С. Баласанянц, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); М.Г. Бирон, к. м. н. (Москва); Д.В. Вахрушева, к. б. н., доц. (Екатеринбург);
А.А. Визель, д. м. н., проф. (Казань); Т.И. Виноградова, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Л.М. Гринберг, д. м. н., проф. (Екатеринбург);
Г.Л. Гуревич, д. м. н., проф., чл.-кор. НАНБ (Национальной академии Белоруссии) (Белоруссия); В.В. Данцев, д. м. н. (Санкт-Петербург);
И.Ф. Довгалюк, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); З.М. Загдын, к. м. н. (Санкт-Петербург); Э.К. Зильбер, д. м. н. (Санкт-Петербург);
А.О. Карелин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); С. Константиною, д. м. н., проф. (Румыния); К. Ланге, проф. (Германия);
Р. Ди Ленарда, проф. (Италия); О.В. Лукина, д. м. н., доц. (Санкт-Петербург); Е.А. Лядов (Новоалтайск); Е.Е. Маслак, д. м. н., проф. (Волгоград);
Г.О. Миненков, д. м. н., проф. (Киргизия); О.В. Мироненко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); П.Е. Мусяненко, 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, Белоруссия); 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);
М.И. Воевода, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск); О.М. Драпкина, д. м. н., проф., чл.-кор. РАН (Москва);
А.М. Дыгай, д. м. н., проф., акад. РАН (Томск); Р. Залескис (Латвия); Ж.-П. Зеллвегер, проф. (Швейцария);
А.М. Караськов, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск); А.О. Марьяндышев, д. м. н., проф., чл.-кор. РАН (Архангельск);
Дж.Б. Миглиори (Италия); Т.И. Морозова, д. м. н., проф. (Саратов); В.А. Порханов, д. м. н., проф., акад. РАН (Краснодар);
А.Ф. Романчишен, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Д.В. Рыжкова, д. м. н., проф. РАН (Санкт-Петербург);
С.Н. Скорняков, д. м. н., проф. (Екатеринбург); В.А. Шкурупий, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск);
Л.А. Шовкун, д. м. н., проф. (Ростов-на-Дону); Т. Ульрихс, д. м. н., проф. (Германия)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011

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

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

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

Редактор Т.В. Руксина

Корректор Н.П. Першакова

Дизайн и верстка Н.Г. Комова

Подписано в печать 20.03.2020. Формат 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 11,5. Тираж 3000 экз. № заказа 20040117
Отпечатано в типографии ООО «Типография Лесник». 197183, г. Санкт-Петербург, ул. Сабировская, 37, лит. Д, офис 206

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

© Национальная ассоциация фтизиатров, 2020

ISSN 2307-6348

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



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

MEDICAL ALLIANCE

Volume 8, N 1, 2020

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

Editorial Board:

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

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

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

A.A. Vazel, DMedSci, professor (Kazan); T.I. Vinogradova, DMedSci, professor (St. Petersburg); L.M. Grinberg, DMedSci, professor (Ekaterinburg);

G.L. Gurevich, DMedSci, professor, corresponding member of Belarus Academy (Belarus); V.V. Dantsev, DMedSci (St. Petersburg);

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

A.O. Karelin, DMedSci, professor (St. Petersburg); S. Constantinoi, DMedSci, professor (Romania); C. Lange, PhD, professor (Germany);

R. Di Lenarda, professor (Italy); O.V. Lukina, DMedSci (St. Petersburg); E.A. Lyadov (Novoaltaysk); E.E. Maslak, DMedSci, professor (Volgograd);

G.O. Minenkov, DMedSci, professor (Kyrgyzstan); O.V. Mironenko, DMedSci, professor (St. Petersburg); P.E. Musienko, DMedSci, professor (St. Petersburg);

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

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

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

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

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

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

A.A. Yakovlev, DMedSci, professor (St. Petersburg)

Editorial Council:

V.A. Aksenova, DMedSci, professor (Moscow); N.A. Belyakov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg);

I.A. Vasilieva, DMedSci, professor (Moscow); M.I. Voevoda, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk);

A.M. Dygai, DMedSci, MD, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); O.M. Drapkina, DMedSci, professor,

corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); R. Zaleskis (Latvia); J.-P. Zellweger, MD (Switzerland);

A.M. Karaskov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk); A.O. Maryandyshev, DMedSci, professor,

corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk); D. Migliori (Italy); T.I. Morozova, DMedSci, professor (Saratov);

V.A. Porhanov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Krasnodar); A.F. Romanchishen, DMedSci, professor (St. Petersburg);

D.V. Ruzhkova, DMedSci, professor of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg); 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

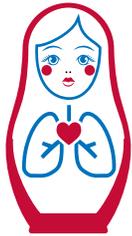
www.nasph.ru; e-mail: medalliance@inbox.ru; tel.: +7 (812) 579-25-54; tel./fax: +7 (812) 740-74-62

Editor T.V. Ruksina Corrector N.P. Pershakova

Design and layout N.G. Komova

Signed print 20.03.2020. Format 60×90^{1/8}. Offset printing. Paper coated. Pr. list 11,5. 3000 copies. N 20040117

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



30th Congress of the World Society of Cardio-Vascular and Thoracic Surgeons

September 17–20, 2020,
St. Petersburg, Russia



Official Agent of the Congress:
phone: + 7-812-740-74-62,
e-mail: wscts2020@gmail.com



www.wscts2020.net

Содержание

Фтизиатрия, пульмонология

- 6** *И. Чжао, З.М. Загдын, М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, Е.Г. Соколович, П.К. Яблонский*
Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Российской Федерации: факторы риска МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (обзор)
- 14** *Н.В. Корнетова, А.Н. Крузе, А.И. Нестерова, Б.М. Ариэль*
Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы. Опыт клинической диагностики в Санкт-Петербурге на протяжении 50 лет
- 25** *А.И. Анисимова, М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, Н.В. Сапожникова, И.В. Чернохаева, П.В. Гаврилов, Е.Г. Соколович*
Микобактериозы легких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы)
- 32** *И.В. Лабутин, М.Б. Тен, В.Р. Межебовский, Д.С. Асамбаев, Д.В. Максимова*
Анализ развития туберкулеза как эпидемического процесса в студенческой среде Оренбургской области
- 38** *В.С. Афончиков, А.В. Василицына, В.А. Волчков, Д.Г. Ларин*
Средний объем тромбоцита как предиктор летальности у пациентов с тяжелой госпитальной пневмонией

Хирургия, травматология и ортопедия

- 43** *А.А. Скороход, А.Р. Козак, И.В. Васильев, А.О. Нефедов, И.А. Зайцев, М.А. Атюков, А.С. Петров, П.К. Яблонский*
Эндобронхиальная ультрасонография с аспирационной биопсией лимфоузлов средостения и видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия в выявлении «скрытого» N2-N3 метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого

- 54** *А.А. Вишневский, Е.В. Шувалова, В.В. Олейник*
Генерализованный микобактериоз с вторичным поражением позвоночника у пациентов с ВИЧ-инфекцией (клиническое наблюдение)

- 61** *О.Е. Агранович, М.В. Савина, Е.В. Петрова, И.А. Комолкин*
Возможность одномоментной транспозиции сегментов большой грудной мышцы для восстановления сгибания в плечевом и локтевом суставах (клиническое наблюдение)

Функциональная диагностика, лучевая диагностика

- 69** *О.И. Савушкина, А.В. Черняк, Е.В. Крюков, А.А. Зайцев*
Применение импульсной осциллометрии для диагностики функциональных нарушений внешнего дыхания у больных раком легких в пожилом и старческом возрасте
- 75** *А.Д. Ушков, А.А. Азаров, Л.И. Арчакова*
Диссеминированное поражение легких при нетуберкулезном микобактериозе (синдром леди Уиндермир)

Стоматология

- 80** *Е.С. Михайлова*
Современные методы лечения пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов

Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины

- 90** *О.Н. Титова, В.Д. Куликов, О.А. Суховская*
Табакокурение и грипп (обзор)

Content

Phthisiology, pulmonology

- 6** *Y. Zhao, Z. Zagdyn, M. Pavlova, L. Archakova, E. Sokolovich, P. Yablonskiy*
TB and HIV in the Russian Federation: Risk Factors of MDR-TB in HIV-infected Patients (review)
- 14** *N. Kornetova, A. Kruse, A. Nesterova, B. Ariel*
Tuberculosis of the meninges and central nervous system. Experience of clinical diagnostics in St. Petersburg for 50 years
- 25** *A. Anisimova, M. Pavlova, L. Archakova, N. Sapozhnikova, I. Chernokhaeva, P. Gavrilov, E. Sokolovich*
Mycobacteriosis of the lungs: difficulties of diagnosis and treatment (literature review)
- 32** *I. Labutin, M. Ten, V. Mezhebovsky, D. Asambaev, D. Maksimova*
Analysis of the development of tuberculosis as an epidemic process in the student environment of the Orenburg region
- 38** *V. Afonchikov, A. Vasilitsyna, V. Volchkov, D. Larin*
Mean platelet volume as a predictor of mortality in patients with severe hospital pneumonia

Surgery, orthopedics, traumatology

- 43** *A. Skorokhod, A. Kozak, I. Vasil'ev, A. Nefedov, I. Zajcev, M. Atyukov, A. Petrov, P. Yablonskiy*
Endobronchial ultrasonography with aspiration biopsy of the mediastinal lymph nodes and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy in detecting «occult» N2-N3 metastasis in patients with non-small cell lung cancer

- 54** *A. Vishnevskii, E. Shuvalova, V. Oleynik*
Generalized mycobacteriosis with secondary lesions of the spine in HIV positive patients
- 61** *O. Agranovich, M. Savina, E. Petrova, I. Komolkin*
Possibility of simultaneous transposition of segments of the pectoralis major muscle to restore flexion in the shoulder and elbow joints (clinical observation)

Functional diagnostics, radiation diagnostics

- 69** *O. Savushkina, A. Cherniak, E. Kryukov, A. Zaytsev*
The Impulse oscillometry in the diagnosis of respiratory mechanics defects in elderly patients with lung cancer
- 75** *A. Ushkov, A. Azarov, L. Archakova*
Disseminated lung damage with non-tuberculous mycobacteriosis (lady Windermere syndrome)

Stomatology

- 80** *E. Mikhailova*
Modern methods of treatment of patients with intolerance to dental construction materials

Public health and healthcare, history of medicine

- 90** *O. Titova, V. Kulikov, O. Sukhovskaya*
Tobacco smoking and influenza (review)

TB and HIV in the Russian Federation: Risk Factors of MDR-TB in HIV-infected Patients (review)

Y. Zhao^{1,2}, Z. Zagdyn¹, M. Pavlova¹, L. Archakova^{1,3}, E. Sokolovich^{1,3}, P. Yablonskiy^{1,3}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

³ St. Petersburg State University

Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Российской Федерации: факторы риска МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (обзор)

И. Чжао^{1,2}, З.М. Загдын¹, М.В. Павлова¹, Л.И. Арчакова^{1,3}, Е.Г. Соколович^{1,3}, П.К. Яблонский^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Мичиганский университет, Энн-Арбор, Мичиган, США

³ Санкт-Петербургский государственный университет

© Коллектив авторов, 2020 г.

Summary

In the article, a review of foreign and Russian literature suggests that both multidrug-resistant tuberculosis spread and the HIV epidemic are factors maintaining the high tuberculosis burden worldwide and in the Russian Federation.

The main transmission pathway for HIV-infection in the Russian Federation, as well as in other countries of Eastern Europe and Central Asia, is now attributed to heterosexual contact, which has surpassed the intravenous injection route of transmission. A rise in heterosexual risk of HIV transmission is accelerating epidemic progression amongst the general population, thereby contributing to a generalization of the epidemic process.

The authors also provide an analytical review of publications related to risk factors for multidrug-resistant tuberculosis development in HIV-infected patients. It is found that such literature is limited in foreign countries, as well as in the Russian Federation. There is information about the general role of HIV infection in tuberculosis burden,

but the influence of socio-demographic, epidemiological and clinical factors for multidrug-resistant tuberculosis development in people living with HIV is not sufficiently studied. Thus, there is a need for further studies designed to analyze the socio-demographic, epidemiological and clinical characteristics of patients with multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infection in comparison with those who are HIV-negative. Knowledge of the main risk factors for multidrug-resistant tuberculosis development in people living with HIV will allow selective and targeted use of resources to achieve effective outcomes in treatment of HIV/TB co-infected patients.

Keywords: HIV-infection, tuberculosis, HIV/TB co-infection, MDR-TB in HIV, Russian Federation, Eastern Europe and Central Asia

Резюме

В статье представлен обзор зарубежных и российских научных публикаций о распространении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью воз-

будителя и ВИЧ-инфекции как основных факторов, влияющих на сохранение высокого бремени туберкулеза в мире, в Российской Федерации.

Основным путем заражения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, как и в других странах Восточной Европы и Центральной Азии, в настоящее время становится рост гетеросексуальных контактов, сменивший внутривенный инъекционный путь инфицирования вирусом иммунодефицита человека, что усиливает распространение заболевания среди общей популяции и способствует генерализации эпидемического процесса.

Авторами также проведен аналитический обзор публикаций, связанных с факторами риска развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Установлено, что проведение таких исследований, как в мире, так и в Российской Федерации, ограничено. Имеются сведения о роли ВИЧ-инфекции в распространении туберкулеза в целом, влияние социально-

демографических, эпидемиологических и клинических факторов в развитии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у людей, живущих с ВИЧ, изучается недостаточно. В связи с этим возникает необходимость проведения исследований, направленных на анализ социально-демографических, эпидемиологических и клинических характеристик пациентов с сочетанием туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и ВИЧ-инфекции в сравнении с таковыми без ВИЧ-инфекции. Знание основных факторов риска развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у лиц с ВИЧ-инфекцией позволит избирательно и целенаправленно использовать ресурсы для достижения эффективных результатов лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, сочетание ВИЧ/ТБ, Российская Федерация, Восточная Европа и Центральная Азия

Tuberculosis co-infection with HIV (HIV/TB) is one of the fundamental issues facing global health and continues to delay disease eradication. HIV affects tuberculosis (TB) progression by manifesting as accelerated transmission and advancement through stages of disease [1, 2] and in recent years, the development and spread of TB drug-resistance has complicated effective therapy and treatment outcome in patients with HIV-infection as well as without [3, 4]. In the Russian Federation, a worsening HIV epidemic necessitates improved measures to control the spread of HIV/multidrug-resistant TB (MDR-TB) co-infection, as well as in order to continue trends of TB decline [5, 6].

While a global estimate of 10 million people fell ill with TB in 2018, this number has remained relatively stable in recent years and has improved since 2010 [7]. In the Russian Federation, data from the WHO Global Tuberculosis reports indicate that incidence and disease mortality is decreasing more rapidly (5.4% per year) than in any other high-burden country worldwide [7].

Despite these trends of improvement, TB drug-resistance is on the rise, threatening public health and global TB eradication [8]. Patients who exhibit MDR-TB do not respond well to rifampicin and isoniazid, the two most effective first-line anti-TB drugs, and experience poorer treatment success following longer, more expensive treatment regimens [8, 9]. An even rarer manifestation is extensively drug-resistant TB (XDR-TB), which consists of MDR-TB that is additionally resistant to three or more of the six classes of second-line drugs [10]. TB drug resistance is known to arise through the selection of mutations

in patients undergoing TB treatment regimens of low effectiveness or who poorly adhere to treatment, as well as through person-to-person transmission of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) [11]. Until 2011, the global problem of drug-resistant TB was not addressed directly as it was believed that advocacy of sputum-smear microscopy and first-line TB treatment alone would be most cost-efficient in resource-poor settings [5]. There are no effective preventative vaccines for drug-resistant TB, and the current BCG vaccine does little to mitigate the most common form of TB disease, pulmonary TB infection in adults [12].

Half a million new cases of rifampicin-resistant TB were estimated for 2018 worldwide, of which, 78% were considered MDR-TB [7]. By country, the largest shares of the MDR-TB global disease burden were attributed to India (27%), China (14%), and the Russian Federation (9%) and the highest proportions attributed to the former-Soviet countries (>50% of previously treated TB cases) [7]. In former-Soviet countries, a deterioration of TB control was attributed to the experienced social and economic destabilization following the disintegration of the Soviet Union, contributing as well to the rise in drug-resistant strains of MTB in the area [13]. While federal financial support for TB programs decreased in the 1990s, cessation of screening activities and insufficient drug supplies contributed to the emergence of TB drug-resistance, as well as to a nearly threefold increase in TB incidence and mortality over the course of eight years [13].

According to past monitoring data in the Russian Federation, the proportion of TB cases that achieve

smear-negation in patients with newly diagnosed TB does not exceed 70% [14]. For this reason the practice of surgical interventions, such as collapse therapy, for the treatment of TB are still widely used. The effectiveness of treatment of patients with destructive pulmonary TB is considered to be even lower and rarely to exceed 60% [14]. The argument for surgical intervention for smear-negation revolves around the belief that continued chemotherapy with second-line drugs contributes to an increase of a number of patients with MDR-TB and XDR-TB, whose share in the Russian Federation has already reached 40% [14]. In the Russian Federation, the mortality rate of MDR-TB is considered to be no less than 40% [15]. Amongst patients with MDR-TB worldwide, approximately 9–10% have XDR-TB, which bodes unfavorably for treatment outcomes [15].

Globally, in the same countries with the highest proportions of TB drug-resistance, rates of HIV infection have been on the rise [7, 16]. According to UNAIDS 2019 Data, Eastern Europe and Central Asia comprise one of two global regions where the annual number of AIDS-casualties have collectively increased since 2010 [16]. This region has been identified to have the fastest growing HIV epidemic in the world, where the annual number of HIV infections has reached 150,000, 29% higher than in 2010 [16]. Statistically, the Russian Federation and Ukraine comprised 84% of all new HIV infections in Eastern Europe and Central Asia, and exclusion of data from the Russian Federation results in a 4% decline in the region's 2010–2018 trend analysis regarding new HIV infections [16].

As higher proportions of HIV transmission in the Russian Federation were attributed to intravenous drug use in the past, recent evidence has shown that heterosexual transmission is increasing [17]. In 2016, 48% of those infected with HIV in the Russian Federation listed sex with heterosexual partners as the sole risk factor for infection [17]. In light of a shift towards heterosexual transmission, there runs a greater risk for HIV spread within the general population, which, if not efficiently addressed, will further propagate the current epidemic. As of 2016, the sociodemographic portrait of HIV patients living with HIV in Russia and visiting AIDS Centers did not differ from the distribution of citizens of the same age [18]. Across 27 regions of Russia, 7,000 patients were analyzed and determined to represent an economically and socially integrated population, whose average age fell at 34 years (18–79) [18]. As this study only concerned patients who were registered at regional AIDS Centers, it is important to note that there may exist HIV-infected populations that are currently not under observation or who are not receiving treatment. Drawing from epidemiological data from the Russian Northwestern Federal District in 2016, the highest rates of HIV detection were found amongst drug users, homosexuals and bisexuals, and the prison population [19].

At the present time in the Russian Federation, two reporting systems for HIV epidemiological monitoring are in place, operated in-country by Rospotrebnadzor and the Russian Ministry of Health [20]. In 2018, reports of newly diagnosed HIV cases between Rospotrebnadzor and the Russian Ministry of Health differed nationally by 33.4%, in the Northwestern District of Russia by 41.6%, and in Saint-Petersburg by 58.4%. These differences are attributed to the different strategies employed by the reporting systems, in which Rospotrebnadzor accounts for all newly positive immunoblots against HIV antibodies, while the Ministry of Health takes into account the number of new patients who register under dispensary observation with Regional AIDS Centers [20]. This evidence suggests that a large proportion of those who test positive for HIV are not receiving antiretroviral treatment (ART), and subsequently are not screened for TB.

Co-infection of HIV-1 and *MTB* increases the risk of active TB and rapidity of HIV-1 disease progression [21]. As the primary cellular targets of HIV-1 are CD4⁺ cells, T cell lymphocytes that are a part of the body's immune system, immune defense is compromised against secondary and opportunistic infections [21]. After HIV-1 transmission, risk of developing active TB increases 2–5 fold, which increases to 20–fold after the onset of HIV-1 induced immunodeficiency [21]. The life-expectancy of HIV-positive patients is significantly compromised by TB co-infection, while epidemiology, clinical presentations, and management of HIV and TB infections are far more complex in the case of co-infection [6, 12]. While current WHO guidelines recommend that both MDR-TB and HIV require treatment immediately upon diagnosis, there are reasonable chances that clinically significant drug-drug interactions between MDR-TB agents and antiretrovirals impact treatment efficacy and safety, warranting further pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation as well [22]. In order to effectively treat HIV-associated TB, anti-TB treatment must be integrated with ART, while simultaneously monitoring drug cytotoxicity, HIV-related comorbidities, and the development of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) [2].

In the Russian Federation, active TB infection is thought to affect 32–56% of HIV-positive patients in advanced stages of infection, a continuous leading cause of death within the HIV-positive patient population, as remains the case worldwide [23]. As is commonly observed in HIV-infected patients, TB granuloma formation may fail in immunocompromised individuals, manifesting as rapid generalization of TB disease [12]. Generalized TB in HIV-infected patients is known to be closely related to degree of immunodeficiency ($r=-0,98$), and in terms of extrathoracic localizations in HIV/TB, lesions of almost all organs are observed [24]. Bronchopulmonary symptoms are often not expressed in the co-infected patient popu-

lation, and chest X-ray may reflect presentations abnormal for TB in adults — damage to the intrathoracic lymph nodes, interstitial dissemination, and the absence of lung tissue destruction [24]. This complicates timely TB diagnosis in HIV-positive patient populations and, in the background of rapid disease progression, leads to inadequate treatment and high mortality [24].

Although global TB incidence has been trending on a decline, in developed countries, increased migration and HIV-infection attribute to a greater proportion of extrapulmonary TB [25]. Tuberculous spondylitis is a rare presentation of extrapulmonary TB that comprises 1–5% of all TB cases and 50% of bone and joint TB cases [25]. As the infection spreads through the vertebrae, the disease may lead to vertebral collapse and spinal damage, often resulting in neurological symptoms [25]. In HIV-infected patients, the severity of tuberculous spondylitis, assessed by disseminated forms and cases of multiple localization, are closely related to degree of immunosuppression [26].

From 2013 to 2017 in the Northwest District of the Russian Federation, a region considered to be well-controlled, the burden of patients with HIV/MDR-TB co-infection increased by 3.9 times (from 3.2% to 12.5%), a trend that will, if unaddressed, contribute to the slowing of the rate of TB decline [27]. Additional suggestions have proposed that the Russian Ministry of Health fully commit to financial and administrative needs at the level of local hospitals, targeting TB in vulnerable populations, such as children, those who suffer from TB co-infection, and people living with HIV [28].

In order to mitigate drug-resistant TB transmission within populations that exhibit a high burden of HIV-infection, there is recognition of an urgent need for the design of region-specific interventions [19, 29]. Their purpose would be to address implementation of rapid molecular diagnostics, assessment of regimen effectiveness, active screening of vulnerable populations and those who have come in contact with drug-resistant TB, as well as prophylactic measures [29]. In terms of HIV in the Russian Federation, it has been proposed that individual regions be classified based on current epidemic profile, based on whether HIV incidence in a defined area is increasing, decreasing, or has remained high in the past decade [19]. In this way, regional factors contributing to high HIV incidence can be assessed and analyzed in terms of drug trafficking, how informed the general population is about HIV-infection and drug use, ethnic and geographic characteristics, internal and external migration, effectiveness of prophylactic programs (i.e. anti-drug), economic resources in the region and financial support for HIV programs, and availability of laboratory and medical services [19]. Because of region-to-region variation across the Russian Federation, this strategy could simultaneously centralize epidemiological approaches, while

tailoring interventions to consider the availability of regional resources.

The rise of MDR-TB resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs as well as increased prevalence of XDR-TB challenges the effectiveness of current treatment regimens. In 2013, bedaquiline was approved for use in the United States and Europe for the treatment of MDR-TB/XDR-TB along with a WHO-approved background regimen and has since then been widely implemented in the Russian Federation [30]. Linezolid, which was approved by the FDA in 2000, has likewise been justified by tolerability and efficacy studies and has been used to treat drug-resistant TB in the Russian Federation since 2010 [31]. In 2013, delamanid also was shown to improve treatment outcome and reduce mortality in combination with an approved background regimen among MDR-TB and XDR-TB patients [32]. In recent years, delamanid has been licensed for use in the Russian Federation, but despite co-administration with bedaquiline in complex drug-resistant TB cases, combined use is not advised due to lack of evidence in regards to safety [33]. Perchlozon (4-thioureido-iminomethylpyridinium perchlorate), a Russian TB drug registered in-country in 2012, has been applied routinely in clinical practice and since then has been shown to increase the effectiveness of 6-month therapy for pulmonary MDR-TB, evaluated by smear negation and positive radiological dynamics [34]. As WHO recommendations propose that a minimum of 4 active drugs should comprise an effective drug regimen, it is important to monitor the development of adverse events arising throughout the long duration of MDR-TB and XDR-TB treatment [33]. Safety, tolerability, and effectiveness of combination drug regimens for drug-resistant TB should also be evaluated in respect to ART use.

Research surveying Eastern Europe has indicated that drug-resistant TB is associated with young age, low socioeconomic status and a history of incarceration [5]. HIV/TB co-infected patients in Eastern Europe constitute a similarly challenging population, characterized by high socioeconomic deprivation, intravenous drug use, hepatitis co-infection, and poor access to ART [11]. A 2017 study in Moscow identified that the following typical characteristics were more frequent in HIV/TB co-infected patients versus in HIV-negative TB patients: permanent resident of the city, between the ages of 31–40 years old, male, unemployed, no destruction of lung tissue, disseminated form of pulmonary TB, and previous incarceration [35].

Patients co-infected with HIV/TB may also be at increased risk than HIV-negative TB patients of developing MDR-TB, which has been attributed to a characteristic rapid disease progression in environments conducive to drug-resistant TB exposure [22, 36, 37]. Increased hospitalization of HIV-positive patients, nosocomial infection within TB facilities, contact with MDR-TB patients in the

midst of poor infection control, and a heightened risk of association with MDR-TB in prison settings have also been identified as possible contributors [36, 38]. In the Eastern European region, infrequent use of internationally recommended MDR-TB treatment regimens have also been reported, and rates of ART use and viral suppression fell below the targeted 90% [37]. A study concerning drug-susceptible and drug-resistant HIV-positive patient populations in Eastern Europe concluded that patients with MDR-TB were less likely to achieve cure or complete treatment (21.8% vs. 62.9%, $p < 0.0001$) and were more likely to die (65.5% vs. 27.0%, $p < 0.0001$) [11]. Another study conducted amongst patients throughout the Russian penitentiary system with XDR-TB showed that successful treatment outcome was poor at 21.4%, of which, 34.5% was attributed to treatment failure and 27.7% was attributed to patient discontinuation under observation [37]. Increased availability of high-quality laboratory diagnostics and continued use of collapse therapy in the penitentiary system have been proposed as possible interventions [37].

In a 2016 study in the Republic of Karelia, a high prevalence of MDR-TB was associated with late detection and delayed diagnosis of HIV/TB co-infection, where 70% of cases were classified as advanced stages of HIV [39]. Reaffirming a pressing need for efficient TB diagnosis, universal and systematic implementation of molecular diagnostic tools when TB is suspected in HIV patients, such as Gene-X-Pert, could improve treatment outcome through timely diagnosis of TB as well as determination of resistance to rifampicin [40]. Due to rapid TB disease progression and generalization in HIV-patients, a chest X-ray every six months may not be informative enough to achieve timely early detection [41]. Instead, employing several strategies, including assessing TB presentation in the intrathoracic lymphatic nodes, could strengthen criteria for timely diagnosis [41]. Inadequacies and difficulty in diagnosing TB amongst HIV-positive patient populations remains a problem in the Russian Federation, with greater than 80% of diagnoses made through passive case-finding [41].

In the Russian Federation, there exist additional challenges despite the fact that increased centralization of molecular genetic diagnostic methods has greatly improved the efficiency and accuracy of *MTB* detection [42, 43]. Timely TB detection continues to be difficult to achieve in the HIV-positive patient population due to rapid disease progression in the context of severe immunosuppression, however, factors such as marginalization stemming from psychosocial pressures and stigmatization may also play a role [44, 45]. A study at Botkin's Infectious Disease Hospital in St. Petersburg suggested moderate to high stigmatization amongst HIV-patients, with greatest emotional significance surrounding the dis-

closure of their diagnosis. It was shown that higher emotional burden associated with diagnosis disclosure correlated positively with a higher level of education [46]. In the Republic of Karelia, it was also noted that input of HIV/TB patients from the Federal Penitentiary System contributed significantly to disease distribution in the general population in this region [39]. In this way, increased social support for marginalized groups such as the homeless and the previously-incarcerated could improve monitoring among these risk groups, as well as ease disease burden within the general population [39].

Psychosocial factors may also play a role in the integrity of treatment adherence, preventing relapse and the development of drug-resistant TB, especially a challenge within key risk groups in the Russian Federation, namely migrant populations, intravenous drug-users, the homeless, and the prison population [11, 39, 37, 44, 47]. The incarceration of intravenous drug-users creates a situation of increased risk of HIV and TB transmission amongst prison populations, which is worsened by high levels of internal and international migration [48]. As acquired drug resistance was previously attributed to *de novo* mutations following poor treatment adherence, evidence following analysis has suggested that the bulk of MDR-TB cases may be attributed to transmission, where approximately 96% of new MDR-TB cases and 61% of previously treated cases were due to transmission [11, 49]. In this way, the exercise of greater control measures for screening and early diagnosis within high-risk populations could mitigate transmission of drug-resistant TB, thereby decreasing likelihood of co-infection with HIV.

At present day, evidence indicates that internationally recommended MDR-TB treatment regimens are infrequently adhered to in Eastern Europe, and difficulties in achieving adequate ART use and viral suppression were linked to non-cooperativity in the patient population and weaknesses in the sphere of health care [37]. In HIV-patient populations, urgent improvements need to be made in early and efficient TB diagnostics, increased access to- and implementation of second-line TB drugs, prompt ART initiation and viral load monitoring [6]. In this way, improved management of HIV/TB patients in Eastern Europe, especially those with MDR-TB, begins with systematization of HIV/TB diagnosis and treatment.

In review of Russian and international literature, there is little work that focuses on risk factors that may contribute to the development of MDR-TB within HIV-infected populations. As studies specific to the Eastern European region have shown that drug resistant TB and TB/HIV co-infection are significantly characterized by socioeconomic deprivation, it would be valuable to assess the degree of marginalization associated with the frequency of co-infection and the development of MDR-TB. Definitive evidence could help direct the implementation

of region-specific support measures for high-risk groups that are notoriously difficult to reach.

While significant progress has been made in the global reduction of TB infection, a rise in drug-resistant presentations of TB poses further complications for co-infection with HIV. In the Russian Federation, a reduction in HIV/TB and HIV/MDR-TB may require revisions for a centralized system of HIV reporting and region-specific strategies. Additionally, co-infected patients could benefit from an integration across specialties, namely in administering treatment for TB and HIV in one centralized location, so patients do not have to separately visit TB

dispensaries and Regional AIDS Centers [50]. Greater control within high-risk populations to streamline early TB detection and treatment initiation, as well as treatment adherence, has the potential to reduce transmission of drug-resistant TB. Urgent action is needed to integrate TB and HIV interventions in the face of rising TB drug-resistance and a worsening HIV-epidemic in the Russian Federation [6, 47].

Конфликт интересов. Авторы не имеют какого-либо конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors do not declare any conflict of interest.

References

- Nusbaum R. J., Calderon V.E., Huante M.B. et al. Pulmonary Tuberculosis in Humanized Mice Infected with HIV-1. *Sci Rep.* 2016; 6 (February): 1–11.
- Bruchfeld J., Correia-Neves M., Kallenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5 (7): 1–15.
- Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Battista Migliori G. Tuberculosis treatment and drug regimens. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5 (5): 1–12.
- Ahmed A., Rakshit S., Vyakarnam A. HIV-TB co-infection: Mechanisms that drive reactivation of Mycobacterium tuberculosis in HIV infection. *Oral Dis.* 2016; 22: 53–60.
- Dadu A., Hovhannesian A., Ahmedov S., van der Werf M.J., Dara M. Drug-resistant tuberculosis in eastern Europe and central Asia: a time-series analysis of routine surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (2): 250–258.
- Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких* 2017; 95 (3): 13–19. [Nechaeva O.B. Tuberculosis epidemic situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2017; 95 (3): 13–19 (In Russ.)].
- Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
- Bastard M., Sanchez-Padilla E., Du Cros P. et al. Outcomes of HIV-infected versus HIV-non-infected patients treated for drug-resistance tuberculosis: Multicenter cohort study. *PLoS One* 2018; 13 (3): 1–14.
- Dean A.S., Zignol M., Falzon D., Getahun H., Floyd K. HIV and multi-drug-resistant tuberculosis: overlapping epidemics. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (1): 247–251.
- TB Elimination (Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR TB)). CDC. 2012: 1–2.
- Post F.A., Grint D., Werlinrud A.M. et al. Multi-drug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Eur. *J. Infect.* 2014; 68 (3): 259–263.
- Pawlowski A., Jansson M., Sköld M., Rottenberg M.E., Källenius G. Tuberculosis and HIV Co-infection. *PLoS Pathog.* 2012; 8 (2): e1002464.
- Yablonskii P.K., Vigel A.A., Galkin V.B., Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia: Its history and its status today. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (4): 372–376.
- UNAIDS Data 2019. 2019.
- Яблонский П.К., Соколович Е.Г., Аветисян А.О., Васильев И.В. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения). *Медицинский альянс* 2014; (3): 4–10. [Yablonskiy P.K., Sokolovich E.G., Avetisyan A.O., Vasilyev I.V. Role of thoracic surgery in pulmonary tuberculosis treatment (review and the authors' observations). *Meditsinskiy al'yans* 2014; (3): 4–10 (In Russ.)].
- Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких* 2017; 95 (11): 5–17. [Vasilyeva I., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S. Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian federation. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2017; 95 (11): 5–17 (In Russ.)].
- Pokrovsky V. Tuberculosis and HIV/AIDS: the alien and the predator. *Lancet* 2017; 390 (10102): 1618–1619.
- Покровская А.В., Корырина Н.В., Гущина Ю.Ш., Суворова З.К., Покровский В.В. Социально-демографический портрет пациента, живущего с ВИЧ и посещающего центры СПИД в России. *Терапевтический архив* 2016; 88 (11): 12–16. [Pokrovskaya A.V., Kozyrina N.V., Gushchina Y.S., Yurin O.G., Suvorova Z.K., Pokrovsky V.V. The sociodemographic portrait of a patient living with HIV and visiting AIDS centers in Russia. *Terapevticheskiy arkhiv* 2016; 88 (11): 12–16 (In Russ.)].
- Беляков Н.А., Рассохин В.В., Бобрешова А.С. Противодействие ВИЧ-инфекции и рост заболеваемости в России. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2017; 9 (2): 82–90. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Bobreshova A.S. Countermeasures against HIV and increased HIV incidence in Russia. *VICH-infektsiya i immunosupressii* 2017; 9 (2): 82–90 (In Russ.)].
- Загдын З.М. Система учета случаев ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2019; (3): 5–10. [Zagdyn Z.M. The HIV case reporting system in the Russian Federation. *Current problems of healthcare and medical statistics* 2019; (3): 5–10 (In Russ.)].
- Bell L.C.K., Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018; 16 (2): 80–90.
- Mukonzo J., Aklillu E., Marconi V., Schinazi R.F. Potential drug-drug interactions between antiretroviral therapy and treatment regimens for multi-drug resistant tuberculosis: Implications for HIV care of MDR-TB co-infected individuals. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 83: 98–101.
- Зимица В.Н., Батыров Ф.А., Зюзя Ю.Р., Кравченко А.В. и др. Туберкулез множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и диагностики. *Инфекционные болезни* 2012; (2): 45–50. [Zimica V.N., Batyrov F.A., Zyuzya Yu.R., Kravchenko A.V. et al. Multiple-localization

- tuberculosis in HIV-infected patients: clinical course and diagnosis. *Infektsionnyye bolezni* 2012; (2): 45–50 (In Russ.).
24. *Lacerda C., Linhas R., Duarte R.* Tuberculous spondylitis: A report of different clinical scenarios and literature update. *Case Rep Med.* 2017.
 25. *Решетнева Е.В., Мушкин А.Ю., Зими́на В.Н., Лазарева А.С.* ВИЧ-инфекция и туберкулез позвоночника: основные аспекты общей проблемы. *Инфекционные болезни* 2015; 13 (4): 22–29. [*Reshetneva E.V., Mushkin A.Yu., Zimina V.N., Lazareva A.S.* HIV infection and spinal tuberculosis: the basic aspects of a common problem. *Infectious diseases* 2015; 13 (4): 22–29 (In Russ.).]
 26. *Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яблонский П.К. и др.* Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и ВИЧ-инфекцией в Северо-Западном регионе России. *Медицинский альянс* 2019; (2): 6–23. [*Galkin V., Sterlikov S., Yablonskiy P. et al.* The dynamics of the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection in the North-West region of Russia. *Meditsinskiy al'yans* 2019; (2): 6–23 (In Russ.).]
 27. *Носик М.Н., Рыманова И.В., Севостьянихин С.Е., Рыжов К.А., Собкин А.Л.* Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ) у впервые выявленных больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ. *Успехи медицинской микологии* 2018; 260–262. [*Nosik M.N., Rymanova I.V., Sevost'yanikhin S.E., Ryzhov K.A., Sobkin A.L.* Multidrug-resistant tuberculosis (TB-MDR) in newly diagnosed patients with HIV-associated tuberculosis. *Uspekhi meditsinskoy mikologii* 2018; 260–262 (In Russ.).]
 28. *Balakrishnan V.S.* The changing face of tuberculosis care in Russia. *Lancet Respir Med.* 2018; 6 (4): 249–250.
 29. *Khan P.Y., Yates T.A., Osman M. et al.* Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19 (3): e77–e88.
 30. *Lewis J.M., Hine P., Walker J. et al.* First experience of effectiveness and safety of bedaquiline for 18 months within an optimised regimen for XDR-TB. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (5): 1581–1584.
 31. *Zimenkov D.V., Nosova E.Y., Kulagina E.V. et al.* Examination of bedaquiline- and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; (72): 1901–1906.
 32. *Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L. et al.* Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2013; (41): 1393–1400.
 33. *Maryandyshev A., Pontali E., Tiberi S. et al.* Bedaquiline and Delamanid Combination Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23 (10): 1718–1721.
 34. *Чернохаева И.В., Павлова М.В., Старшинова А.А. и др.* Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминометилпиридиния (перхлорзон). *Практическая медицина* 2015; (1): 81–85. [*Chernokhaeva I.V., Pavlova M.V., Starshinova A.A. et al.* Efficacy of treatment by perchloron of multidrug-resistant tuberculosis. *Prakticheskaya meditsina* 2015; (1): 81–85 (In Russ.).]
 35. *Богородская Е.М., Синицын М.В., Белоловский Е.М., Борисов С.Е., Котова Е.А.* Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве. *Туберкулез и болезни легких* 2017; 95 (10): 17–26. [*Bogorodskaya E.M., Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Kotova E.* Impact of HIV infection on the structure of new tuberculosis cases detected in the city of Moscow. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2017; 95 (10): 17–26 (In Russ.).]
 36. *Mesfin Y.M., Hailemariam D., Biadgign S., Kibret K.T.* Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (1): 1–9.
 37. *Efsen A.M.W., Schultze A., Post F.A. et al.* Major Challenges in Clinical Management of TB / HIV Coinfected Patients in Eastern Europe Compared with Western Europe and Latin America. *PLOS One* 2015; 10 (12): 1–17.
 38. *Мясникова Е.Б., Сагеева Н.Р., Журавлев В.Ю., Яблонский П.К.* Нозокомиальная туберкулезная инфекция — обоснование концепции эпидемиологической диагностики. *Медицинский альянс* 2014; (1): 6–18. [*Myasnikova E.B., Sagieva N.R., Yu J.V., Yablonskiy P.K.* Nosocomial TB Infection: Need in Epidemiologic Diagnosis Concept. *Meditsinskiy al'yans* 2014; (1): 6–18 (In Russ.).]
 39. *Маркелов Ю.М., Пахомова Е.В., Рожкова И.И.* Особенности распространения и летальность больных с сочетанной инфекцией ВИЧ+ТБ в Карелии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2016; 8 (3): 65–73. [*Markelov Y.M., Pahomova E.V., Rozhkova I.I.* Distribution and Mortality Patterns in Patients Co-Infected With HIV and TB in Karelia. *VICH-infektsiya i immunosupressii* 2016; 8 (3): 65–73 (In Russ.).]
 40. *Guenauoui K., Harir N., Ouardi A. et al.* Use of GeneXpert *Mycobacterium tuberculosis* / rifampicin for rapid detection of rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of clinically suspected multi-drug resistance tuberculosis cases. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4 (9): 168–174.
 41. *Пантелеев А.М., Никулина О.В., Драчева М.С., Пантелеева О.В.* Критерии своевременной диагностики туберкулеза. *Медицинский совет* 2016; (10): 120–124. [*Panteleev A.M., Nikulina O.V., Dracheva, M.S., Panteleeva O.V.* Criteria of modern tuberculosis diagnostics in HIV-infection patients. *Meditsinskiy sovet* 2016; (10): 120–124 (In Russ.).]
 42. *Зими́на В.Н., Микова О.Е., Варецкая Т.А. и др.* Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией при использовании современного алгоритма этиологической диагностики заболевания. *Инфекционные болезни* 2018; 16 (1): 28–34. [*Zimina, V.N., Mikova O.E., Varetskaya T.A. et al.* Detection of mycobacterium tuberculosis in sputum of patients with HIV infection using a modern algorithm of etiological diagnosis of disease. *Infektsionnyye bolezni* 2018; 16 (1): 28–34 (In Russ.).]
 43. *Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Журавлев В.Ю., Гащенко Н.Н., Шульгина М.В.* Бактериологическая и молекулярно-генетическая верификация бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2014; 16 (4): 248–253. [*Solov'yeva N.S., Otten T.F., Zhuravlev V.YU., Gashchenko N.N., Shul'gina M.V.* Bacteriological and molecular genetic verification of bacteremia in HIV-infected patients. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2014; 16 (4): 248–253 (In Russ.).]
 44. *Stosic M., Vukovic D., Babic D. et al.* Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: A case-control study. *BMC Public Health* 2018; 18 (1): 1–8.
 45. *Загдын З.М.* Организация выявления туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации с высоким уровнем ее распространенности. *Социальные аспекты здоровья населения* 2019; 65 (2). [*Zagdyn Z.M.* Organization of Tuberculosis Screening Among HIV-Infected Patients in the Russian Regions With High HIV Prevalence. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2019; 65 (2) (In Russ.).]
 46. *Лиознов Д.А., Николаенко С.Л., Жигалов А.А. и др.* Стигматизация у больных с ВИЧ-инфекцией и сопутствующей опийной наркоманией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2012; 4(3): 52–56. [*Lioznov D., Nikolaenko S., Zhigalov A. et al.* Stigma in HIV-infected patients with comorbid opioid addiction. *VICH-infektsiya i immunosupressii* 2012; 4 (3): 52–56 (In Russ.).]

47. *Beyrer C., Wirtz A.L., O'Hara G., Léon N., Kazatchkine M.* The expanding epidemic of HIV-1 in the Russian Federation. *PLoS Med.* 2017; 14 (11): 6–11.
48. *Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В.* ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: «оба хуже». *Туберкулез и болезни легких* 2014; 6: 3–8. [*Pokrovsky V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V.* HIV-infection and Tuberculosis in Russia. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2014; (6): 3–8 (In Russ.).]
49. *Kendall E.A., Fofana M.O., Dowdy D.W.* The burden of transmitted multi-drug resistance among epidemics epidemics of tuberculosis: A transmission model. *Lancet Respir Med.* 2015; 3 (12): 963–972.
50. *Krupitsky E.M., Zvartau E.E., Lioznov D.A. et al.* Co-morbidity of infectious and addictive diseases in St. Petersburg and the Leningrad Region, Russia. *Eur. Addict Res.* 2006; 12 (1): 9–12.

Поступила в редакцию 28.11.2019 г.

Information about authors:

Zhao Yimeng — Research trainee at the scientific-methodological department of St. Petersburg, State Research Institute of Phthiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation, bachelor of science in biochemistry, University of Michigan, Ann Arbor: St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation: 191036, Russia, St. Petersburg, Ligovskiy pr. 2-4; 500 S. State St., Ann Arbor, MI 48109, USA; e-mail: zhaoyime@umich.edu; ORCID 0000-0002-4217-7061; *Zagdyn Zinaida Moiseevna* — MD, PhD, senior research scientist at the scientific-methodological department of St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation, 191036, Russia, St. Petersburg, Ligovskiy pr. 2-4; e-mail: dinmetyan@mail.ru; ORCID 0000-0003-1149-5400;

Pavlova Mariya Vasilyevna — Doctor of medical science, professor, leading research scientist, head of “Phthiopulmonology” direction at St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation, 191036, Russia, St. Petersburg, Ligovskiy pr. 2-4; e-mail: mv@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136;

Archakova Ludmila Ivanovna — Doctor of medical science, deputy head doctor on the medical field of St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, associate professor at the medical faculty of St. Petersburg State University: St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation, 191036, Russia, St. Petersburg, Ligovskiy pr. 2-4; St. Petersburg State University, 199034, Russia, St. Petersburg, University Embankment, 7-9; e-mail: spbniif_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988-8510;

Sokolovich Evgeniy Georgievich — Doctor of medical science, professor, deputy director on science at St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology; professor at the hospital surgery department of St. Petersburg State University: St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation, 191036, Russia, St. Petersburg, Ligovskiy pr. 2-4; St. Petersburg State University, 199034, Russia, St. Petersburg, University Embankment, 7-9; e-mail: sokolovich@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-4794-0588;

Yablonskiy Piotr Kazimirovich — Doctor of medical science, professor, Director of St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Dean of medical faculty of St. Petersburg State University: St. Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation, 191036, Russia, St. Petersburg, Ligovskiy pr. 2-4; St. Petersburg State University, 199034, Russia, St. Petersburg, University Embankment, 7-9; e-mail: director@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-43859643.



www.med-alyans.ru

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

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

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

Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы. Опыт клинической диагностики в Санкт-Петербурге на протяжении 50 лет

Н.В. Корнетова¹, А.Н. Крузе², А.И. Нестерова¹, Б.М. Ариэль¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Туберкулезная больница № 8, г. Павловск

Tuberculosis of the meninges and central nervous system. Experience of clinical diagnostics in St. Petersburg for 50 years

N. Kornetova¹, A. Kruse², A. Nesterova¹, B. Ariel¹

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² Tuberculosis Hospital N 8, Pavlovsk

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

Представлен анализ клинической картины и диагностики туберкулезного менингита (ТМ) у 926 больных, лечившихся в стационарах Санкт-Петербурга в 1965–1994 гг. (1-я группа) и в 1995–2018 гг. (2-я группа). Показано, что клиническая картина ТМ определяется формой туберкулеза и свойственным ей характером генерализации при наличии повторных волн бактериемии, повышенной чувствительности оболочек мозга и аллергического васкулита большей или меньшей тяжести. Имеются клинические особенности ТМ при первичном туберкулезе легких и его ранней крупноочаговой и поздней милиарной генерализации, а также при гематогенном туберкулезе. У больных 1-й и 2-й групп клиническая картина ТМ в одних отношениях обнаруживает заметное сходство, в других же — существенное различие. Несмотря на типичную симптоматику, ранняя диагностика ТМ имела место менее чем у 20% больных. Приведены клинические примеры, иллюстрирующие необычное развитие ТМ, и ярко контрастирующие с его обычным течением. Обсуждается ряд объективных и субъективных факторов, способствующих неблагоприятной эволюции ТМ и его летальному исходу. К ним относятся своеобразие современного туберкулеза, в особенности при его со-

четании с ВИЧ-инфекцией, а также врачебные ошибки, связанные с незнанием патогенеза туберкулеза и несоблюдением минимума обследования на туберкулез.

Ключевые слова: менингит, туберкулез, клиника, диагностика, редкие случаи

Summary

The clinic and diagnostics of tuberculosis meningitis (TM) in 926 patients treated in St. Petersburg hospitals in 1965–1994 (group 1) and in 1995–2018 (group 2) is presented. The TM clinic is demonstrated to be determined by the form of tuberculosis and its characteristic generalization nature in the presence of repeated waves of bacteremia and allergic vasculitis of greater or lesser severity. There is clinical peculiarity of TM in primary pulmonary tuberculosis and its early large-focal and late miliar generalization, as well as in hematogenous tuberculosis. In patients of the 1st and 2nd groups the TM clinic shows in some respects a noticeable similarity, in others — a significant difference. Despite the typical symptoms, early diagnosis of TM took place in less than 20% of patients. Clinical examples illustrating the unusual development of TM, contrasting with its usual course, are given. A number of objective and subjective factors contributing to the adverse evolution of TM and

its lethal outcome are discussed. These include the peculiarity of modern tuberculosis, especially when associated with HIV infection, as well as medical errors associated with ignorance of the pathogenesis of tuberculosis

and failure to comply with the minimum examination for tuberculosis.

Keywords: meningitis, tuberculosis, clinical picture, diagnostics, rare cases

Введение

Туберкулезный менингит (ТМ) является одной из наиболее тяжелых форм туберкулеза. Это редкая, трудно диагностируемая патология, возникающая при генерализации воспалительного процесса, уже имеющегося в каком-либо туберкулезном очаге. Для развития ТМ требуется ряд условий, важнейшими из которых являются повторные волны бактериемии, наличие аллергического васкулита и сенсбилизация оболочек мозга.

Заболеваемость ТМ составляет 0,05–0,01 на 100 тыс. населения [1]. В доантибактериальную эру это было смертельное осложнение первичного и гематогенного туберкулеза, его лечение стало возможным с открытием туберкулостатических препаратов. Первоначально оно проводилось эндолюмбально, к 1965 г. были достигнуты большие успехи и без эндолюмбальных введений лекарственных препаратов.

В основу классификации ТМ положены его патологоанатомические особенности: преимущественная локализация воспалительного процесса и характер экссудата. Различают базиллярный менингит, менингоэнцефалит и спинальную форму, а с учетом характера экссудата — серозный, серозно-фибринозный, гнойный и геморрагический менингиты. Вместе с тем в классификации учитываются и патогенетические особенности:

- 1) туберкулезный менингит при первичном туберкулезе и ранней крупноочаговой генерализации;
- 2) туберкулезный менингит при поздней (милитарной) генерализации;
- 3) туберкулезный менингит при гематогенном туберкулезе.

Типичный ТМ, или базиллярный лептоменингит, возникает чаще всего при гематогенном поражении сосудистых сплетений, когда вторично инфицируются спинномозговая жидкость и оболочки мозга. Реже речь идет о первичном (прямом) гематогенном поражении сосудов мозга и мягких мозговых оболочек, и особенно редко — о лимфогенном и контактном (из очагов Рича, костей черепа и позвоночника). В таком случае развивается специфическое гранулематозное воспаление, локализующееся, как правило, в оболочках основания головного мозга, реже — его свода (resp. конвексимальной поверхности). Также редко поражаются оболочки

спинного мозга в шейном, грудном и поясничном отделах и вещество самого спинного мозга.

Первое специализированное отделение для лечения ТМ было открыто в Ленинграде в 1948 г. в больнице им. Куйбышева (ныне Мариинской), где оно работало до 1960 г., после чего было переведено в туберкулезную больницу Калининского района (1960–1971) и, наконец, в туберкулезную больницу № 2, где и функционирует с тех пор.

Материалы и методы исследования

В статье представлен анализ клинического течения и диагностики ТМ и туберкулеза центральной нервной системы (ЦНС) у 926 больных, лечившихся в специализированном менингитном отделении туберкулезной больницы № 2 Санкт-Петербурга и осмотренных в консультативном порядке в различных соматических больницах города с 1965 по 2018 г. Исходя из эпидемиологии туберкулеза, мы разделили всех больных на две группы: 1-я группа — 526 больных, наблюдавшихся в 1965–1994 гг.; 2-я группа — 400 больных, наблюдавшихся в 1995–2018 гг. (табл. 1).

Таблица 1

Число больных, наблюдавшихся в разные годы

1-я группа		2-я группа	
годы наблюдения	число больных	годы наблюдения	число больных
1965–1974	122	1995–2004	188
1975–1984	171	2005–2018	212
1985–1994	233	–	–
Всего	526	Всего	400

Результаты и их обсуждение

Клинико-диагностические особенности туберкулезного менингита у больных 1-й группы

Как хорошо известно, 60–90-е гг. прошлого века были временем благополучия по туберкулезу. По низким показателям детского и подросткового туберкулеза Ленинград лидировал в СССР. Прогрессирующие формы первичного туберкулеза среди жителей Ленинграда практически не наблюдались, а одни из

наиболее тяжелых и ярких заболеваний, таких как казеозная пневмония и милиарный туберкулез, были даже исключены из клинической классификации. Благополучным (в основном) был и социальный статус больных. Их возраст составлял от 15 до 82 лет. Женщины составляли 51%, мужчины — 49%.

У 449 (85%) больных менингит был диагностирован как первое проявление туберкулеза, причем источник генерализации был столь мал, что клинически не улавливался. Туберкулез легких и других органов как источников инфекции выявлялся уже после диагностики менингита, а у 266 (50%) больных менингит оставался единственным проявлением туберкулеза. Остальные 77 (15%) больных наблюдались в туберкулезном диспансере, в том числе 42 человека — по активной группе (туберкулез легких, туберкулез костей и суставов), и были сняты с учета по выздоровлению. В течении менингита у них, как и у впервые выявленных больных, различий, в сущности, не было. У 35 человек ТМ развился на фоне основного курса химиотерапии активного или затихающего туберкулеза легких. Важнейшие условия развития заболевания — алкоголизм, тяжелая сопутствующая патология и неполноценная терапия, когда симптомы менингита появлялись на фоне распространенной милиаризации, а общие симптомы интоксикации преобладали над менингеальными.

Клиническая картина ТМ в 1965–1994 гг. у подавляющего большинства больных была типичной, хорошо известной по неоднократным описаниям в литературе [2–5] и укладывавшейся в следующую схему.

На 1-й неделе заболевания, когда в оболочках имеются расстройства кровообращения и неспецифические воспалительные изменения, наблюдаются лихорадка и постепенное развитие менингеального синдрома. Повышение температуры носит различный характер — от субфебрилитета до больших суточных колебаний с резкими подъемами и падениями (свыше 3 °С) до нормальных и субнормальных цифр (resp. лихорадка гектического типа). Появляются головная боль и рвота, постепенно нарастают оболочечные симптомы — ригидность затылочных мышц и симптомы Кернига и Бабинского, в разгаре заболевания резко выраженные. Одним из ранних признаков раздражения ЦНС, предшествующих развитию менингеального синдрома, являются патологические зрачковые реакции в виде осцилляции зрачков на свет.

Согласно нашим наблюдениям такой характерный симптом ТМ, как головная боль, отличается рядом особенностей. Так, например, она может нарастать постепенно на фоне лечения или отсутствовать даже при обширных генерализациях. Это касается и рвоты, которая наблюдается тоже далеко не у всех больных.

На 2-й неделе заболевания присоединяется базальная неврологическая симптоматика — парез

III, VI и VII пар черепных нервов. На первом месте по частоте поражения (70%) стоит глазодвигательный нерв (III пара). Свойственную этой патологии полную триаду в виде птоза, мидриаза и расходящегося косоглазия мы наблюдали редко, у большинства больных имелась легкая симптоматика, такая как диплопия, анизокория, сужение глазной щели, ограничение движений глазного яблока. На втором месте по частоте поражения стоит отводящий нерв (VI пара), при поражении которого обнаруживается сходящееся косоглазие (40%), иногда с обеих сторон, — тоже нередкое. Третье место принадлежит лицевому нерву (VII пара). Очень часто мы наблюдали такой симптом пареза лицевого нерва, как сглаженность носогубной складки. Периферический парез и паралич этого нерва встречались редко, а грубый двусторонний паралич наблюдался всего один раз. Нервы бульбарной группы поражались при заднебазилярных менингитах и на поздних стадиях ТМ.

На 3-й неделе заболевания развивается синдром оглушения сознания с типичными его проявлениями в виде помрачения сознания, нарушения ориентировки в окружающем, чередования периодов ясного сознания с кратковременным туманным восприятием действительности, когда активность больного понижается и контакт с ним значительно затрудняется. Появляется и очаговая неврологическая симптоматика — парезы и параличи центрального типа, обусловленные прогрессирующим эндартериитом мозговых сосудов аллергической природы. Нарушений кровообращения по геморрагическому типу у больных этой группы нам не довелось наблюдать.

У некоторых больных на ранней стадии возникала кратковременная слабость конечностей одной половины тела (resp. по гемитипу) за счет спазма мозговых сосудов и динамического нарушения мозгового кровообращения, появлялись гемипарезы (у 22 больных — 4%) и нижние парапарезы с нарушением функции тазовых органов (у 15 больных — 3%). Вместе с тем грубые параличи наблюдались редко.

К началу 4-й недели при неблагоприятном развитии заболевания наступает смерть.

Развитию менингеального синдрома предшествует продромальный период, продолжительность которого колеблется от одной недели до нескольких месяцев. Отмечаются эпизоды недомогания, подъемы температуры, тупые ноющие боли, кашель и т.п. Больные повторно обращаются в медицинские учреждения и наблюдаются там с такими диагнозами, как грипп, пневмония, пиелит, острый живот, гнойный менингит и т.п.

Ранняя диагностика заболевания (в срок до 10 дней) имела место менее чем у 20% больных, хотя общая симптоматика и укладывалась в типичную.

Отклонение в сторону слишком острого развития менингеального синдрома (1–2 дня вместо обычных 7–8) мы наблюдали у 41 больного (8%) (табл. 2). Это были преимущественно молодые люди, повторно ревакцинированные БЦЖ, и приезжие из Закавказья. Одним из примеров может служить острый ТМ, когда его угрожающие симптомы в виде головной боли, рвоты, температуры 38 °С у одной больной появились в самолете, летевшем из Грозного в Ленинград. Больная была госпитализирована прямо из аэропорта. Через 2 дня после поступления в стационар у нее появились симптомы множественного поражения III, VI и VII пар черепных нервов. После проведения специфической терапии наступило полное излечение.

Таблица 2

Динамика развития туберкулезного менингита у больных 1-й группы

Динамика развития заболевания	Число больных	
	абс.	%
Типичный туберкулезный менингит	478	91
Острый туберкулезный менингит	41	8
Хронически текущий туберкулезный менингит	7	1

У 7 (1%) больных, 3 из которых — жители Севера, мы наблюдали хронические разлитые базиллярные и конвекситальные ТМ с длительностью до 1 года и более (см. табл. 2). В клинической картине на первый план выступали, как правило, локальная неврологическая симптоматика и снижение зрения при нормальной или субфебрильной температуре и малых оболочечных симптомах. На глазном дне определялись резко выраженные застойные изменения сосков зрительных нервов с проминацией в стекловидное тело и кровоизлияниями. Эти больные длительно лечились у нейрохирургов с диагнозом «опухоль мозга». В 3 случаях диагноз ТМ поставлен после операции и гистологического исследования биопсийного материала, когда был установлен обширный фибропластический процесс в оболочках мозга с туберкулезными бугорками разной давности. Тогда же было проведено исследование ликвора, обнаружившее типичную картину ТМ. При лечении в нашем отделении отмечалось выздоровление.

При обычном течении ТМ застойные диски зрительных нервов относительно невелики, и их диаметр заметно уменьшается по мере улучшения общего состояния больных. В 2 случаях мы наблюдали неврит зрительных нервов с исходом в слепоту при позднем поступлении в стационар. Специфические поражения оболочек глаза (хориоретиниты, увеиты, милиарные и солитарные фликтены) быстро сходили на нет на фоне лечения, и за все 50 лет только один раз мы наблюда-

ли тяжелейший генерализованный увеит и поражение всех оболочек обоих глаз у молодого мужчины с изолированным ТМ. На протяжении 1 года у него отмечались периодические обострения даже после санации ликвора; в исходе развилась полная слепота, и больной погиб через 1 год после начала лечения. На вскрытии было обнаружено обширное рубцевание в оболочках головного мозга.

Судя по нашим наблюдениям, решающее значение в диагностике ТМ принадлежит исследованию спинномозговой жидкости, относительная плотность которой, в норме составляющая 1003–1008, повышается за счет изменения ее состава. Пункцию мы делали, как правило, утром натощак с параллельным исследованием уровня сахара в крови. У части больных был при этом впервые выявлен сахарный диабет.

Типичная картина ликвора, характеризующаяся умеренным лимфоцитарным плеоцитозом (100–200 клеток в 1 мкл при норме до 5 в 1 мкл), повышенным содержанием белка (в норме 0,2–0,4 г/л) и пониженным содержанием глюкозы (в норме 2,8–3,9 ммоль/л), при однократном исследовании наблюдалась далеко не всегда; так, при конвекситальных менингитах и обширных диссеминациях в ликворе до лечения преобладали не лимфоциты, а нейтрофилы. При легких серозных ТМ содержание белка было низким, а при тяжелых спинальных формах и ликворном блоке — очень высоким. О тяжести ТМ можно было судить и по степени снижения концентрации глюкозы. Для диагностики ТМ необходимы повторные пункции, при которых обнаруживаются колебания состава ликвора в очень больших пределах. Мы полагаем, что пункции обязательно должен предшествовать осмотр окулиста.

Патогномичным считается обнаружение в ликворе микобактерий туберкулеза (МБТ). В 1-й группе наблюдений они были выявлены всего лишь у 26 (5%) больных.

У некоторых больных ТМ преобладали воспалительные изменения в мозговой ткани, и тогда на авансцену выступала очаговая неврологическая симптоматика, в то время как менингеальная отходила на задний план или же исчезала вовсе. Чаще всего такое течение мы наблюдали у женщин 40–50 лет, что связано, возможно, со свойственной этому возрасту склонностью к спазмам мозговых сосудов, повышению артериального давления и эндокринным нарушениям. Туберкулезные энцефалиты подобного рода, когда пациенты поступают в нервную клинику как сосудистые больные, исключительно трудны для диагностики. Решающую роль в этом случае играют люмбальные пункции и терапия *ex juvantibus*.

Менингоэнцефаломиелит с нижним парапарезом, нарушением функции тазовых органов и пролежнями мы наблюдали у 7 (1%) человек в качестве конечной

стадии недиагностированного ТМ, реже спинальная симптоматика преобладала уже на 1-й неделе. Все больные со спинальными нарушениями переводились в наше отделение в терминальной стадии после длительного пребывания в нейрохирургической клинике, где находились с диагнозом «опухоль мозга» без исследования ликвора. При люмбальной пункции обнаруживался патологический характер ликвора, что было поводом для консультации и перевода в специализированное менингитное отделение.

Один больной с менингоэнцефаломиелитом (19 лет, солдат, уроженец одной из южных республик СССР) умер. Двое были долечены с большими остаточными явлениями. У 2 больных без неврологической симптоматики, ранее асоциальных, хронический фибропластический менингомиелит с грубым нижним парапарезом был диагностирован через 8 и 10 лет после выписки за нарушение режима.

Туберкулезный менингит при первичном туберкулезе и ранней крупноочаговой генерализации

ТМ может развиваться при любой форме туберкулеза, но чаще всего это бывает при первичном и гематогенном туберкулезе с повторными волнами бактериемии [6]. Как уже говорилось выше, патогенетическую основу генерализации составляет повышенная чувствительность к МБТ, иными словами, отрицательная фаза иммунитета.

Согласно нашим наблюдениям именно форма туберкулеза и свойственный ей характер генерализации во многом определяли клиническую картину ТМ. Так, при первичном туберкулезе имелись признаки ранней крупноочаговой и поздней милиарной генерализации, источниками которой служат внутригрудные лимфоузлы с активными специфическими изменениями (туберкулезный бронхоаденит как элемент первичного комплекса). При рентгенологическом исследовании у таких больных определялись усиление прикорневого легочного рисунка и очаги по ходу лимфатических сосудов наряду с плевральными изменениями. Раннюю генерализацию называют еще «метастатической», поскольку при рентгенологическом исследовании в легких определяются крупные очаги «пучком», напоминающие метастазы рака. Излюбленная локализация таких «метастазов» — растущий орган: у детей — это кости, а у подростков — верхние доли легких, плевра, половые органы. Процесс распространяется не только гематогенным, но и лимфогенным, контактным или бронхогенным путем.

Поздняя генерализация как осложнение благоприятно протекавшего первичного туберкулеза проявляется после повторных волн бактериемии при «затихающем» первичном комплексе. Обычно это

происходит спустя 3–5 мес после формирования последнего, когда патогенетическое своеобразие первичного туберкулеза в известной мере еще сохраняется, и прежде всего в том, что касается алергизации, одним из следствий которой и является гематогенная генерализация. Источником ее служат не только внутригрудные лимфоузлы, но и любой гематогенный очаг отсева, как легочный, так и экстраторакальный, возникший в период ранней генерализации.

Менингит как осложнение первичного туберкулеза мы наблюдали только у 36 больных 1-й группы в возрасте 15–20 лет (23 человека) и 21–24 года (13 человек). Это были солдаты первого года службы — уроженцы отдаленной сельской местности в Средней Азии и на Кавказе. Менингит был у них выявлен в качестве первоначального проявления туберкулезной инфекции и расценен как осложнение первичного туберкулеза на основании следующих данных: наличие типичных проявлений первичного туберкулеза в виде полиаденита, бронхоаденита, плеврита, выража туберкулиновых проб, отсутствия следов перенесенного туберкулеза и сведений о туберкулиновых пробах и вакцинации BCG, рубцов от BCG и т.п.

Таблица 3

Клинические особенности туберкулезного менингита при первичном туберкулезе легких у 36 больных

Клинические особенности туберкулезного менингита	Частота, абс. число
Лихорадочный период 2–3 дня — 1 мес и более	36
Температура тела 37,2–40 °С	36
Головная боль	36
Рвота	18
Поражение черепных нервов	23
Гемипарез	3
Нижний парапарез	4
Менингеальный синдром, в том числе в минимальной степени	36 5
Застойные явления на глазном дне	12
Бронхоаденит «туморозный»	3
Бронхоаденит «малый»	33
Крупные очаги в подключичной зоне	8
Милиарные и крупные очаги раннего периода	3
Экссудативный плеврит	8
Полисерозит	1
Дизурия	18

Клиническая картина ТМ с менингеальным синдромом, вовлечением черепных нервов и другими симптомами поражения ЦНС развивалась у этих 36 больных постепенно, сочетаясь с лихорадкой, головной болью и рвотой (табл. 3). У более молодых больных чаще, чем у остальных, отмечались застойные явления на глазном дне и дизурия. Частота этих поражений приведена в табл. 3, где показано, кроме того, что у 6 больных имелись крупные очаги в легких (resp. в подключичной зоне), а у 3 больных наряду с рассасывавшимися крупными очагами ранней генерализации там имелись еще и милиарные очаги. У 8 больных был экссудативный плеврит, у 1 — полисерозит. Иными словами, у целого ряда больных этой группы определялись одновременно признаки не только ранней, но и поздней генерализации.

Источником менингита был бронхоаденит, причем у 3 больных — туморозный, у остальных же — «малый». Важнейшую роль в диагностике ТМ играло исследование ликвора. Согласно нашим наблюдениям типичный для ТМ состав ликвора выявлялся не в первых, а в повторных пункциях, то есть шаг за шагом по мере развития заболевания.

Туберкулезный менингит при поздней (милиарной) генерализации

ТП при поздней (милиарной) генерализации у больных 1-й группы был, как правило, одним из проявлений тотальной генерализации. У 3 больных (8%) заболевание было подострым, с повторными вспышками на протяжении многих месяцев даже на фоне химиотерапии и постепенным вовлечением в процесс паренхиматозных органов, серозных оболочек и всех групп лимфоузлов. У 1 больного с тотальной генерализацией обнаруживались симптомы поражения забрюшинных лимфоузлов с формированием натечника, выявленно-го на операции через 1 год после начала лечения.

Висцеральная симптоматика оставляла как бы в тени клиническую картину ТМ, и поэтому практически во всех случаях отмечалось позднее его выявление.

В клинической картине ТМ на первый план выступали ярко выраженные симптомы интоксикации: гектическая лихорадка с температурой 39–40 °С, спутанное сознание, резкая слабость, адинамия, увеличение печени и селезенки, микрогематурия, микроальбуминурия и микроцилиндрурия. Оболочечные симптомы были выражены в большей или меньшей степени. При всем том число лейкоцитов в крови не превышало $12 \times 10^9/\text{мл}$, а СОЭ — 15–38 мм/ч. В первых анализах ликвора преобладали нейтрофилы. Излечение (с минимальными остаточными изменениями) было достигнуто в 33 случаях. 3 больных ТМ и милиарным туберкулезом легких умерли. Все они были переведены в наше отделение уже в терминальную фазу. У од-

ного имелся базилярный менингит, а у другого — спинальная форма с нижним парапарезом, пролежнями и сепсисом. В обоих случаях обнаруживались нерезко увеличенные бифуркационные лимфоузлы с казеозом и наличием МБТ. Вместе с тем у третьего умершего, 25 лет, имелась крайне злокачественная форма первичного туберкулеза — «железисто-серозный тип». Он болел около 1 года, но диагноз ТМ так и не был поставлен даже при повторных биопсиях лимфоузлов, поскольку постоянно обнаруживались исключительно некротические изменения. На вскрытии был сформулирован такой патологоанатомический диагноз: «Генерализованный казеозный лимфаденит с поражением внутригрудных, брыжеечных и периферических лимфоузлов, милиарный туберкулез селезенки, печени и почек. Генерализованный полисерозит. Менингоэнцефалит».

Представляет особый интерес развитие ТМ с наличием МБТ и характерной симптоматики милиарного туберкулеза у женщины 76 лет, заболевшей спустя 6 мес после выявления регионарного лимфаденита шейных лимфоузлов и первичного туберкулезного аффекта не в легком, а в левой небной миндалине. Течение менингита на фоне лечения было abortивным, и полное излечение наступило через 6 мес.

Туберкулезный менингит при гематогенном туберкулезе

Мы наблюдали 120 больных гематогенным туберкулезом, 50 из которых состояли на учете в туберкулезном диспансере с открытой формой туберкулеза легких и с различными формами внелегочного туберкулеза (табл. 4). У части больных источник генерализации был установлен уже после диагностики милиарного туберкулеза и ТМ.

Таблица 4

Число больных гематогенным туберкулезом, состоявших на учете в диспансере с различными диагнозами

Форма туберкулеза	Число больных
Туберкулез легких	12
Туберкулез костей и суставов	2
Урогенитальный туберкулез	6
Туберкулез периферических лимфоузлов со свищами	12
Туберкулез брыжеечных лимфоузлов	2
Туберкулезный перикардит	7
Туберкулезный полисерозит	9
Всего	50

Наши наблюдения показали, что при гематогенном туберкулезе, как и при первичном в фазе прогрессирования и лимфогематогенной генерализации, у больных 1-й группы имелась классическая клиническая картина общего острого милиарного туберкулеза. Большею частью это была уже, в сущности, терминальная фаза болезни, протекавшей с несколькими волнами бактериемии и высыпания бугорков. Аллергические проявления при гематогенном туберкулезе были выражены гораздо ярче, чем при первичном. Привлекали к себе внимание, кроме того, и резко выраженные вегетососудистые нарушения.

Поскольку формирование экстрапульмональных очагов в печени, селезенке, лимфоузлах, почках и серозных оболочках предшествовало развитию туберкулеза легких, до постановки диагноза ТМ больные наблюдались с такими диагнозами, как гепатит, пиелит, лимфогранулематоз, «острый живот», коллагеноз, миокардит и целый ряд других. Независимо от источника генерализации, ведущим в клинической картине при гематогенном туберкулезе было септическое состояние разной степени тяжести.

Выявлению менингоэнцефалита нередко предшествовали эпизоды кратковременной пирамидной недостаточности, нарушения речи, периодическое онемение языка. У 2 больных наблюдалась слабость нижних конечностей при одновременном парезе III пары черепных нервов, что послужило поводом для ошибочного диагноза «рассеянный склероз». У 25 больных мы наблюдали острый общий милиарный туберкулез, протекавший чрезвычайно злокачественно в виде одномоментного высыпания огромного количества бугорков одинаковых размеров во всех органах вследствие внезапного резкого срыва иммунитета и массивной бактериемии. Это были тифобациллез Ландузи и тифоидный туберкулез.

Тифобациллез Ландузи, или острейший туберкулезный сепсис с летальным исходом через 12–14 дней от начала заболевания мы наблюдали у 3 больных, консультированных в соматических больницах за 1–2 дня до смерти. На вскрытии во многих органах были найдены некротические очаги без признаков специфичности с наличием МБТ.

Тифоидная форма была диагностирована у 22 больных, из которых 10 умерли в первые дни, а 12 — через 20–25 дней от начала заболевания. У всех умерших имелась экссудативно-некротическая реакция с формированием очагов одинаковой величины и структуры.

Крайней тяжестью отличался гематогенный туберкулез у 22 мужчин с легочным кровотечением. На рентгенограммах у них определялась свежая двусторонняя симметричная милиарная диссеминация наряду со старыми изменениями, а в ликворе — ти-

пичные патологические изменения. При всем том менингеальная и базальная неврологическая симптоматика была слабо выражена. В таких случаях мы диагностировали не ТМ, а менингеальный туберкулез. У 14 из 22 больных наступил летальный исход.

Согласно нашим наблюдениям менингит при гематогенном туберкулезе отличается рядом особенностей. Он может возникнуть с первой волной генерализации и быть довольно тяжелым, выступая на первый план в клинической картине, когда доминируют симптомы разлитого рассеянного менингоэнцефалита с яркими вегетососудистыми нарушениями и склонностью к спазму мозговых сосудов. При патологоанатомическом исследовании в таких случаях обнаруживался как распространенный аллергический панваскулит с некрозом сосудистой стенки, тромбозом и кровоизлияниями, особенно в сосудах ствола мозга, так и периваскулярное высыпание бугорков.

Оболочечные симптомы у большей части больных были слабо выражены, а у ряда больных не определялись. Рано развивались такие симптомы, как оглушенность, потеря сознания, те или иные нарушения психики. В ликворе у 60% больных преобладали нейтрофилы; уровень белка был постоянно повышен, а уровень глюкозы понижен. Низкое содержание последней в ликворе было показателем тяжести заболевания, и иногда оно предшествовало другим изменениям. У 20% больных в ликворе неоднократно выявлялись МБТ. Течение менингоэнцефалита даже на фоне интенсивной терапии было затяжным, многоволновым с развитием параличей, вегетососудистыми и диэнцефальными кризами и постоянными колебаниями плеоцитоза.

ТМ может иметь и стертую форму, присоединяясь к поражениям других органов на любой волне диссеминации, в том числе на терминальной. Более того, будучи в ряде случаев полностью бессимптомным, ТМ диагностируется только после спинномозговой пункции.

Заканчивая анализ наших наблюдений, проведенных в 1965–1994 гг., необходимо сказать, что все больные получали адекватную специфическую терапию с учетом соответствующих инструкций и рекомендаций тех лет, и был накоплен уникальный опыт индивидуализированного лечения ТМ: летальность не превышала 10–12%.

Клинико-диагностические особенности туберкулезного менингита у больных 2-й группы

К началу 1990-х годов наметились существенные изменения в клинике туберкулеза. В составе больных был высокий процент мигрантов из южных республик СССР, асоциальных элементов, больных хроническим алкоголизмом, бывших заключенных. 70% больных были в возрасте 20–40 лет, преобладали мужчины 25–40 лет. В 1995 г. мужчин среди больных было 55%, жен-

щин — 45%. В 2010 г. мужчин стало уже вдвое больше, чем женщин, а в 2015 г. — в 3 раза больше.

Так же как и в 1-й группе, у 80–85% больных 2-й группы менингит выявлялся в качестве первого проявления туберкулеза, а точнее первичного туберкулеза легких, который хотя и предшествовал менингиту, но почти никогда не диагностировался до него. Изолированный менингит в 1994–2005 гг. наблюдался у 35% больных, а к 2015 г. этот показатель снизился до 20% и менее. Клиническая картина ТМ у больных 1-й и 2-й групп в одних отношениях обнаруживала заметное сходство, в других же — существенное различие.

Постоянным симптомом остается повышение температуры, иногда лишь на 1 час в сутки. Имеет значение разность между максимальной и минимальной температурой, и для ее выявления назначалось измерение температуры каждые 3 часа. У всех больных преобладали симптомы общей интоксикации. Головной боли и рвоты у тяжелых больных может и не быть. Оболочечные симптомы определялись даже при низком плеоцитозе.

Ликвор у больных 2-й группы при изолированных менингитах и малой генерализации имеет вид классического серозно-фибринозного экссудата. Цитоз в одних случаях может быть нормальным, как и содержание белка, но уровень сахара снижается. Отмечаются и колебания цитоза в пределах от нормы до пятизначных цифр. У отдельных больных 2-й группы мы наблюдали геморрагический ликвор (как и экссудат в плевре и перикарде), чего не было в 1-й группе.

Обращает на себя внимание отсутствие закономерной последовательности в развитии симптомов заболевания, его более или менее четкой стадийности. Уже к концу 1-й недели не исключается развитие острого отека головного мозга с потерей сознания, а также судорог и странностей поведения. В качестве одного из наиболее ярких примеров можно привести историю болезни мужчины 26 лет с острым гнойным ТМ с температурой 39 °С, головной болью, непрерывной рвотой и резко выраженными оболочечными симптомами при полном сохранении сознания. При спинномозговой пункции было выявлено высокое давление и гнойный тип ликвора, а плеоцитоз достигал 16 043 в 1 мл (это был максимум за весь полувековой срок наблюдений). Посевы ликвора на микрофлору роста не дали. Антибиотики широкого спектра не назначались. На фоне противотуберкулезной терапии уже в первые дни наступило улучшение, и больной был долечен без остаточных изменений. В последующие более 10 лет наблюдения рецидивы не отмечались.

«Классические» формы первичного туберкулеза мы наблюдали только у 2 больных 20 и 22 лет — оба иностранные студенты родом из Йемена и Эфиопии. У обоих был установлен контакт с бациллярным боль-

ным. Ликвор типичный. Диагноз был поставлен в первые 10 дней после появления симптомов заболевания. Одновременно с ТМ у обоих выявлялись «мягкие» очаги ранней крупноочаговой генерализации, или очаги Мальмроса–Хедвала в одной из подключичных зон и бронхоаденит; кроме того, у одного из этих больных был экссудативный плеврит, а у другого — туберкулез подмышечных лимфоузлов. На фоне лечения заболевание протекало легко.

Почти у 80% больных 2-й группы туберкулез ЦНС вообще и ТМ в частности являлись результатом прогрессирования туберкулеза органов дыхания. Ведущей формой поражения ЦНС стал менингоэнцефалит. Это, прежде всего, тяжелый острый менингоэнцефалит с быстрым развитием отека головного мозга; значительно реже (у 4–5% больных) встречался менингоэнцефаломиелит. Изолированные базиллярные менингиты составляли лишь меньшинство (около 20%). Ярких базиллярных менингитов с экссудативным компонентом воспаления мы в последние годы не наблюдали. Хотя нерезкая базальная неврологическая симптоматика обнаруживалась почти постоянно, на первый план выступала очаговая пирамидная, обусловленная типичным аллергическим васкулитом. Ни на МРТ, ни на вскрытии увеличения числа туберкулезных очагов в мозге, как крупных, так и миллиарных, у больных 2-й группы в сравнении с больными 1-й группы мы не наблюдали. В этой группе у больных имелись не только ишемические инсульты, но и геморрагические поражения, такие как обширные субарахноидальные кровоизлияния и множественные инфаркты головного мозга.

В качестве показательного примера приводим одно из наших наблюдений.

Больной Л., 44 лет, прапорщик. Поступил в наше отделение 14.05.2001, скончался спустя 3 дня 18.05.2001. В конце февраля 2001 г. появились боли в груди и кашель, и при обращении к врачу 11 марта был диагностирован трахеобронхит. На рентгенограмме 19 марта была обнаружена двусторонняя инфильтрация легочной ткани, справа — прикорневая, слева — нижнедолевая, и расширение корня. Диагностирована пневмония, и с 19.03 по 4.04 проводилась терапия цефазолином и гентамицином.

28 марта была выполнена фибробронхоскопия и обнаружены отек и крупнобугристая инфильтрация правого верхнедолевого и промежуточного бронхов. При гистологическом исследовании биоптата — очаги некроза, скопления эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток. С 14.04 по 14.05 больному проводилась специфическая противотуберкулезная терапия, и 14 мая он был переведен в туберкулезную больницу № 2. 15.05 развился правосторонний гемипарез с потерей сознания. В ликворе цитоз 168/3, относительное число нейтрофилов 95,5%, большое количество

эритроцитов, содержание глюкозы 2,58 ммоль/л (в крови 7,8 ммоль/л). Смерть наступила 18.05 (через 2,5 мес от начала заболевания).

Патологоанатомический диагноз был сформулирован таким образом: «Туберкулезный бронхоаденит. Двусторонняя казеозная пневмония: справа — прикорневая верхнедолевая, слева — нижнедолевая крупноочаговая. Некротические очаги генерализации в легких, почках и надпочечниках. Менингоэнцефалит, геморрагический инфаркт левой теменной и затылочной долей (гематома размерами 5,6×4,3×3 см)».

Наш опыт свидетельствует о том, что у больных 2-й группы нередко обнаруживаются экстраторакальные очаги-метастазы в паренхиматозных органах и в костях. При УЗИ они не всегда визуализируются, и об их наличии в печени и почках следует судить по величине печеночных показателей и анализам мочи, в которой у 1–2% больных находят МБТ. При активном туберкулезном спондилите чаще, чем при других формах, обнаруживается менингоэнцефаломиелит, когда в воспалительный процесс вовлекаются оболочки спинного мозга.

У больных 2-й группы значительно чаще, чем у больных 1-й группы, наблюдались периферические полиневриты, что связывают с вовлечением сосудов, питающих нервы. Это отмечалось и другими авторами, что, скорее всего, послужило поводом для того, чтобы в 2003 г. внести полиневропатию в классификацию туберкулеза. Вместе с тем ретробульбарный неврит, крайне редко встречающийся, коль скоро судить по его единичным описаниям в литературе [7], когда диагноз ставится на основании отсутствия других этиологических факторов, наличия активного туберкулеза и благоприятного эффекта от специфической терапии, мы наблюдали всего лишь у трех женщин 22, 28 и 42 лет. У одной из них это был двусторонний ретробульбарный неврит, а у двух других — односторонний. Во всех трех случаях зрение полностью восстановилось на фоне лечения.

Застойные изменения на глазном дне у больных 2-й группы, так же как и у больных 1-й группы, наблюдались лишь при экссудативном характере воспаления и при хронических продуктивных менингоэнцефалитах, но не при остро прогрессирующем туберкулезе.

То же касается и таких специфических поражений глаз, как хориоретинит, увеит и фликтены, которые у больных 2-й группы в процессе лечения исчезали столь же быстро, как и у больных 1-й группы.

Крайне редко у больных 2-й группы наблюдался острый общий милиарный туберкулез. Это были всего лишь 2 случая в 2012 и в 2017 г., причем у обоих больных имелась ВИЧ-инфекция с развитием СПИДа, а милиарная диссеминация являлась терминальной фазой многоволновой генерализации.

При успешном лечении ТМ у больных СПИДом в сочетании с туберкулезом легких ТМ большей частью не рецидивировал. Это касается и тех больных, у которых туберкулез легких прогрессировал. До 2007 г. мы наблюдали развитие ТМ после излечения туберкулеза легких всего у 3 больных. Начиная с 2007 г. и в последующие годы, когда больница № 2 стала профильной по СПИД, число таких случаев значительно увеличилось.

У подавляющего числа больных 2-й группы диагноз ТМ был поставлен относительно поздно при наличии обширной генерализации, как ранней крупноочаговой, так и милиарной, когда летальный исход неизбежен. Наш опыт показал, что при больших генерализациях существенно важное значение имеет полная ареактивность. Крайняя тяжесть состояния и резко выраженные оболочечные симптомы сочетаются с нормальным цитозом, и лишь содержание сахара в ликворе снижено. Это естественно ставит под сомнение диагноз ТМ.

Заключение

В настоящее время ТМ не является столь же частой находкой на аутопсийном материале, как 80 лет тому назад, когда число умерших с этой патологией доходило до 4% от общего числа умерших [8]. Вместе с тем он по-прежнему остается одной из наиболее тяжелых форм туберкулеза, что обусловлено не только тяжестью патологического процесса в самих оболочках головного мозга и его веществе, но и тем общим фоном гематогенной генерализации, на котором развиваются эти местные изменения. Речь идет об аллергии в самом общем ее понимании, иначе говоря, об «иной», необычной реактивности в понимании К. фон Пирке, не подразделенной, в свою очередь, на анафилактические, цитотоксические и иммунокомплексные аллергические реакции.

У 80–85% больных ТМ выявляется как первая манифестация первичного туберкулеза легких, но исключительно редко диагностируется до него и расценивается как «изолированный менингит», что, естественно, накладывает тень на патогенетическую обоснованность диагноза. Анализ нашего материала показал, что с годами число таких малообоснованных диагнозов существенно сократилось. В самом деле, если в 1965–1994 гг. «изолированные менингиты» наблюдались у 50% больных, то в 1994–2005 и в 2005–2015 гг. этот показатель снизился соответственно до 35% и даже 20%. В этом, естественно, отражается динамика клинической симптоматики ТМ, в одних отношениях остающейся более или менее стабильной, в других же претерпевающей значительные изменения, отмеченные выше. В первую четверть полувека наших наблюдений у подавляющего числа больных

общая клиническая картина заболевания развертывалась последовательно и постепенно, со многими характерными особенностями на каждой неделе, в том числе с появлением базальной неврологической симптоматики на 2-й неделе, то есть так, как это было описано в литературе.

В последнюю четверть полувека закономерная последовательность развития клинической картины ТМ утратилась, и уже к концу 1-й недели стало возможным развитие острого отека головного мозга с потерей сознания и судорогами, а также психическими расстройствами. Яркие базиллярные лептоменингиты с преобладанием экссудативного компонента воспалительной реакции в последние годы не наблюдались, хотя нерезко выраженная базальная симптоматика обнаруживалась постоянно. Наблюдались массивные ишемические инсульты и многочисленные инфаркты головного мозга, а также обширные субарахноидальные кровоизлияния. Значительно чаще, чем в 1965–1994 гг., диагностировались периферические невриты.

Несмотря на типичную клиническую картину, ранняя диагностика ТМ (до 10 дней от начала заболевания) отмечалась менее чем у 20% больных. Хуже всего обстояло дело с конечной стадией менингоэнцефаломиелимита, трактовавшегося без исследования ликвора как опухоль мозга. Чрезвычайную трудность ранней диагностики ТМ в современных условиях подчеркивают многие авторы [9, 10]. Наши данные, касающиеся Санкт-Петербурга, ближе всего к показателям по Москве и по Новосибирской области.

Наш опыт позволил убедиться в том, что от первичного аэрогенного заражения с развитием изменений в легких и внутригрудных лимфоузлах до милиарной диссеминации и менингита проходит 2–3 мес, когда на фоне нескольких волн бактериемии (resp. вспышек и затуханий) развивается раннее крупноочаговое обсеменение легких и других органов. Такие больные многократно обращаются к врачу, даже повторно госпитализируются, их неоднократно консультируют специалисты, тем не менее диагноз туберкулеза так и не ставится. Обычно думают о пневмонии, что неудивительно, если вспомнить, что при первичном туберкулезе первоначально бывает затихание даже без лечения; диагностируют также рак легкого с метастазами, поскольку определяются увеличенные внутригрудные лимфоузлы, а изменения в легких связаны с корнем. На самом же деле речь идет о прикорневом инфильтрировании, крупноочаговом (метастатическом) обсеменении разновеликими очагами или лимфо-бронхогенном обсеменении нижней доли при прорыве лимфоузла в бронх (чаще в 6-м сегменте). Диагноз туберкулеза ставится при этом зачастую только после биопсии лимфоузла, бронха, легкого, плевры и обнаружения МБТ. Трудности диагностики усугубля-

ются в связи с тем, что у больных 2-й группы наблюдаются все маски туберкулеза, такие как септическая, сердечная, абдоминальная, полиневритическая и ревматизм Понсе.

Неблагоприятному развитию ТМ с неизбежным летальным исходом способствует ряд объективных и субъективных факторов. В первую очередь это своеобразие современного туберкулеза, в особенности при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, когда у ослабленных больных при обширной генерализации типичные гранулемы с эпителиоидными и гигантскими клетками отсутствуют и резко выражен альтеративно-экссудативный компонент воспаления с преобладанием некротических изменений. Помимо этого, нельзя исключить и ошибки врачей, связанные с незнанием патогенеза современного туберкулеза, несоблюдение минимума обследования на туберкулез, неудовлетворительный сбор анамнеза и т.п.

Появились необычные острые формы туберкулеза легких с быстрым формированием казеоза, увеличением внутригрудных лимфоузлов (на всех уровнях) и склонностью к генерализации, напоминающие те, что были описаны В.Т. Швайцар [11], М.Г. Ивановой [12] и другими авторами, считавшими, что речь идет о хронически текущем первичном туберкулезе легких. Трудно избавиться от мысли, что в настоящее время инфекция развивается именно так, как когда-то и было описано этими авторами, то есть после аэрогенного заражения при резком срыве иммунитета; в качестве причин последнего могут быть названы СПИД, хронический алкоголизм, смена места жительства (миграция), наличие тяжелой сопутствующей патологии (сахарный диабет и др.). Вместе с тем эндогенная реинфекция из внутригрудных лимфоузлов у больных 2-й группы, как и у больных 1-й группы, встречается не столь уж часто.

Генерализация при остро прогрессирующих формах туберкулеза первичного генеза требует особенно пристального внимания. Такие ее формы наблюдались в Ленинграде во время блокады в 1942 г. у 30–40% больных и были описаны М.Б. Ариелем и Е.Е. Клионским [13]. Сопоставляя эти работы с нашими данными, следует сказать, что законы генерализации при остро прогрессирующих формах туберкулеза первичного генеза являются в известной мере консервативными, сохраняя свою силу и по сие время. Согласно нашим представлениям развитие гематогенного туберкулеза, осложненного милиаризацией, при подостром или хроническом течении не зависит от источника генерализации, будь то внутригрудные лимфоузлы, легкие, кости или же мочеполовой туберкулез.

Наклонность к генерализации при остро прогрессирующем туберкулезе у больных 2-й группы связана не только с поражением внутригрудных

лимфоузлов, но и с ярчайшим генерализованным васкулитом, вовлекающим как мелкие и средние, так и крупные сосуды. С другой стороны, нельзя не иметь в виду массивный прорыв инфекции в кровяное русло и инфицирование мозговых оболочек гематогенным путем. Летальный исход наблюдается уже спустя 2 нед, а не через 3–4 нед. Можно согласиться с А.Г. Хоменко, В.Ю. Мишиным и В.И. Чукановым [14], что речь идет по сути дела о сепсисе с частым инфекционно-

токсическим шоком, инфарктами головного мозга и других органов, ДВС-синдромом, острым отеком головного мозга и т.п.

Таким образом, полувековое наблюдение ТМ в стационарах Санкт-Петербурга убедительно свидетельствует в пользу того, что в понимании сущности этой патологии не изжит еще целый ряд проблем, служащих известным препятствием на пути его ранней диагностики, а значит, и эффективной терапии.

Список литературы

1. Шилова М.В. Итоги оказания противотуберкулезной помощи населению России в 2003 г. Проблемы туберкулеза 2005; (6): 3–10. [Shilova M.V. The results of the TB care provision to the Russia population in 2003. Problems tuberculosis 2005; (6): 3–10 (In Russ.)].
2. Корнетова Н.В. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы у взрослых. Внегочный туберкулез. Руководство для врачей. под ред. Н.А. Браженко. СПб.: СпецЛит 2013: 96–126. [Kornetova N.V. Tuberculosis of the meninges and central nervous system in adults. Extrapulmonary Tuberculosis. A guide for doctors. Ed. N.A. Brazhenko. SPb.: SpecLit 2013: 96–126 (In Russ.)].
3. Wilkinson R.J., Rohlwinck U., Misra U.K. et al. Tuberculous meningitis. Nat. Rev. Neurol. 2017; 13 (10): 581–598. doi: 10.1038/nrneurol.2017.120.
4. Sutlas P.N., Unal A., Forta H. et al. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. Infection 2003; 31: 387–91. <https://doi.org/10.1007/s15010-003-3179-1>.
5. Thwaites G.E., Tran T.H. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. Lancet Neurol. 2005; 4: 160–170. doi: 10.1016/S1474-4422(05)01013-6.
6. Струков А.И. Формы легочного туберкулеза в морфологическом освещении. «Библиотека врача-патологоанатома» Научно-практический журнал им. Н.Н. Аничкова. СПб. 2014; (151): 87. [Strukov A.I. Forms of pulmonary tuberculosis in the morphological point of view. «Biblioteka vracha-patologo-anatoma» Nauchno-prakticheskij zhurnal im. N.N. Anichkova. SPb. 2014; (151): 87 (In Russ.)].
7. Трон Е.Ж. Заболевания зрительного пути. М.: Медицина, Ленингр. отд. 1968: 201–202. [Tron E.Zh. Diseases of the visual pathway. M.: Medicine. Leningrad Dep. 1968: 201–202 (In Russ.)].
8. Ерофеев П.П. Патологическая анатомия туберкулеза центральной нервной системы. Архангельск: Изд. Архангельского гос. мед. ин-та 1947: 329. [Erofeev P.P. Pathological anatomy of tuberculosis of the central nervous system. Arkhangelsk 1947: 329 (In Russ.)].
9. Лазарева О.Л. Особенности диагностики, течения и лечения туберкулезного менингита у взрослых. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2005. [Lazareva O.L. Features of the diagnosis, course and treatment of tuberculous meningitis in adults. Autoref. dis. ... cand. med. sciences. M. 2005 (In Russ.)].
10. Стукалина Е.Ю. Особенности туберкулеза центральной нервной системы в эпидемически неблагоприятном регионе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск 2004. [Stukalina E.Yu. Features of central nervous system tuberculosis in an epidemically disadvantaged region. Autoref. dis. ... cand. med. sciences. Novosibirsk 2004 (In Russ.)].
11. Швайцар В.Т. Первичный туберкулез у взрослых. Современные вопросы патологии анатомии туберкулеза легких. Л.: ОГИЗ 1936: 20–28. [Schweizer V.T. Primary tuberculosis in adults. Modern trends in pathology anatomy of pulmonary tuberculosis. L.: OGIZ 1936: 20–28 (In Russ.)].
12. Иванова М.Г. Патоморфология туберкулеза легких в юношеском возрасте. Проблема туберкулеза 1947; 5: 56–67. [Ivanova M.G. Pathomorphology of pulmonary tuberculosis in adolescence. Problema tuberkuleza 1947; 5: 56–67 (In Russ.)].
13. Ариэль М.Б., Клионский Е.Е. Туберкулез и нарушения питания. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. М.: Медгиз 1951: 206–237. [Ariel M.B., Klonsky E.E. Tuberculosis and malnutrition. The Experience of Soviet Medicine in the Great Patriotic War 1941–1945. M.: Medgiz 1951: 206–237 (In Russ.)].
14. Мишин В.Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009: 208. [Mishin V.Yu. Drug-resistant pulmonary tuberculosis: a training manual. M.: GEOTAR-Media 2009: 208. (In Russ.)].

Поступила в редакцию 07.06.2019 г.

Сведения об авторах:

Корнетова Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, фтизиатр Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; ORCID 0000-0001-7587-6160;

Крузе Алла Николаевна — фтизиатр Туберкулезной больницы № 8; 196620, г. Павловск, ул. Мичурина, д. 34; e-mail: btbc8@zdrav.spb.ru; ORCID 0000-0002-5918-6431;

Нестерова Анна Игоревна — невролог ЗАО «МЕДИ»; 191025, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 82; e-mail: anna151062@gmail.com; ORCID 0000-0001-7285-3895;

Ариэль Борис Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, патологоанатом, научный консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: arielboris@rambler.ru; ORCID 0000-0002-7243-8621.

Микобактериозы легких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы)

А.И. Анисимова, М.В. Павлова, Л.И. Арчакова, Н.В. Сапожникова,
И.В. Чернохаева, П.В. Гаврилов, Е.Г. Соколов

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Mycobacteriosis of the lungs: difficulties of diagnosis and treatment (literature review)

A. Anisimova, M. Pavlova, L. Archakova, N. Sapozhnikova,
I. Chernokhaeva, P. Gavrilov, E. Sokolovich

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

В настоящем обзоре представлены данные литературы по классификации нетуберкулезных микобактерий, распространенности, эпидемиологии, клинической картине. Анализ результатов исследований позволяет выявить распространенность микобактериозов в мире, основные пути передачи. Представлены некоторые материалы из клинических рекомендаций Британского торакального общества (BTS) 2017 г. по алгоритму обследования и диагностики микобактериозов. Лечение микобактериозов является сложной задачей, эффективность терапии остается крайне низкой. По данным британских исследователей, доля пациентов с микобактериозами, вызванными *M. avium complex* (MAC), *M. malmoense*, *M. xenopi*, которые получили различные схемы терапии и полностью завершили курс лечения с положительной клинической и лабораторной динамикой, а также не имели рецидивов в течение года после проведенного лечения, составляет всего 28%. По данным других исследований, включавших пациентов с конкретными видами НТМБ, эффективность терапии составляет 30–50% для заболеваний, вызванных *M. abscessus*, 50–70% — для MAC и около 80–90% — для *M. malmoense* и *M. Kansasii*.

Ключевые слова: микобактериозы легких, нетуберкулезные микобактерии, диагностика, лечение

Summary

This review presents the literature data on classification of non-tuberculosis mycobacteria, prevalence, epidemiology, clinical picture. The analysis of the research results reveals the prevalence of mycobacteriosis in the world, the main ways of transmission. Some data of clinical recommendations of the British thoracic society (BTS) 2017 on the algorithm of examination and diagnosis of mycobacteriosis are presented. Treatment of mycobacteriosis is a difficult task, the effectiveness of therapy remains extremely low. According to the British researchers, the proportion of patients with mycobacteriosis caused by MAC, *M. malmoense*, *M. xenopi*, who received various regimens of therapy and completely completed the course of treatment with positive clinical and laboratory dynamics, as well as did not have relapses within a year after treatment, is only 28%. According to other studies involving patients with specific types of NTMB, the effectiveness of therapy ranges from 30–50% for diseases caused by *M. abscessus*, 50–70% for MAS and about 80–90% for *M. malmoense* and *M. Kansasii*.

Keywords: lungs mycobacteriosis, non-tuberculosis mycobacteria, diagnosis, treatment

Введение

Инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), являются важной проблемой здравоохранения в большинстве стран. В мире, в том числе и России, отмечается увеличение заболеваемости микобактериозами легких. В нашей стране до настоящего времени остается ограниченной информация о распространенности заболеваний легких, вызванных НТМБ. Диагностика микобактериозов иногда занимает длительное время. Нередко такие пациенты поступают в противотуберкулезные учреждения и получают необоснованно длительно противотуберкулезную терапию. В настоящем обзоре литературы представлены некоторые данные о микобактериозах, которые могут помочь практическим врачам правильно и вовремя поставить диагноз.

Нетуберкулезные микобактерии

Род *Mycobacterium* представляет собой тонкие, палочковидные клетки с характерным свойством кислотоустойчивости, аэробные, медленнорастущие, свободноживущие или паразиты позвоночных. Свойство кислотоустойчивости, обусловленное присутствием восков в клеточных стенках, особенно важно для определения микобактерий. Растут медленно или очень медленно; видимые колонии появляются через 2–60 сут при оптимальной температуре. Представители некоторых видов очень требовательны к составу среды, нуждаются в специальных добавках к среде (*M. paratuberculosis*) или не поддаются культивированию (*M. leprae*). Широко распространены в почве и воде; некоторые виды — облигатные паразиты и патогенны для позвоночных. Микобактерии делятся на быстро- и медленнорастущие. Медленнорастущие микобактерии образуют хорошо заметные одиночные колонии более чем через 7 сут только при сохранении определенных условий, а именно: оптимальной температуры, богатой среды, использовании очень разбавленного посевного материала [1]. По клиническому значению микобактерии делятся на патогенные (*M. tuberculosis*, *M. leprae*), условно-патогенные (*M. avium*, *M. Kansasii* и др.), непатогенные (*M. flavescens*). На данный момент по разным источникам описано более 170 видов микобактерий. Около 60 видов НТМБ вызывают заболевания. НТМБ являются условно-патогенными бактериями [2].

Классификация НТМБ, разработанная Раньоном (1954), основана на их культуральных различиях. По этой классификации выделяют четыре группы микобактерий [3].

Группа I — фотохромогенные микобактерии (*M. asiaticum*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*).

Группа II — скотохромогенные микобактерии (*M. gordonae* и *M. scrofulaceum*).

Группа III — нефотохромогенные микобактерии (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. xenopi*, *M. terrae*, *M. gastri*, *M. hattey*, *M. bruiiense*).

Группа IV — быстрорастущие микобактерии (*M. fortuitum*, *M. phlei*, *M. smegmatis*).

Классификация по Раньону оказалась удобной для проведения идентификации часто встречаемых видов микобактерий. Выявление новых видов и промежуточных форм микобактерий вызывает затруднения в их регистрации.

В литературе встречается классификация по тому, как НТМБ поддаются терапии. В ней выделяют две группы. К первой группе относят НТМБ, которые относительно легко поддаются лечению (излечение достигается в 80–95% случаев): *M. Kansasii*, *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. marinum*, *M. ulcerans*. Ко второй группе относят НТМБ, трудно поддающиеся терапии (излечение достигается в 35–65% случаев): *M. avium*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. malmoense*.

Эпидемиология НТМБ

В большинстве случаев источником инфекции для человека является окружающая среда (водопроводная вода, вода открытых водоемов, почва) [4, 5]. Основным природным резервуаром *M. avium* служат открытые водоемы, *M. Kansasii* — водопроводная вода, *M. xenopi* — система горячего водоснабжения [6]. Есть данные о том, что НТМБ выделяются из биоматериала животных (КРС, свиньи) и птиц (голуби, воробьи, куры) [7].

Культуры НТМБ (*M. avium*, *M. Kansasii* и др.) выделяются из мокроты, смывов с бронхов, но человек источником инфекции не является, так как факт передачи НТМБ от человека к человеку не доказан. По данным ряда авторов [8–10], выявление НТМБ у человека соответствует выделению их из внешней среды. Имеются работы, в которых при сравнении структур распространения экологических изолятов НТМБ с клиническими можно предположить возможное звено передачи [11].

Механизм передачи НТМБ остается неясным. Некоторые авторы считают входными воротами для микобактерий дыхательные пути, кожные покровы, желудочно-кишечный тракт. Таким образом, существуют следующие механизмы передачи: аэрогенный, контактный, фекально-оральный [5, 12].

Третьим звеном эпидемиологического процесса является восприимчивый организм, в случае микобактериозов — человек. Естественная восприимчивость человека к НТМБ довольно низкая. По данным зарубежных и отечественных авторов, определяются группы риска: пациенты с иммунодефицитом, больные туберкулезом или лица, излеченные от туберкулеза,

пациенты с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, люди пожилого возраста, работающие в условиях вредного производства и в сельском хозяйстве [3, 6, 13–18].

Распространенность микобактериозов

Любая инфекционная нозология характеризуется распространенностью в человеческой популяции, что является основой эпидемиологии.

В экономически развитых странах с 90-х гг. XX века выявлен рост заболеваемости микобактериозами. Однако статистические данные о заболеваемости микобактериозами в разных странах весьма разнообразны. В России статистика по заболеваемости микобактериозами до настоящего времени не представлена. Существуют лишь единичные работы по клинической характеристике микобактериозов.

Распространенность НТМБ в США составляет 1,8, в Англии — 2,9, в Дании — 1,5, в Японии — 5,7, на Тайване — 10,2 случая на 100 тыс. населения. С 1982 по 1997 г. в Испании выделено более 7000 кислотоустойчивых бактерий, 11% из них составляли НТМБ (по данным микробиологических исследований) [19, 20].

В России официальной статистики по выявлению микобактериозов в настоящее время не существует. Эпидемиологический мониторинг микобактериозов в РФ затруднен из-за отсутствия микробиологической диагностики простыми чувствительными методами [15]. Несмотря на это, большинство исследователей отмечают неуклонный рост числа микобактериозов как у ВИЧ-положительных, так и у людей без ВИЧ-инфекции в России [21–23].

В Санкт-Петербурге и Ленинградской области за последние 7 лет (с 2012 по 2018 г.) было выделено 585 штаммов НТМБ [24].

Согласно опубликованным исследованиям отмечается видовое разнообразие НТМБ в зависимости от территории. Тем не менее в США, Японии, Бразилии, Канаде и многих странах Европы более 50% микобактериозов вызваны MAC [20, 25, 26]. Информация, встречающаяся в отечественной литературе, подтверждает данные зарубежных авторов [19, 24].

Однако охарактеризовать территориальную распространенность микобактериозов на настоящий момент невозможно, так как в Росстате «Здравоохранение в России-2018» представлены данные о заболеваемости некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями, кроме точных данных о заболеваемости микобактериозами.

Диагностика микобактериозов

Диагностика микобактериозов легких является сложной задачей, так как их клинические, рентгенологические и морфологические проявления сходны с туберкулезной инфекцией.

Британское торакальное общество (BTS) в 2017 г. опубликовало рекомендации по диагностике и лечению микобактериозов легких, в которых был описан алгоритм обследования пациентов с подозрением на НТМ-инфекцию [27], что позволяет регламентировать постановку диагноза и лечение пациентов с микобактериозами (таблица).

Чуть раньше (2008) Hain Lifescience (Германия) предложили использовать метод ДНК-гибридизации для идентификации НТМБ, что было рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения в качестве основного метода идентификации НТМБ. Также в лабораторной практике нашли свою нишу метод масс-спектрометрии и мультилокусное секвенирование [28].

Дифференциальная диагностика поражений легочной ткани, вызванных НТМБ, по данным рентгенологического обследования органов грудной клетки представляет определенные трудности. Одни авторы указывают на то, что при микобактериозе редко встречаются обширные поражения в легочной ткани, грубые плевральные напластования, выпоты в плевральную полость и образование солитарных узлов [21, 29].

Другие авторы чаще описывают инфильтративные изменения в легких, очаговые тени и их сочетание, а также диссеминированные процессы и полостные образования [30].

Несмотря на все изобилие методов диагностики, основным остается видовая идентификация НТМБ.

Таблица

British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) [27]

Клинические критерии	Микробиологические критерии
<ul style="list-style-type: none"> Наличие симптомов заболевания легких. Наличие очаговых или полостных изменений на рентгенограмме или выявленных при КТВР мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами. Обоснованное должным образом исключение иных диагнозов 	<ul style="list-style-type: none"> Более 2 положительных посевов мокроты на НТМБ из разных проб. 1 положительный посев на НТМБ БАЛЖ или промывных вод бронхов. Гистопатологические изменения в трансбронхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или наличие КУМ) при положительном посеве на НТМБ

Клинические симптомы микобактериозов легких полиморфны, неспецифичны и сходны с симптомами большого числа заболеваний, в том числе и туберкулеза легких. Наиболее часто встречаются жалобы на длительный непродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке, редкие эпизоды кровохарканья и лихорадку, ночные поты, снижение аппетита и массы тела, слабость и утомляемость. Микобактериозы легких нередко сочетаются с заболеваниями легких: ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, пневмококиоз. Отсутствие патогномичных симптомов для микобактериоза приводит к поздней верификации диагноза, которая может составлять от 2 и более лет [31].

В статье Мишиной А.В. (2019) описана клиническая картина у больных диссеминированным микобактериозом легких, вызванным МАС, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: усталость и недомогание, боли в грудной клетке, кашель с **отделением** небольшого количества мокроты, кровохарканье и кровотечение, нарастающая одышка, лихорадка (до 42 °С), ночные поты, анорексия, периферическая лимфаденопатия, боли в животе и диарея, гепатоспленомегалия и артралгия [32].

Лечение микобактериозов

Схожесть клинической, рентгенологической и патологоанатомической картины микобактериозов с туберкулезом вызывает большие трудности при их диагностике. Важно дифференцировать микобактериозы от туберкулеза без бактериовыделения с отсутствием динамики на фоне лечения, при которых не проводят морфологическую верификацию процесса с определением МБ, а продолжают эмпирическую терапию. В связи с этим моментом вопросы лечения микобактериозов в литературе освещены недостаточно. В ряде зарубежных источников указано на необходимость назначения этиологической терапии в тех случаях, когда имеет место выраженная симптоматика заболевания и определены микобактериологические аспекты микобактериозов [19, 33, 34].

Эффективность терапии микобактериозов остается крайне низкой. В работах британских ученых эффективность терапии микобактериозов, вызванных МАС, *M. malmoense*, *M. xenopi*, составила 28% [35]. Другие исследователи указывают, что эффективность терапии микобактериозов, вызванных *M. abscessus*, составляет 30–50%, при МАС — 50–70% и для *M. malmoense* и *M. kansasii* — 80–90% [2].

Причины низкой эффективности лечения микобактериозов наиболее часто обусловлены природной устойчивостью нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным средствам и длительным курсом химиотерапии, отсутствием мотивации пациентов к

лечению. Незавершенный курс химиотерапии и нерегулярный прием препаратов приводят к развитию лекарственной устойчивости, что в свою очередь снижает эффективность терапии [36, 37]. На эффективность терапии также оказывает влияние сопутствующая патология (муковисцидоз, ХОБЛ, вторичный иммунодефицит, остаточные посттуберкулезные изменения).

Лечение микобактериозов требует назначения многокомпонентной химиотерапии с большой продолжительностью курса независимо от вида НТМБ и клинической формы. К примеру, продолжительность курса генерализованной МАС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов должна составлять не менее 12 мес после конверсии мокроты [33]. Сроки лечения для микобактериозов внелегочной локализации на данный момент не определены. Данные литературы указывают на назначение терапии не менее 6 мес.

Лечение назначается с учетом имеющихся рекомендаций BTS/ATS, а также по результатам теста на лекарственную чувствительность к препаратам (ТЛЧ).

Регламентирующим документом для определения лекарственной чувствительности НТМБ являются рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI — Clinical and Laboratory Standards Institute), в которых рекомендуют использовать метод серийных микроразведений в жидкой питательной среде с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) [38]. В отечественной литературе также появляются статьи о правильном определении лекарственной чувствительности НТМБ методом МИК [39].

Антимикробная химиотерапия является основой лечения поражения НТМБ, но даже в экспертных центрах и в условиях контролируемой терапии значительная часть пациентов не достигнет излечения. Хирургическое лечение для микобактериозов было описано рядом центров на международном уровне. Опубликовано несколько ретроспективных исследований, в которых сообщалось о хирургических исходах у пациентов с НТМБ, самое масштабное из которых включало 236 пациентов [40]. Наибольший хирургический опыт накоплен при легочной болезни, вызванной МАС, но *M. abscessus complex*, *M. kansasii* и *M. xenopi* также были предметом исследований среднего размера (32, 35 и 57 пациентов соответственно) [40–42]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что хирургическое вмешательство может быть важным дополнением к антимикробному лечению в тщательно отобранных случаях. Конверсия культуры мокроты после операции находится в диапазоне 85–100%, а частота отдаленных рецидивов составляет менее 10% [40–42]. Тем не менее в британских рекомендациях определены два основных критерия для возможности хирурги-

ческого лечения: длительно сохраняющееся бактериовыделение, несмотря на 6–12-месячные курсы лечения соответствующими антибиотиками, или рецидив после лечения и при ограниченных полостных формах заболевания. По имеющимся данным операциями выбора являются лобэктомия и билобэктомия, возможность пневмонэктомии также рассматривается при одностороннем поражении легких [40, 43, 44]. Увеличение хирургического опыта снижает операционную смертность у пациентов с микобактериозами, при этом операционная смертность снижается с 7,1 до 0,6% между 1983 и 2006 годами в самой большой серии случаев на сегодняшний день [40].

Резекция легких у отдельных лиц с заболеванием легких, вызванным НТМБ, может привести к высокому уровню конверсии мокроты и низкой частоте рецидивов. Резекция легких для микобактериозов может быть связана со значительными осложнениями, которые выше при более обширной резекции/пневмонэктомии. Увеличение индивидуального опыта хирурга и специализированного центра в выполнении резекции легких при заболевании легких, вызванном НТМБ, снижает уровень послеоперационных осложнений и смертности [27].

Заключение

В последние годы наблюдается увеличение заболеваемости микобактериозами, что обусловлено в первую очередь усовершенствованием методов диа-

гностики, ростом коморбидности и иммуносупрессии у пациентов с микобактериозами.

Однако на современном этапе существует много причин, из-за которых определить распространенность и заболеваемость микобактериозами составляет определенные трудности:

- отсутствие нормативно-правовых актов и статистической регистрации микобактериозов в РФ;
- несовершенство используемых методов лабораторной диагностики в практической медицине;
- недостаточная информированность медицинского персонала по данной проблеме.

Изучение зарубежной и отечественной литературы показывает, что лечение микобактериозов является сложной задачей: длительность терапии, сопутствующая патология нередко осложняют комплаентность пациентов к терапии. Химиотерапия микобактериозов должна быть основана на определении лекарственной чувствительности НТМБ, что приведет к повышению эффективности лечения.

Привлечение медицинской общественности позволит восполнить недостающую информацию, которая необходима для проведения эффективных противоэпидемических мероприятий, а также внедрения новых и нестандартных методов лечения инфекционных заболеваний, в том числе вызванных НТМБ. Разработка новых антибактериальных препаратов и внедрение этих средств в практику позволят повысить эффективность лечения данной патологии.

Список литературы

1. Определитель бактерий Берджи. 9-е изд. В 2 т. / под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уилльямса; пер. с англ. под ред. акад. РАН Г.А. Заварзина. Т. 2. М.: МИР 1997: 800 [Dzh. Houlta, N. Kriga, P. Snita, Dzh. Stejli i S. Uill'jamsa. The determinant of bacteria Bergey. 9th edition. In 2 vol. Translated from English edited by akad. RAN G.A. Zavarzin. Vol. 2. Moscow: MIR 1997; 800 p. (In Russ.)].
2. 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., Degtjareva S.Ju., Beloborodova E.N., Kulabuhova E.I., Rusakova L.I., Fesenko O.V. Mycobacterioses: the current state of the problem. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija 2017; 19 (4): 276–282 (In Russ.)].
3. 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.
4. Falkinham III J.O., Norton C.D., Le Chevallier M.W. Factors influencing numbers of Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare and other mycobacteria in drinking water distributions systems. Appl. Environ. Microbiol. 2001; 67 (3): 1225–1231.
5. Биологическая безопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях / под ред. L.C. Chosewood, D.E. Wilson. 5-е изд. Вашингтон: Типография правительства США 2007: 148–151 [Chasewood L.C., Wilson D.E. Biological safety in microbiological and biomedical laboratories. 5th ed. U.S. government printing office, Washington 2007: 148–151 (In Russ.)].
6. Оттен Т.Ф. Микобактериоз. Руководство по медицинской микробиологии. Книга III. Т. 2. Оппортунистические инфекции: клинико-эпидемиологические аспекты / под ред. А.С. Лабинской, Е.Г. Волгиной, Е.П. Ковалевой. М.: Бином, 2014; 349–365. [Ottens T.F. Mycobacteriosis. Rukovodstvo po medicinskoj mikrobiologii. Book III. Vol. 2. Opportunisticheskie infekcii: kliniko-jepidemiologicheskie aspekty / edited by A.S. Labinskoj, E.G. Volginov, E.P. Kovalevoj. Moscow, publishing house Binom 2014; 349–365 (In Russ.)].
7. Прокопьева Н.И., Протодьякова Г.П., Павлов Н.Г. Нетуберкулезные (атипичные) микобактерии, выделенные от животных и людей. Аграрный вестник Урала 2011; 5 (84): 29–30 [Prokop'eva N.I., Protod'jakova G.P., Pavlov N.G. Nontuberculous (atypical) mycobacteria isolated from animals and humans. Agrarnyj vestnik Urala 2011; 5 (84): 29–30 (In Russ.)].
8. Conger N.G., O'Connell R.J., Laurel V.L., Olivier K.N., Graviss E.A., Williams-Bouyer N. Mycobacterium simiae outbreak associated with water supply hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 1050–1055.
9. Von Rhein C.F., Arbeit R.D., Horsburg R., Ristola M.A., Waddell R.D., Tvaroha S.M. Sources of disseminated Mycobacterium avium infection in AIDS. J. Infect. 2002; 44: 166–170.

10. Sato A. Geographic distribution of MAIC serovars isolated from patients in five cities of Japan. *Kansenshogaku Zasshi* 2000; 74 (1): 64–72.
11. Akbar Velayati A., Farnia P., Mozafari M., Malekshahian D., Seif S., Rahideh S. et al. Molecular Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteria Isolates from Clinical and Environmental Sources of a Metropolitan City. *PLoS ONE* 2014; 9 (12): e114428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114428>.
12. McGarvey J., Bermudes L. Phenotypic and genomic analyses of the Mycobacterium avium complex reveal differences in gastrointestinal invasion and genomic composition. *Infect. Immun.* 2001; 69: 7242–7249.
13. Фигерра М.В., Леви Д.Т. Этиологическая диагностика заболеваний, вызываемых микобактериями. Инфекционные болезни 2014; 12 (2): 95–99 [Al'vares Figerra M.V., Levi D.T. Etiological diagnosis of diseases caused by mycobacteria. *Infektsionnyye bolezni* 2014; 12 (2): 95–99 (In Russ.)].
14. Оттен Т.Ф., Трофимова Н.Н. Микобактериоз у больных с ВИЧ-инфекцией. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр 2010; 248–256 [Otten T.F., Trofimova N.N. Mycobacteriosis in patients with HIV infection. *Human immunodeficiency virus-medicine / ed. by N.A. Beljakov, A.G. Rahmanova. St. Petersburg.: Baltic medical educational center 2010; 248–256 (In Russ.)*].
15. Старкова Д.А. Mycobacterium avium — актуальный возбудитель микобактериоза человека. Инфекция и иммунитет 2013; 3 (1): 7–14 [Starkova D.A. Mycobacterium avium-active agents of human mycobacteriosis. *Infection and immunity* 2013; 3 (1): 7–14 (In Russ.)].
16. Rossi M., Flepp M., Telenti A., Schiffer V., Egloff N., Bucher H., Veranza P., Bernasconi E., Weber R., Rickenbach M., Furrer H. Disseminated M. avium complex infection in the swiss HIV cohort study: declining incidence, improved prognosis and discontinuation of maintenance therapy. *Swiss Med. Wkly.* 2001; 131: 471–478.
17. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование). Пульмонология 2016; 26 (3): 303–308 [Ergeshov A.E. Shmelev E.I., Kovalevskaja M.N., Larionova E.E., Chernousova L.N. Non-Tuberculous mycobacteria in patients with respiratory diseases (clinical and laboratory study). *Pul'monologiya* 2016; 26 (3): 303–308 (In Russ.)].
18. 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., Hachatur'janc E.N. Mycobacterioses of respiratory organs: epidemiology, microbiological and clinical aspects of diagnosis. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni* 2012; (2): 8–14 (In Russ.)].
19. 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; 51 (3): 39–50 [Guntupova L.D., Borisov S.E., Solov'eva I.P., Makarova M.V., Hachatur'janc E.N. Mycobacterioses in phthisiopulmonological practice: literature review and own experience. *Prakticheskaya meditsina* 2011; 51 (3): 39–50 (In Russ.)].
20. Morimoto K., Iwai K., Uchimura K. et al. Kudoh Analysis of non-tuberculous mycobacteriosis deaths in official statistics, 1970–2010, and a receipt clinical cohort study for the estimation of prevalence rate in Japan. *Ann. Am. Thorac. Soc. Jan.* 2014; 11 (1): 1–8. doi: 10.1513/AnnalsATS.201303-067OC.
21. Зюзя Ю.Р., Кузина М.Г., Пархоменко Ю.Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями. Клиническая и экспериментальная морфология 2017; (4): 4–14 [Zuzja Ju.R., Kuzina M.G., Parhomenko Ju.G. Morphological features of mycobacterioses caused by non-tuberculous mycobacteria. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya* 2017; (4): 4–14 (In Russ.)].
22. Савченко М.А. Клинические и эпидемиологические аспекты микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2019; 11 (2): 27–33. [Savchenko M.A. Clinical and epidemiological aspects of mycobacteriosis in patients with HIV infection. *VICH-infektsiya i immunosupressii* 2019; 11 (2): 27–33. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-27-33> (In Russ.)].
23. Михайловский А.М., Чуркин С.А., Пашкова Н.А., Лепеха Л.Н. Частота выявления и особенности морфологии нетуберкулезного микобактериоза у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции (по данным Оренбургской области). Туберкулез и болезни легких 2016; 94 (12): 57–61. [Mihajlovskij A.M., Churkin S.A., Pashkova N.A., Lepeha L.N. Frequency of detection and morphology features of non-tuberculous mycobacteriosis in patients at the late stage of HIV infection (according to the Orenburg region). *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2016; 94 (12): 57–61 (In Russ.)].
24. Старкова Д.А., Журавлев В.Ю., Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Куликова О.Н., Нарвская О.В. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (6): 16–22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22> [Starkova D.A., Zhuravlev V.Ju., Vjazovaja A.A., Solov'eva N.S., Kulikova O.N., Narvskaja O.V. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients with mycobacteriosis in the North-Western Federal District of Russia. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2019; 97 (6): 16–22 (In Russ.)].
25. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C., Angeby K., Bauriaud R., Bemer P., Beylis N., Boeree M. J., Cacho J., Chihota V., Chimara E., Churchyard G., Cias R., Daza R., Daley C. L., Dekhuijzen P. N., Domingo D., Drobniewski F., Esteban J., Fauville-Dufaux M., Folkvarsdén D. B., Gibbons N., Gómez-Mampaso E., Gonzalez R., Hoffmann H., Hsueh P.R., Indra A., Jagielski T., Jamieson F., Jankovic M., Jong E., Keane J., Koh W. J., Lange B., Leao S., Macedo R., Mannsåker T., Marras T. K., Maugein J., Milburn H. J., Mlinkó T., Morcillo N., Morimoto K., Papaventis D., Palenque E., Paez-Peña M., Piersimoni C., Polanová M., Rastogi N., Richter E., Ruiz-Serrano M. J., Silva A., da Silva M.P., Simsek H., van Soolingen D., Szabó N., Thomson R., Tórtola Fernandez T., Tortoli E., Totten S.E., Tyrrell G., Vasankari T., Villar M., Walkiewicz R., Winthrop K.L., Wagner D. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary sample. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1604–1613. doi: 10.1183/09031936.00149212.
26. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review *Clin. Chest. Med.* 2015; 36 (1): 13–34. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.
27. Haworth C.S. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017 Nov; 72 (Suppl 2): ii1–ii64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927.
28. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В., Ковалев А.М., Барышникова Л.А., Ненякин С.С. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала. Инфекция и иммунитет 2017; 7 (3): 285–291. doi: 10.15789/2220–7619-2017-3-285-291 [Ljamin A.V., Ismatullin D.D., Zhestkov A.V., Kovalev A.M., Baryshnikova L.A., Nenjakin S.S. Comparative analysis of identification methods of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical material. *Infection and immunity* 2017; 7 (3): 285–291 (In Russ.)].

29. Оттен Т.Ф. Микобактериозы легких. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. чл.- корр. РАМН проф. Ю.Н. Левашева, проф. Ю.М. Репина. СПб.: ЭЛБИ-СПб 2006; 227–232 [Otten T.F. Mycobacteriosis of the lungs. Guidelines for Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis. pod redakciej chl.- korr. RAMN prof. Ju.N. Levasheva, prof. Ju.M. Repina. St. Petersburg: ELBI-SPB 2006; 227–232 (In Russ.)].
30. Суркова Л.К., Скрягина 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 lungs: diagnostic criteria in modern conditions. Smolensk medical almanac 2015; (3): 145–151 (In Russ.)].
31. Бородин Г.Л., Суркова Л.К., Залуцкая О.М. и др. Микобактериозы легких: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2018; 30 [Borodina G.L., Surkova L.K., Zaluckaja O.M. et al. Mycobacterioses of lungs: educational and methodical manual. Minsk, BSMU 2018; 30 (In Russ.)].
32. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Романов В.В. Диагностика и клиника диссеминированных поражений легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией (обзор). Поликлиника 2019; Спецвыпуск (14); (2): 13–21 [Mishina A.V., Mishin V.Ju., Jergeshov A.Je., Romanov V.V. Diagnosis and clinic of disseminated lung lesions in patients with late-stage HIV infection with immunosuppression (review). Clinic 2019; Specvypusk (14); (2): 13–21 (In Russ.)].
33. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Respir. Crit. Care Med. 2007; 4 (175): 367–416.
34. McGrath E.E., Anderson P.B. The therapeutic approach to nontuberculous mycobacterial infection of the lung. Department of Respiratory Medicine, Northern General Hospital, Sheffield, UK 2010; (5): 389–396.
35. Jenkins P.A., Campbell I., Banks J. et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunistic mycobacterial lung diseases and an assessment of Mycobacterium vaccae immunotherapy. Thorax 2008; 7 (63): 627–634.
36. Lambert P.A. Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in gram-positive bacteria and mycobacteria. Journal Appl. Microbiol Symp Suppl. 2002; (92): 46–54.
37. Tanaka E., Kimoto T., Tsuyuguchi K. et al. Effect of clarithromycin regimen for Mycobacterium avium complex pulmonary disease 1999; (160): 866–872.
38. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae, and other aerobic Actinomycetes. Woods G.L., Brown-Elliott B.A., Conville P.S. et al. Approved Standard — Second Edition. 2011; 1–61.
39. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андриевская И.Ю., Киселева Е.А., Черноусова Л.Н. Лекарственная чувствительность медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий. Туберкулез и болезни легких 2016; 94 (4): 43–50. [Andreevskaja S.N., Larionova E.E., Smirnova T.G., Andrievskaja I.Ju., Kiseleva E.A., Chernousova L.N. Drug sensitivity of slow growing nontuberculous mycobacteria. Tuberkulez i bolezni legkikh 2016; 94 (4): 43–50 (In Russ.)].
40. Mitchell J.D., Bishop A., Cafaro A. et al. Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease. Ann. Thorac. Surg. 2008; 85: 1887–1893.
41. Parrot R.G., Grosset J.H. Post-surgical outcome of 57 patients with Mycobacterium xenopi pulmonary infection. Tubercle 1988; 69: 47–55.
42. Zvetina J.R., Neville W.E., Maben H.C. et al. Surgical treatment of pulmonary disease due to Mycobacterium kansasii. Ann. Thorac. Surg. 1971; 11: 551–556.
43. Shiraishi Y., Katsuragi N., Kita H. et al. Different morbidity after pneumectomy: multidrug-resistant tuberculosis versus non-tuberculous mycobacterial infection. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010; 11: 429–432.
44. Huang H.L., Liu C.J., Lee M.R., Cheng M.H., Lu P.L., Wang J.Y. et al. Surgical resection is sufficient for incidentally discovered solitary pulmonary nodule caused by nontuberculous mycobacteria in asymptomatic patients. PLoS ONE 2019; 14 (9): e0222425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222425>.

Поступила в редакцию 22.10.2019 г.

Сведения об авторах:

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

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

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: spbniif_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988-8510;

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

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

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: spbniifrentgen@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3251-4084;

Соколов Евгений Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: sokole@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4794-0588.

Анализ развития туберкулеза как эпидемического процесса в студенческой среде Оренбургской области

И.В. Лабутин, М.Б. Тен, В.Р. Межебовский, Д.С. Асамбаев, Д.В. Максимова

Оренбургский государственный медицинский университет

Analysis of the development of tuberculosis as an epidemic process in the student environment of the Orenburg region

I. Labutin, M. Ten, V. Mezhebovsky, D. Asambaev, D. Maksimova

Orenburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

Проведен анализ эпидемической обстановки по туберкулезу, особенностей выявления заболевания, а также клинико-эпидемиологических характеристик впервые выявленного специфического процесса в отдельной социальной группе: студенты средних специальных и высших учебных образовательных организаций Оренбургской области за 2000–2018 гг.

Материалы и методы. Рассчитывались показатели заболеваемости туберкулезом органов дыхания и внеторакальной локализации, показатели заболеваемости с установленным бактериовыделением, показатели заболеваемости при наличии распада легочной ткани, показатели соотношения больных из средних и высших образовательных организаций. **Результаты.** Численность студентов региона за последние десятилетия претерпела существенные изменения. С 2000 г. наблюдалась тенденция к ее росту с максимальным значением в 2009 г. В последующем происходило ежегодное уменьшение численности учащейся молодежи, преимущественно за счет высших учебных заведений. Выявлены различные периоды в эндемии туберкулеза населения региона, при этом динамика показателя заболеваемости туберкулезом учащейся молодежи оказалась подвержена колебаниям, но в целом соответствовала таковой всего населения области. Обнаружено, что доминирующими клиническими формами на протяжении девятнадцати лет оставались очаговый, а также инфильтративный туберкулез

легких. Отсутствие в клинической структуре туберкулеза органов дыхания у студентов классических форм первичного туберкулеза (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, первичный туберкулезный комплекс) подтверждает наличие завершеного раннего периода первичной туберкулезной инфекции, то есть предшествующее инфицирование студентов микобактериями туберкулеза. Полученные результаты свидетельствуют об эндогенной реактивации туберкулезной инфекции, как приоритетном пути патогенеза заболевания в этой группе населения. В среде студенческой молодежи региона в последние годы отмечена тенденция к снижению показателя заболеваемости туберкулезом. В структуре заболеваемости преобладают малые неосложненные формы туберкулеза органов дыхания, выявленные при профилактических осмотрах. **Заключение.** В целом за последние десятилетия в Оренбургской области отмечается напряженная эпидемическая ситуация по заболеваемости туберкулезом студентов с характерной тенденцией к ее улучшению.

Ключевые слова: туберкулез, студенты, заболеваемость

Summary

The analysis of epidemic situation on tuberculosis, features of detection of disease, and also clinical and epidemiological characteristics for the first time revealed specific process in separate social group of students

of the special and higher educational organizations of the Orenburg region for 2000–2018 was carried out. **Methods.** The indicators of incidence of tuberculosis of respiratory organs and extra-thoracic localization, indicators of morbidity with established bacterial excretion, indicators of morbidity in the presence of pulmonary tissue decay, indicators of the ratio of patients from secondary or higher educational institutions were calculated. The number of students in the region has undergone significant changes in recent decades. Since 2000, there has been a tendency for its growth with a maximum value in 2009. Subsequently, there was an annual decrease in the number of students, mainly at the expense of higher education institutions. Were identified different periods in endemic tuberculosis region's population, and the dynamics of tuberculosis morbidity students were subject to fluctuations, but generally consistent with such, the total population of the region. It was revealed that focal and infiltrative pulmonary tuberculosis remained the domi-

nant clinical forms for nineteen years. The absence in the clinical structure of respiratory tuberculosis in students of classical forms of primary tuberculosis (tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes, primary tuberculosis complex) confirms the completed early period of primary tuberculosis infection, that is, the previous infection of students with *Mycobacterium tuberculosis*. The obtained results indicate the endogenous reactivation of tuberculosis infection as a priority pathogenesis of the disease in this population group. Among the students of the region in recent years, there has been a tendency to reduce the incidence of tuberculosis. The structure of morbidity is dominated by small uncomplicated forms of tuberculosis of the respiratory system, identified during preventive examinations. **Conclusion.** In General, over the past decades in the Orenburg region there is a tense epidemic situation in the incidence of tuberculosis of students with a characteristic tendency to improve it.

Keywords: tuberculosis, students, incidence

Введение

В Оренбургской области за последние годы отмечается улучшение эпидемиологических показателей, но темпы снижения заболеваемости и распространенности туберкулеза ниже, чем в среднем по России, на 26 и 29% соответственно, при этом эпидемическая ситуация в области продолжает оставаться напряженной. Напряженность эпидемической ситуации обусловлена рядом медико-социальных и эпидемиологических особенностей региона, к которым относятся: значительная доля лиц БОМЖ и контингентов ФСИН среди впервые выявленных больных туберкулезом, заметно превышающая среднероссийский уровень; продолжающееся распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в контингентах больных туберкулезом; высокий уровень заболеваемости и распространенности сочетанной патологии ВИЧ + туберкулез [1–4].

Социально-экономическое развитие общества во многом определяется уровнем здоровья учащейся молодежи, которая составляет значительную долю в структуре населения и формирует будущие трудовые ресурсы, репродуктивный и культурный потенциал, обеспечивает обороноспособность страны [5].

По данным регионального статистического управления, численность студентов за последние десятилетия претерпела существенные изменения. С 2000/01 учебного года, когда их было 100 777 человек, наблюдалась тенденция к росту с максимальным количеством в 2009/10 учебном году — 124 742. В последующем происходило ежегодное уменьшение численности уча-

щейся молодежи, преимущественно в высших учебных заведениях, составив к 2018 году 85 515 человек [6].

Студентов можно отнести в отдельную социальную группу по заболеваемости туберкулезом, так как они являются мало защищенными в социально-экономическом плане и уязвимыми в медико-биологическом. Причиной заболевания туберкулезом студентов, по всей видимости, оказывается воздействие на их организм целого ряда неблагоприятных факторов, в том числе контакта с больными бактериовыделителями [7]. При этом доминирующими являются социальные, такие как: миграция к месту учебы и адаптация к новым условиям организации учебного процесса, перенапряжение и переутомление в процессе обучения, неблагоприятные социально-бытовые условия — неполноценное питание, проживание в общежитиях, вредные привычки, нерациональный режим дня; а также медицинские факторы, что требует своевременных мероприятий по выявлению болезни [8–10]. Важно отметить, что распространение туберкулеза в студенческой среде имеет дополнительные негативные последствия в связи с длительным периодом нетрудоспособности пациентов и перерывом в обучении, а в отдельных случаях (например, педагогические и медицинские учебные заведения) перенесенный туберкулез делает невозможным дальнейшее получение некоторых видов специальностей.

Следует отметить, что с целью повышения качества раннего и своевременного выявления туберкулеза в Оренбургской области была выделена должность специалиста — фтизиатра по целенаправленной работе со студентами.

Цель работы

Целью исследования был анализ показателя заболеваемости туберкулезом студентов. Рассмотрены материалы, касающиеся всех больных туберкулезом студентов средних специальных и высших учебных заведений Оренбургской области, выявленных в 2000–2018 гг. (19 лет).

Материалы и методы

Сведения получены из полицейского регистра больных туберкулезом, функционирующего в Оренбургском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в рамках Государственной системы мониторинга туберкулеза. Рассчитаны показатели заболеваемости студентов туберкулезом (на 100 тыс. студентов), удельный вес больных, выявленных при профилактических осмотрах (активно), возрастно-половой состав. Для оценки динамики показателя заболеваемости вычислялись темпы его прироста или снижения (за один год, а также суммарно за весь изучаемый период). Развитие эпидемического процесса в студенческой среде оценивалось на фоне изучения динамики региональной обстановки по туберкулезу согласно отчетной форме № 33. С учетом того, что данные по количеству студентов учитываются по учебному году, а данные по заболеваемости рассчитываются по календарному году, для расчета использовались данные по численности студентов на начало учебного года. Исследование проводилось на материале генеральной совокупности: все случаи активного туберкулеза у учащейся молодежи Оренбургской области за 19 лет.

Объектом исследования являлись впервые выявленные больные, относящиеся к категории «студент». Сведения о больных получены из официальной первичной учетной формы № 089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза, с рецидивом туберкулеза». Всего проанализировано 737 извещений.

Проведены расчет и ретроспективный анализ следующих показателей.

Показателей, характеризующих эпидемическую обстановку: заболеваемости студентов туберкулезом, заболеваемости туберкулезом органов дыхания и внелегочным туберкулезом, заболеваемости с установленным бактериовыделением.

Показателей, характеризующих организацию работы по выявлению туберкулеза среди студентов: удельный вес больных, выявленных при профилактических осмотрах (активно); удельный вес среди впервые выявленных больных с распадом легочной ткани, соотношение числа больных с распадом легочной ткани и больных с бактериовыделением среди впервые выявленных.

Рассчитывались: интенсивные показатели, характеризующие распространение явления в среде (на 100 тыс. студентов), экстенсивные показатели (клиническая структура впервые выявленного туберкулеза, больных туберкулезом органов дыхания и внелегочным туберкулезом).

Для оценки динамики основных показателей вычислялись темпы их прироста (снижения). Темпы прироста (снижения) рассчитывались за один год, суммарно за весь изучаемый период. Статистическую обработку данных проводили в приложении Microsoft Excel 2010.

Результаты и их обсуждение

Среди заболевших туберкулезом студентов мужчин было 50,7%, женщин — 49,3%, то есть их соотношение составляло 1,03:1. Важно отметить, что максимальная частота случаев отмечена в возрастной группе 18–19 лет (42,6%), в то время как в группе 20–24 года — 38,9%, в группе 15–17 лет — 15,5%. Студенты младше 15 лет и старше 30 лет в исследовании представлены единичными случаями.

За последние 19 лет наименьший показатель заболеваемости студентов туберкулезом в Оренбургской области был зарегистрирован в 2001 г., когда он составил 13,9 на 100 тыс. студентов. С 2002 г. начался рост показателя заболеваемости студентов, достигнув максимума в 2004 г. — 56,0 (рисунок).

Изучение динамики показателя заболеваемости студентов туберкулезом в Оренбургской области позволило выделить три периода, которые отличаются по темпам его изменения.

I. Период 2000–2004 гг. характеризовался нарастанием заболеваемости туберкулезом. За 5 лет показатель заболеваемости значительно возрос — на 252,2% (с 15,9 до 56,0 на 100 тыс. студентов). Среднегодовой темп роста составил 50,4%. Динамика показателя заболеваемости студентов в течение всего рассматриваемого периода соответствовала таковой для уровня заболеваемости туберкулезом всего населения области, но была от 1,3 до 4,4 раза ниже среднеобластных показателей. В отличие от показателя заболеваемости всех жителей области, она характеризуется волнообразным течением. Самые высокие показатели за последние пять лет наблюдались в 2004 (56,0 на 100 тыс. студентов) и 2002 гг. (31,2 на 100 тыс. студентов), а самые низкие — в 2001 (13,9) и 2000 гг. (15,9). В изучаемый период показатель заболеваемости населения туберкулезом в Оренбургской области по ф. 33 составлял в 1999 г. — 61,3; в 2000 г. — 69,6; в 2001 г. — 67,9; в 2002 г. — 73,2; в 2003 г. — 72,2; в 2004 г. — 73,4.

Изучение динамики показателя заболеваемости туберкулезом студентов выявило случайные колебания

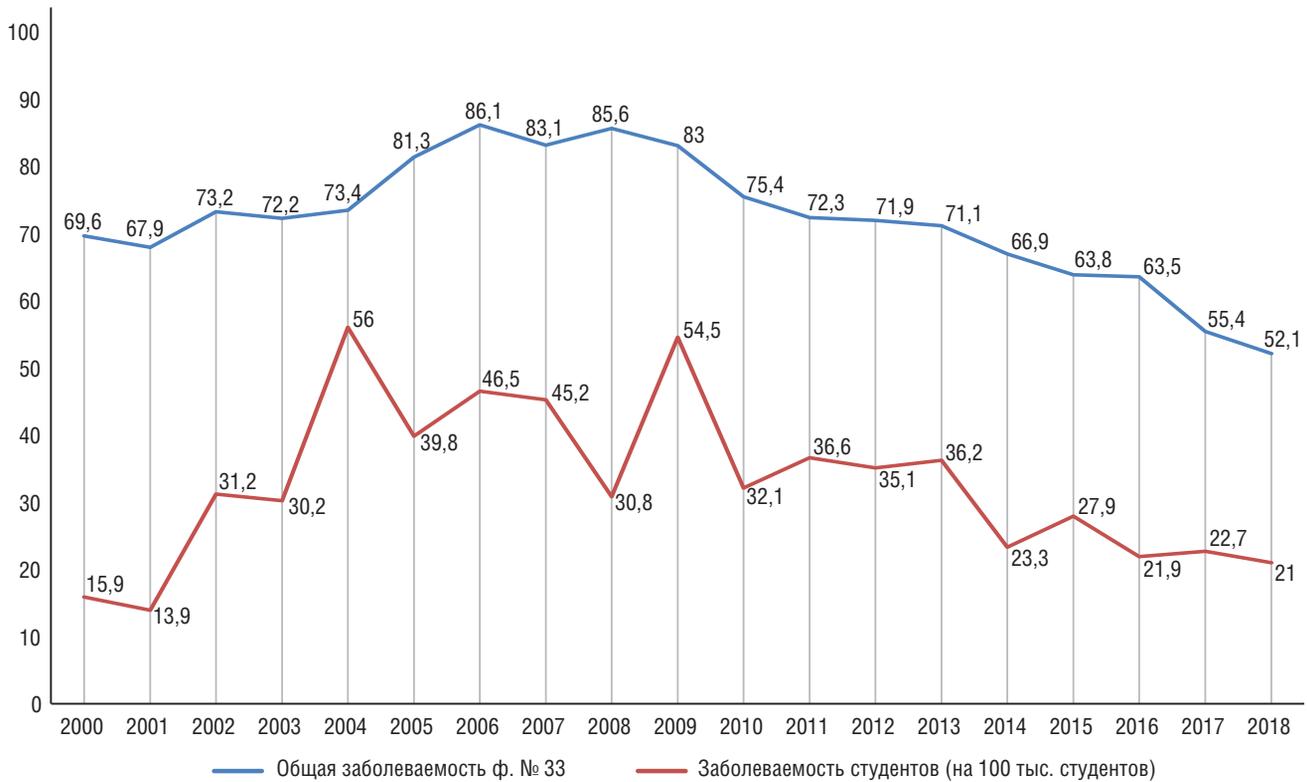


Рисунок. Динамика показателей заболеваемости туберкулезом населения и студентов. Оренбургская область, 2000–2018 гг.

его темпов. В 2000–2001 гг. наблюдалось снижение показателя заболеваемости на 12,5% (с 15,9 до 13,9 на 100 тыс. студентов). Среднегодовой темп снижения составил 6,3%. В 2002–2004 гг. отмечены быстрые темпы прироста показателя заболеваемости. За 3 года он возрос на 79,5% (с 31,2 до 56,0 на 100 тыс. студентов), среднегодовой темп прироста составил 26,5%. Данное обстоятельство можно объяснить тем, что показатель заболеваемости при расчете по относительно небольшому количеству случаев может быть подвержен случайным колебаниям и зависеть от качества работы по выявлению туберкулеза: недовыявление заболевших туберкулезом в одном году компенсируется повышением регистрации в следующем, и наоборот, что объясняет появление «зубцов» на графике. Отмеченное произошло в периоды 2003–2005 и 2008–2010 гг. (см. рисунок).

Абсолютное число впервые выявленных больных туберкулезом студентов также увеличилось: если в 2002 г. — 36, то уже в 2004 г. — 67.

Таким образом, в течение изучаемого периода показатель заболеваемости студентов изменялся неравномерно, наибольшие темпы прироста отмечены в 2002 и 2004 гг., в течение 2000 и 2001 гг. показатель снижался. При сравнении среднегодовых темпов прироста показателя заболеваемости туберкулезом всего населения и студентов нами отмечено, что последний увеличивался быстрее (в 7,5 раза).

Истинное ухудшение эпидемической обстановки в изучаемой социальной группе населения было подтверждено резким ростом показателя заболеваемости туберкулезом студентов в Оренбургской области в 2000–2004 гг., при этом тенденция сохранялась в течение нескольких лет. Данное изменение, скорее всего, не было связано с улучшением регистрации и учета новых случаев болезни, а также качеством проводимых профилактических осмотров. Важно подчеркнуть, что доля активно выявленных больных в этот период оказалась недостаточно высокой: в среднем только 49,6% впервые выявленных больных туберкулезом студентов региона были выявлены при профилактических осмотрах. Важно отметить следующую клиническую структуру туберкулеза органов дыхания: преобладание инфильтративного туберкулеза, удельный вес которого составил 44,4%; выявление казеозной пневмонии — 0,5%; высокий удельный вес туберкулезных плевритов — 9,5%. Доля больных внелегочными формами туберкулеза среди всех впервые выявленных больных студентов составила 15,7%.

Особенно важно, что в изучаемый период было выявлено 3 случая заболевания туберкулезом центральной нервной системы и мозговых оболочек. Его удельный вес в структуре внелегочного туберкулеза составил в 2004 г. 10,0%, в 2000 г. — 50,0%, а в целом — 9,4%. Удельный вес костно-суставного туберкулеза

в структуре впервые выявленного туберкулеза внелегочных локализаций в изучаемый период составлял 3,1%, туберкулеза периферических лимфатических узлов колебался более значительно — от 16,6% в 2002 г. до 60,0% в 2003 и 2004 гг., мочеполювого туберкулеза — от 20,0% до 50,0%. Таким образом, период подъема эндемии характеризовался регистрацией разнообразных внелегочных форм туберкулеза. Регистрировались случаи заболевания туберкулезом мозговых оболочек и ЦНС, костей и суставов, периферических лимфатических узлов.

Изменение в клинической структуре заболеваемости туберкулезом в изучаемый период может быть связано с достаточно высоким уровнем активного выявления внелегочных форм либо выявлением большого числа больных внелегочным туберкулезом из числа незарегистрированных в предыдущие годы. В данном случае более вероятно последнее, так как из всех больных внелегочным туберкулезом только 3,1% были выявлены активно.

При обращении с жалобами в поликлиники общей лечебной сети или в общесоматические стационары наиболее часто выявлялись случаи инфильтративного туберкулеза — 52,2%, туберкулезного плеврита — 28,4%.

Бактериовыделение было обнаружено у каждого третьего пациента (33,0%), распад легочной ткани — у 25,4%.

II. Период 2005–2009 гг. характеризовался кажущимся замедлением темпов роста показателя заболеваемости, в течение 5 лет на 7,4% ежегодно (с 39,8 до 54,5 на 100 тыс. студентов). С 2005 по 2009 г. показатель заболеваемости возрос на 36,9%. Исследуемый период характеризовался периодами спада и подъема заболеваемости. Несмотря на то, что самые высокие показатели заболеваемости студентов наблюдались в 2009 г. (54,5), а самые низкие — в 2008 г. (30,8), в целом второй период можно считать фазой стабилизации с учетом возможного недоявления заболевания в предыдущие годы и адекватной регистрацией в последующие.

В клинической структуре преобладал туберкулез органов дыхания (94,9%). Наиболее часто встречалась инфильтративная форма туберкулеза (49,6%). Удельный вес очагового туберкулеза легких составил 39,7%, туберкулезного плеврита — 8,7%. Среди форм внелегочной локализации чаще регистрировались формы туберкулеза мочеполювой системы — 2,1% (6 случаев) и периферических лимфатических узлов — 1,43% (4 случая). На третьем месте туберкулез глаз — 1,07% (3 случая).

Распад легочной ткани установлен в 32,7% случаев, при этом выделение возбудителя в окружающую среду с помощью лабораторных методов диагностики выявлено только в 27,8% случаев.

III. Период 2010–2018 гг. Динамика показателя заболеваемости студентов в течение данного периода соответствовала таковой у населения области в целом, при этом его значения были от 2,0 до 2,4 раза ниже. Самые высокие показатели заболеваемости туберкулезом студентов наблюдались в 2011 (36,6) и 2013 гг. (36,2), а самый низкий — в 2018 г. (21,0). Всего за 9 лет показатель заболеваемости студентов туберкулезом снизился на 34,6%. Среднегодовые темпы снижения составили 3,8%.

Особенно важно, что в среднем 72,2% впервые выявленных больных туберкулезом студентов региона были обнаружены при профосмотрах, то есть активно.

В клинической структуре отмечено преобладание туберкулеза органов дыхания (97,0%). Доминирующей клинической формой туберкулеза легких была очаговая (42,9%). Удельный вес инфильтративного туберкулеза составил 40,9%, туберкулезного плеврита — 10,2%. Среди клинических форм внеторакальной локализации чаще регистрировались формы туберкулеза мочеполювой системы (4 случая), а также глаз (3 случая).

В 31,0% случаев при выявлении туберкулеза у пациентов было зарегистрировано выделение возбудителя лабораторными методами (в 2010 г. — 20%, в 2014 г. — 37,5%, в 2018 г. — 22,2%). Распад легочной ткани установлен в 25,4% случаев.

Таким образом, снижение показателя заболеваемости туберкулезом студентов при стабильно высоком удельном весе бактериовыделителей и соотношения числа больных с бактериовыделением и больных с распадом легочной ткани 1,2:1 свидетельствует об улучшении эпидемической ситуации при адекватном качестве микробиологической диагностики. При этом процентное число случаев студенческого туберкулеза, протекающих с распадом легочной ткани и бактериовыделением, значительно ниже, чем среднеобластные показатели.

Отсутствие в клинической структуре туберкулеза органов дыхания у студентов классических форм первичного туберкулеза (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, первичный туберкулезный комплекс) указывает, скорее всего, на давно завершённый ранний период первичной туберкулезной инфекции и тотальное инфицирование студентов микобактериями туберкулеза. Полученные в ходе исследования результаты наиболее вероятно свидетельствуют об эндогенной реактивации туберкулезной инфекции как преобладающем пути патогенеза заболевания в этой группе населения. При этом только у 2,0% этих пациентов был достоверно установлен контакт с источником микобактерий туберкулеза. Кроме того, обращают на себя внимание редкие случаи диагностики туберкулем в клинической структуре многолетней динамики заболеваемости туберкулезом студентов (5% в 2016 г.), что

говорит о склонности к экссудативно-пролиферативному типу специфических патоморфологических реакций как ведущем варианте туберкулезного воспаления.

Выводы

1. По заболеваемости туберкулезом студенты представляют собой отдельную социальную группу,

в которой данный показатель в целом отражает эпидемическую обстановку по туберкулезу среди всего населения, но имеет отличия по динамике и более низкому значению.

2. В структуре заболеваемости преобладают малые неосложненные формы туберкулеза органов дыхания, выявленные своевременно при профилактических осмотрах.

Список литературы

1. Чуркин С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Оренбургской области. Актуальные вопросы фтизиатрии: материалы научно-практической конференции, посвященной 95-летию образования Оренбургского областного клинического противотуберкулезного диспансера. Оренбург 2017: 14–21 [Churkin S.A. The epidemic situation of tuberculosis in the Orenburg region. Topical Issues Of Phthisiology: Materials Of The Scientific And Practical Conference Dedicated To The 95th Anniversary Of The Orenburg Regional Clinical TB Dispensary. Orenburg 2017: 14–21 (In Russ.)].
2. Михайловский А.М., Чепасов В.И. Корреляционный и факторный анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области. Вестник Оренбургского государственного университета 2013; (1): 126–131 [Mikhailovsky A.M., Chepasov V.I. The Correlation and factorial analysis of the epidemic situation on the tuberculosis in the Orenburg region. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta 2013; (1): 126–131 (In Russ.)].
3. Михайловский А.М., Чуркин С.А. Характеристика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Оренбургской области. Оренбургская фтизиатрия и пульмонология 2015; 26–29. [Mihajlovskij A.M., Churkin S.A. Characteristics of main epidemiological indicators of tuberculosis in the Orenburg region. Orenburgskaya ftiziatriya i pul'monologiya 2015: 26–29.
4. Шилова М.В. Туберкулез в России. М.: Промбюро 2014: 12–23. [Shilova M.V. Tuberculosis In Russia. Moscow: ProBuro 2014: 12–23 (In Russ.)].
5. Шухарев С.О., Маклакова Т.Г., Берестнева Е.В. Информационная технология в оценке качества жизни студентов на примере вузов города Томска. XIV Международная научно-практическая конференция студентов аспирантов и молодых ученых «Молодежь и современные информационные технологии». Томск 2016: 290–291. [Shukarev S.O., Maklakova T.G., Berestneva E.V. Information technology in assessing the quality of life of students on the example of universities in Tomsk. XIV international scientific and practical conference of post-graduate students and young scientists «Youth and modern information technologies». Tomsk 2016: 290–291 (In Russ.)].
6. Статистический ежегодник Оренбургской области: статистический сборник. Федеральная служба гос. статистики, Оренбургстат. Оренбург 2018: 211–215. [Statistical Yearbook of the Orenburg region: statistical collection the Federal service of state statistics, Arenbergstraat. Orenburg 2018: 211–215 (In Russ.)].
7. Гуляева Н.А., Сивцева М.В. Особенности течения туберкулеза среди студентов. Успехи современного естествознания 2013; (9): 27–28. [Gulyaeva N.A., Sivtseva M.V. Features of the course of tuberculosis among students. Uspekhi sovremenno-go estestvoznaniya 2013; (9): 27–28. (In Russ.)].
8. Зиновьев И.П., Поздеева Н.В. Студенты учебных медицинских учреждений как самостоятельная группа риска заболевания туберкулезом. Проблемы туберкулеза и болезни легких 2007; (9): 11–12 [Zinoviev I.P., Pozdeeva N.V. Students of educational medical institutions as an independent risk group for tuberculosis. Problemy tuberkuleza i bolezni legkikh 2007; (9): 11–12 (In Russ.)].
9. Корецкая Н.М., Большакова И.А. Вопросы выявления туберкулеза у студентов медицинского вуза. Академический журнал Западной Сибири 2015; 11 (1): 53. [Koreckaja N.M., Bol'shakova I.A. Issues of detection of tuberculosis in medical University students. Academic Journal of Western Siberia 2015; 11 (1): 53 (In Russ.)].
10. Кошечкин В.А., Иванова З.А., Ширманов В.И., Буракова М.В. Структура клинических форм туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом студентов РУДН. Трудный пациент 2014: 56–58. [Koshechkin V.A., Ivanova Z.A., Shirmanov V.I., Burakova M.V. The Structure of clinical forms of tuberculosis in first-time TB patients of students of the RUDN. Difficult patient 2014: 56–58 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 21.11.2019 г.

Сведения об авторах:

Лабутин Илья Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Оренбургского государственного медицинского университета; 460000, Оренбургская область, Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: iljalab07@bk.ru; ORCID 0000-0003-3253-8836;

Тен Михаил Борисович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Оренбургского государственного медицинского университета; 460000, Оренбургская область, Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: mikhailiten@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8657-2779;

Межебовский Владимир Рафаилович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Оренбургского государственного медицинского университета; 460000, Оренбургская область, Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: mezhebovsky@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0416-0832;

Асамбаев Данияр Серикович — студент лечебного факультета Оренбургского государственного медицинского университета; 460000, Оренбургская область, город Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: kino30d@mail.ru; ORCID 0000-0003-2292-7256;

Максимова Дарья Владимировна — студентка лечебного факультета Оренбургского государственного медицинского университета; 460000, Оренбургская область, Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: daria_m96@bk.ru; ORCID 0000-0002-2919-9928.

Средний объем тромбоцита как предиктор летальности у пациентов с тяжелой госпитальной пневмонией

В.С. Афончиков^{1,2}, А.В. Василицына^{1,2}, В.А. Волчков^{1,3}, Д.Г. Ларин¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Mean platelet volume as a predictor of mortality in patients with severe hospital pneumonia

V. Afonchikov^{1,2}, A. Vasilitsyna^{1,2}, V. Volchkov^{1,3}, D. Larin¹

¹ St. Petersburg State University

² St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine

³ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

Введение. Госпитальная пневмония является одной из ведущих причин смерти пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Актуальными проблемами при лечении пациентов с госпитальной пневмонией являются оценка прогноза, критерии тяжести, диагностические маркеры течения заболевания. В патогенезе многих заболеваний, в процессах воспаления и иммунитета тромбоциты как основные клетки гемостаза играют важную роль. Средний объем тромбоцита (mean platelet volume — MPV) отражает тяжесть течения заболевания и имеет прогностическое значение. **Цель исследования:** изучить изменение параметра MPV у пациентов с тяжелой госпитальной пневмонией и оценить его прогностическое значение. **Материалы и методы исследования.** В исследование включены 45 пациентов с диагнозом «тяжелая госпитальная пневмония», которые были разделены на две группы — выжившие и умершие; средний срок госпитализации составил 16 (7–32) сут. В 1-ю группу включено 27 выживших пациентов, во 2-ю группу — 18 умерших. Проводился комплекс лабо-

раторных исследований для оценки состояния системы гемостаза. Выполнялись клинический анализ крови и определение морфологических параметров тромбоцитов (средний объем тромбоцитов, содержание крупных тромбоцитов, тромбокрит, ширина распределения тромбоцитов). **Результаты.** У пациентов обеих групп наблюдалось увеличение MPV в первые дни заболевания. При последующих измерениях на 5-е сутки заболевания и при исходе заболевания MPV оставался существенно выше в группе умерших пациентов. **Выводы.** MPV отражает активность тромбоцита и по результатам исследования имеет прогностическое значение. Увеличение MPV (разница в значении показателя при поступлении и при исходе) связано с ухудшением прогноза.

Ключевые слова: сепсис; коагулопатия; средний объем тромбоцита; гиперкоагуляция; активация тромбоцитов

Summary

Background. Hospital-Acquired Pneumonia is one of the leading cause of death among the ICU patients. The most important questions related to treatment of patients with

Pneumonia are determination of prognostic factors, the severity criteria and diagnostic markers of disease duration. Platelets, as basic cells of hemostasis play a significant role in inflammation and immunity as a trigger in pathogenesis of many diseases. Mean platelet volume (MPV) reflects the severity of illness's outcome and might have and prognostic value. **The aim of the study** — to determinate the dynamic of MPV assessment in patients with Hospital-Acquired Pneumonia and its prognostic value. **Materials and methods.** A 45 patients with confirmed diagnosis of Hospital-Acquired Pneumonia with average hospital duration of 16 days (7–32) were divided in two groups according to the outcome of illness. Group 1 included 27 of survived patients, while group 2 consisted of 18 deceased patients. The complex laboratory tests were performed in order to assess the coagu-

lation system. The Complete Blood Count panel and determination of morphological characteristics of platelets (MPV, platelet large cell ratio (P-LCR), platelet distribution width (PDW)). **Results.** The increase of MPV registered in first days of disease has been noted in both groups. Although in repeated measurements shown that MPV was more increased in group of deceased patients and it has been high throughout all period of hospitalisation. **Conclusions.** MPV reflects the activity of platelets and most probably it has a prognostic value. The increase of MPV (as the Δ in MPV level at admission and discharge from hospital) might be related to worsen of outcome in patients with Hospital-Acquired pneumonia.

Keywords: sepsis, coagulopathy; MPV; hypercoagulation; platelets activation

Введение

Несмотря на совершенствование методик лечения, появление новых антибактериальных препаратов и возможности современных аппаратов ИВЛ, госпитальная пневмония остается одной из ведущих причин смерти пациентов в ОРИТ [1, 2]. Госпитальной пневмонией считаются случаи ее развития через 48 ч после пребывания в стационаре. Выявление пациентов с тяжелым течением пневмонии, раннее распознавание осложнений позволят улучшить результаты лечения. Предложены различные шкалы оценки тяжести состояния пациентов (PORT — Pneumonia Outcomes Research Team, SMART-COP — systolic blood pressure, multilobar infiltration, albumin, respiratory rate, tachycardia, confusion, oxygenation, pH и др.). Однако универсального прогностического маркера течения пневмонии в настоящее время не предложено.

В патогенезе многих заболеваний, процессах воспаления и иммунитета тромбоциты как основные клетки гемостаза играют важную роль [3]. Они имеют способность изменять свою структуру и форму в ответ на поступающие гуморальные сигналы. Средний объем тромбоцита (mean platelet volume — MPV) отражает размер клетки и количество гранул в тромбоците; параметр определяется автоматическими гематологическими анализаторами методом проточной цитометрии и указывается при выполнении клинического анализа крови. Нормальное значение MPV составляет 7,5–11,5 фемтолитр (фл) [4]. Увеличение объема и размера тромбоцита отражает развитие протромботического состояния [5]. В ряде исследований показано, что изменения MPV ассоциированы с повышением летальности при таких заболеваниях, как инфаркт миокарда, сахарный диабет, сепсис, онкологические заболевания [6–8]. Исследователи пред-

полагают, что MPV лучше отражает функцию тромбоцитов, чем просто определение их количества, так как увеличение MPV предполагает повышение продукции и активацию тромбоцитов [9, 10].

Цель исследования

Целью исследования является изучение изменения параметра MPV у пациентов с тяжелой госпитальной пневмонией и оценка его прогностического значения.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование — изучены данные о пациентах с цереброваскулярной патологией, находившихся в ОРИТ городского септического центра НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с 2016 по 2019 г. В исследование включены пациенты с диагнозом «тяжелая госпитальная пневмония», длительность пребывания в ОРИТ которых составила более 72 ч. Критериями исключения являлись: тромбоцитопения тяжелой степени (менее $50 \times 10^9/\text{л}$), трансфузия тромбоконцентрата, гематологические заболевания. Учитывались сопутствующие заболевания, длительность ИВЛ, использование вазопрессорной поддержки, лабораторные показатели.

Проводился комплекс лабораторных исследований для оценки состояния системы гемостаза. Образцы венозной периферической крови собирались в вакуумные пробирки с использованием стабилизатора ЭДТА. Клинический анализ крови и определение морфологических параметров тромбоцитов (средний объем тромбоцитов, содержание крупных тромбоцитов, тромбоцитрит, ширина распределения тромбоцитов) проводились на гематологическом анализаторе Sysmex XS-1000i. Показатель MPV регистрировался на

1-й, 5-й день заболевания и при исходе заболевания (выписка/смерть пациента), рассчитывались значения Δ MPV_{день1-день5} и Δ MPV_{день1-исход}. Оценка тяжести состояния проводилась с использованием шкал APACHE II (Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II) и SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [11].

Диагностика тяжелой госпитальной пневмонии проводилась с использованием следующих критериев:

- возникновение клинических симптомов через 48 ч и более после госпитализации в стационар;
- наличие признаков ССВР (лихорадка или гипотермия, количество лейкоцитов, ЧСС, ЧДД);
- появление кашля с продукцией мокроты;
- дыхательная недостаточность, появление хрипов при аускультации, показатели газового состава артериальной крови;
- наличие инфильтрации при рентгенологическом исследовании грудной клетки.

В исследование включено 45 пациентов, которые были разделены на две группы — выжившие и умершие; средний срок госпитализации составил 16 (7–32) сут. В 1-ю группу включено 27 выживших пациентов, во 2-ю группу — 18 умерших.

Статистический анализ проведен с помощью программ SPSS Statistic 17.0 и Microsoft Excel 2010. Учитывая ненормальный характер распределения, данные представлены как медиана (квартиль 1 — квартиль 3) — Me (Q1–Q3). Различия между группами оценивали с применением непараметрического критерия Манна–Уитни. Критическим уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Общие данные, характеризующие группы пациентов, представлены в табл. 1. Показатели, оценивающие тяжесть состояния, существенно различались между группами, что обусловлено дизайном исследования.

Лабораторные показатели и данные газового состава артериальной крови, отражающие степень дыхательной недостаточности, представлены в табл. 2. Пациенты 1-й группы имеют менее выраженные нарушения параметров газообмена, что указывает на более благоприятное течение тяжелой госпитальной пневмонии.

Таблица 1

Общая характеристика групп пациентов

Параметр	Выжившие (n=27)	Умершие (n=18)	p
Возраст, лет	49 (38–55)	59 (54–64)	0,498
APACHE II, баллы	18,4 (15,6–23,9)	21,8 (17,6–28,2)	0,001
SOFA, баллы	5,5 (4–7,5)	7,5 (6,2–9,7)	0,002
Количество дней в ОРИТ	15 (7–19)	24 (8–32)	0,076
Интубация трахеи, количество пациентов	17 (63%)	15 (83%)	0,061
Длительность искусственной вентиляции легких, дни	9 (6–13)	19 (9–25)	0,043
Проведение вазопрессорной поддержки, количество пациентов	12 (44%)	12 (66%)	0,028
Сопутствующая патология:			
сахарный диабет	3 (11%)	4 (22%)	0,765
ишемическая болезнь сердца	4 (15%)	5 (28%)	0,698
заболевания желудочно-кишечного тракта	5 (19%)	–	–

Таблица 2

Сравнение лабораторных показателей в исследуемых группах

Параметр	1-я группа, выжившие (n=27)			2-я группа, умершие (n=18)			p*
	1-е сутки	5-е сутки	при исходе	1-е сутки	5-е сутки	при исходе	
MPV, фл	11,1 (10,6–11,8)	10,5 (9,4–11,5)	9,8 (9,3–10,3)	11,6 (10,5–12,9)	11,5 (10,5–12,2)	11,0 (9,7–11,7)	0,041
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	231 (189–264)	249 (193–301)	255 (162–320)	219 (153–276)	239 (176–278)	308 (187–453)	0,096
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	13,6 (11,2–14,8)	15,3 (12,9–15,9)	9,7 (8,3–10,4)	14,4 (13,5–15,1)	16,0 (14,8–17,2)	15,1 (14,3–18,0)	0,139
PaO ₂ /FiO ₂	299 (228–336)	254 (207–329)	355 (304–387)	253 (200–315)	216 (183–270)	212 (192–257)	0,044

* p-критерий рассчитан для параметров при исходе заболевания.

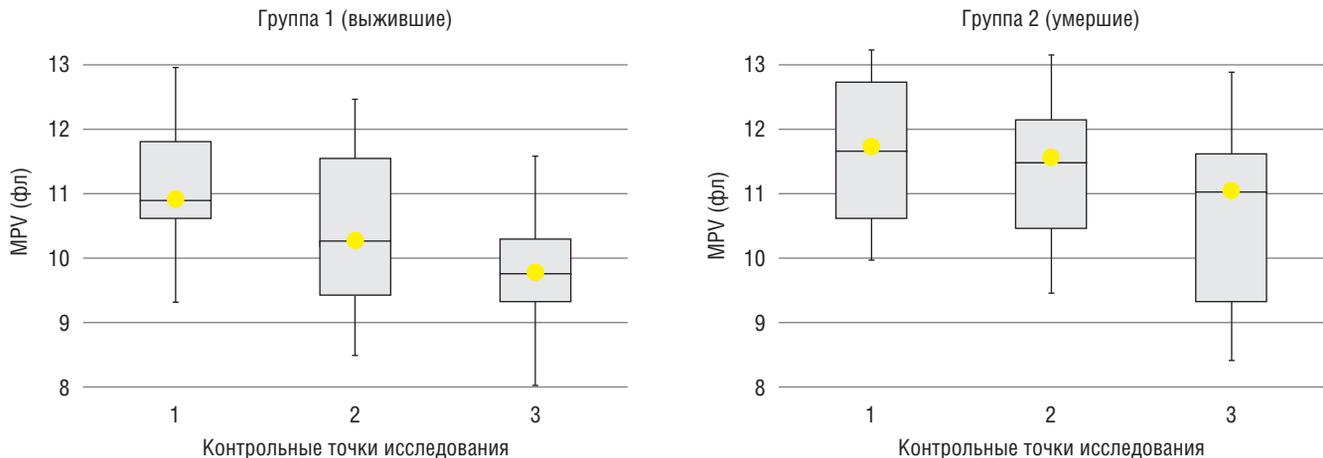


Рисунок. Изменение показателя MPV на 1-е сутки, 5-е сутки и при исходе заболевания

На рисунке представлено среднее значение MPV у пациентов исследуемых групп и его изменение с течением времени. У пациентов обеих групп наблюдалось увеличение MPV в первые дни заболевания по сравнению с нормальным значением. При измерении на 5-й день заболевания и при выписке MPV оставался существенно выше в группе умерших пациентов. MPV в группе выживших пациентов снижался при регрессировании заболевания.

Обсуждение результатов

Тромбоциты, как часть клеточного звена системы гемостаза, имеют множество различных функций [12]. Известна их роль в процессе воспаления — тромбоциты предотвращают распространение патогена путем блокады микроциркуляторного русла. Тромбоциты экспрессируют различные рецепторы иммунных клеток, такие как Toll-like receptor (TLRs), которые распознают структуры микроорганизмов (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, PAMP) и множество других молекул адгезии, что обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с различными иммунными клетками. Сообщается о способности тромбоцитов напрямую влиять на активность лейкоцитов, повышая экспрессию молекул адгезии, запускать дегрануляцию нейтрофилов и усиливать фагоцитоз [13]. Таким образом, наличие воспаления и активация

тромбоцитов сопровождаются развитием протромботического состояния.

Тромбоциты содержат секреторные гранулы, от количества которых зависит объем тромбоцита, поэтому большие тромбоциты содержат большее количество гранул и являются более активными. При активации тромбоцит меняет дисковидную форму на сферическую, что также увеличивает его объем.

Увеличение MPV и содержания крупных тромбоцитов позволяет предположить наличие повышенной продукции тромбоцитов и их активацию в ответ на чрезмерное потребление тромбоцитов в ходе воспалительного процесса [14]. Во многих клинических исследованиях показана взаимосвязь между увеличением MPV и повышением частоты тромбоэмболических осложнений [15].

Выводы

Проведенное исследование свидетельствует о наличии взаимосвязи между увеличением MPV и исходом заболевания у пациентов с госпитальной пневмонией. Рост значения MPV вследствие активации тромбоцитов под влиянием провоспалительных агентов приводит к микроциркуляторным нарушениям и развитию протромботического состояния с увеличением риска фатальных исходов.

Список литературы

1. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Белоцерковский Б.З. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство 2016: 176. [Gelfand B.R., Protsenko D.N., Belotserkovsky B.Z. Nosocomial pneumonia in adults: Russian national guidelines. 2nd ed. revised. and add. M.: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo» 2016: 176 (In Russ.).]
2. Бедило Н.В., Воробьева Н.А., Исмаилова Н.В., Вещагина Н.А. и др. Оценка некоторых показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с внебольничной пневмонией. Анестезиология и реаниматология 2014; (1): 33–38. [Bedilo N.V., Vorob'eva N.A., Ismailova N.V., Veshchagina N.A. et al. Evaluation of some indicators of hemostasis and endothelial dysfunction in patients with community-acquired pneumonia. Anesteziologiya i reanimatologiya 2014; (1): 33–38 (In Russ.).]

- Noris P., Melazzini F., Balduini C.L. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets* 2016; 27 (7): 607–612. doi.org/10.1080/09537104.2016.1224828.
- Rahul P.N. Mean Platelet Volume and Its Outcome in Severe Sepsis — A Hospital Based Study. *JMSCR* 2018 Mar; 6 (3): 1210–1218. doi.org/10.18535/jmscr/v6i3.198.
- Davis R.P., Miller-Dorey S., Jenne C.N. Platelets and coagulation in infection. *Clinical & Translational Immunology* 2016; Vol. 5: e89. doi.org/10.1038/cti.2016.39.
- Hase T., Sirajuddin S., Maluso P., Bangalore R., DePalma L., Sarani B. Platelet dysfunction in critically ill patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017; 28 (6): 475–478. doi: 10.1097/MBC.0000000000000625.
- Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017; 149: 38–44. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
- Wang Y., Ouyang Y., Liu B., Ma X., Ding R. Platelet activation and antiplatelet therapy in sepsis: A narrative review. *Thromb Res.* 2018; 166: 28–36. doi: 10.1016/j.thromres.2018.04.007.
- Retter A., Barrett N.A. The management of abnormal haemostasis in the ICU. *Review Article. Anaesthesia* 2015; 70 (1): 121–127. doi.org/10.1111/anae.12908.
- Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Состояние тромботической готовности — возможности современной диагностики и перспективы. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория* 2013; (1): 20–23. doi: 10.18411/d-2016-062. [Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyvkina L.P. The state of thrombotic readiness — the possibilities of modern diagnosis and prospects. *Meditsinskii alfavit. Sovremennaya laboratoriya* 2013; (1): 20–23 (In Russ.)].
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A. et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.* *Intensive Care Med.* 2017; 43 (3): 304–377. doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6.
- Smyth S.S., Mcever R.P., Weyrich A.S., Morrell C.N. et al. Platelet functions beyond hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009; 7: 1759–1766. doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x.
- Claushuis T., Vught L.A., Scicluna B.P., Wiewel M.A. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood* 2016; 127 (24): 3062–3072. doi.org/10.1182/blood-2015-11-680744.
- Volchikov V., Mikheeva A., Afonchikov V., Volchkova E. Morphological characteristics of platelets in patients with severe sepsis. E-supplement of the *European Journal of Anaesthesiology* 2018; 35 (56): 12APO3-3.
- Sansanayudh N., Anothaisintawee T., Muntham D., McEvoy M., Attia J., Thakkinian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 2014; 175 (3): 433–440. doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.028.

Поступила в редакцию 12.09.2019 г.

Сведения об авторах:

Афончиков Вячеслав Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе; 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3; e-mail: shwalbe262@mail.ru; ORCID 0000-0003-4851-0619;

Василицына Анастасия Владимировна — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: an.v.mikheeva@gmail.com; ORCID 0000-0002-8275-5583;

Волчков Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: volchkovva@mail.ru; ORCID 0000-0002-5664-7386;

Ларин Дмитрий Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Введенской городской клинической больницы; 191180, Санкт-Петербург, Лазаретный пер., д. 4; e-mail: doctor32.65@mail.ru; ORCID 0000-0001-6740-9001.

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>

Эндобронхиальная ультрасонография с аспирационной биопсией лимфоузлов средостения и видеоассистированная медиастиральная лимфаденэктомия в выявлении «скрытого» N2-N3 метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого

А.А. Скороход^{1,2}, А.Р. Козак¹, И.В. Васильев¹, А.О. Нефедов¹, И.А. Зайцев¹, М.А. Атюков², А.С. Петров^{2,3}, П.К. Яблонский^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный университет

Endobronchial ultrasonography with aspiration biopsy of the mediastinal lymph nodes and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy in detecting "occult" N2-N3 metastasis in patients with non-small cell lung cancer

A. Skorokhod^{1,2}, A. Kozak¹, I. Vasil'ev¹, A. Nefedov¹, I. Zajcev¹, M. Atyukov², A. Petrov^{2,3}, P. Yablonskiy^{1,3}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² City multidisciplinary hospital № 2, St. Petersburg

³ St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

В отборе пациентов с немелкоклеточным раком легкого для хирургического лечения важным условием является оценка состояния медиастиральных лимфоузлов. Особую проблему составляют больные с неувеличенными по данным МСКТ лимфоузлами средостения. Частота их «скрытого» pN2-N3 поражения может достигать 22–41%. **Цель исследования** заключалась в изучении возможностей эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной

биопсией (ЭБУС/ТАБ) лимфоузлов средостения и видеоассистированной медиастиральной лимфаденэктомии (ВАМЛА) в выявлении «скрытого» N2-N3 метастазирования у больных НМРЛ. **Материалы и методы исследования.** В исследование включены материалы обследования и лечения 51 пациента с НМРЛ. Критериями включения явились: центральная локализация опухоли, периферические опухоли стадии cT2 и выше, стадия cN1, отсутствие медиастиральной лимфаденопатии по данным МСКТ. Всем больным выполнена

ЭБУС/ТАБ. При подтверждении стадии N2-N3 по данным планового морфологического исследования пациент направлялся на неоадьювантную терапию. При отрицательных результатах выполняли радикальную операцию. При неадекватных результатах аспирационной биопсии выполняли ВАМЛА со срочным морфологическим исследованием одного выборочного лимфоузла из станций 4R, 4L, 7. При исключении их метастатического поражения в том же наркозе выполняли анатомическую резекцию легкого с систематической лимфодиссекцией. **Результаты.** Общий уровень pN2-N3 поражения составил 18,6% (9/51). Метастазы в лимфоузлы средостения статистически преобладали в группе больных со стадией cN1 — 40% случаев (6/15). Факт метастатического поражения лимфоузлов не зависел от адекватности аспирационного биоптата. Метастатическое поражение лимфоузлов, удаленных при ВАМЛА, было выявлено постфактум по результатам планового гистологического исследования. Чувствительность ВАМЛА составила 71%, а ПЦОО — 91%. Показатели чувствительности и ПЦОО ЭБУС/ТАБ составили 11 и 84% соответственно. **Заключение.** Стадия cN1 является фактором крайне высокого риска «скрытого» метастазирования. Для исключения регионарного поражения неувеличенных медиастинальных лимфоузлов ЭБУС/ТАБ недостаточно. Необходимым условием применения ВАМЛА в рамках N-стадирования пациентов с высоким риском «скрытого» метастазирования является применение ее в качестве самостоятельной операции с обязательным плановым исследованием всех удаленных лимфатических узлов.

Ключевые слова: НМРЛ, инвазивное стадирование, «скрытые» метастазы, N-стадия рака легкого, ЭБУС/ТАБ, ВАМЛА

Summary

The condition of the mediastinal lymph nodes is an important factor in the selection of patients with non-small cell lung cancer for surgical treatment. Of particular concern are patients with not enlarged mediastinal lymph nodes

according to CT-scan. The frequency of their “occult” pN2-N3 lesions can reach 22–41%. The aim of the study was to assay the possibilities of endobronchial ultrasonography with transbronchial needle aspiration (EBUS/TBNA) of mediastinal lymph nodes and video-assisted mediastinal lymphadenectomy (VAMLA) in detecting “occult” N2-N3 metastasis in patients with NSCLC. **Materials and methods:** 51 patients with proved NSCLC were included in this study. Inclusion criteria were: central tumor localization, peripheral cT2 tumors of more, cN1 stage, absence of mediastinal lymphadenopathy according to CT-scan. All patients performed EBUS/TBNA. Upon confirmation of the N2-N3 stage according to the data of a planned morphological study, the patient was referred to neoadjuvant therapy. With negative results, radical lung resection was performed. With inadequate results of an aspiration biopsy, VAMLA was performed with a frozen section study of one selective lymph node from stations 4R, 4L, 7. If their metastatic lesion was excluded in the same anesthesia, anatomical lung resection with systematic lymphodissection was performed. **Results.** The overall level of pN2-N3 lesion was 18.6% (9/51). Metastases to the mediastinal lymph nodes statistically prevailed in the group of patients with cN1 stage — 40% of cases (6/15). The fact of metastatic lesion of the lymph nodes did not depend on the adequacy of the aspiration biopsy. A metastatic lesion of the lymph nodes removed during VAMLA was revealed after the fact according to the results of a planned histological examination. The sensitivity of VAMLA was 71%, and PNV — 91%. Sensitivity and PNV of EBUS/TAB were 11% and 84%, respectively. **Conclusion.** cN1-stage is a factor of extremely high risk of “occult” metastasis. To exclude a regional lesion of not enlarged mediastinal lymph nodes, EBUS/TBNA is not enough. A necessary condition for the use of VAMLA in the framework of N-staging of patients with a high risk of “occult” metastasis is its use as an independent operation, with a mandatory planned study of all removed lymph nodes.

Keywords: NSCLC, invasive staging, occult nodal metastasis, N-stage lung cancer, EBUS/TBNA, VAMLA

Введение

Тактика лечения и прогноз при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) зависят от установленной стадии. При отборе пациентов для хирургического лечения важным условием является исключение метастатического поражения медиастинальных лимфоузлов [1].

В соответствии с общепринятыми протоколами пациенты с увеличенными и/или метаболически активными медиастинальными лимфоузлами при НМРЛ относятся к группе высокого риска N2-N3 метастази-

рования. Этим больным, согласно G.A. Silvestri и соавт. (2013) и P. De Leyn и соавт. (2014), рекомендуется выполнение инвазивного стадирования, что позволяет избежать напрасной резекции легкого при стадиях N2 и N3 [2, 3]. Однако даже при отсутствии метаболической активности и увеличения медиастинальных лимфоузлов в ряде случаев у больных с НМРЛ уровень «скрытого» pN2-N3 поражения может достигать 22–41% [4]. В группу риска, согласно протоколам N-стадирования, входят случаи центральной локализации опухоли (независимо от ее размера), опухоли более

3 см в диаметре (сT2 стадия и выше, независимо от локализации), а также случаи с вовлечением корневых лимфоузлов (стадия сN1) [2, 3, 5].

В то же время для оценки N-стадии при неувеличенных лимфоузлах диагностические возможности рекомендованных методов ограничены. Так, было показано, что чувствительность ПЭТ/КТ может снижаться до 32,4% [6]. И поэтому большинство руководств акцентируют внимание на необходимости применения инвазивных методов стадирования в данной группе больных. В качестве первого этапа рекомендуется эндобронхиальная ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения (ЭБУС/ТАБ) [2, 3, 5]. Однако частота получения адекватного материала при выполнении аспирационной биопсии из лимфоузлов нормального размера составляет в среднем 65% [7]. Чувствительность метода в этом случае составляет лишь 36,7–60% [8]. Не выявленные до этапа резекции легкого метастазы в данном случае обуславливают худший отдаленный прогноз в сравнении с пациентами стадий pN0–N1 [4].

Ситуацию усугубляет отсутствие единой позиции авторов в оценке результатов эндоскопической трансbronхиальной пункции медиастинальных лимфатических узлов. Оказалось, что даже в экспертных центрах частота так называемых «неадекватных» ответов в этой группе больных достигает 50%. И ряд исследователей готовы приравнять неадекватные ответы к отрицательным и направить пациента на хирургическое лечение [9, 10]. Другие настаивают на необходимости применения хирургических методов N-стадирования для проверки даже отрицательных результатов эндоскопического метода, рекомендуя видеоассистированную медиастинальную лимфаденэктомию (ВАМЛА) [11].

Представляло интерес провести сравнительное исследование информативности ЭБУС/ТАБ и ВАМЛА в оценке N-стадии у пациентов с высоким риском «скрытого» метастазирования, а также определить факторы риска «скрытого» N-метастазирования, доступные для выявления с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, как наиболее распространенного метода.

Материалы и методы исследования

В нерандомизированное сплошное когортное исследование включены материалы обследования и лечения 51 пациента с НМРЛ, проходивших лечение в Центре торакальной хирургии Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии и в Центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии Городской многопрофильной больницы № 2 г. Санкт-Петербурга с апреля 2017 по июнь 2019 г. [3]. Критериями вклю-

чения являлись: центральная локализация опухоли (эндоскопическая картина поражения проксимальнее бронха 3 порядка), периферические опухоли более 3 см в диаметре (стадия сT2 и выше), увеличение корневых лимфоузлов (стадия сN1), отсутствие медиастинальной лимфаденопатии по данным МСКТ (диаметр лимфоузлов средостения не превышал 10 мм по короткой оси в аксиальном сечении КТ-скана), что соответствовало руководству ESTS (2014). Работа одобрена локальным Этическим комитетом СПб НИИ фтизиопульмонологии.

Стандартный протокол клинического исследования больных включал: общие анализы крови и мочи, оценку биохимических показателей и коагулограммы, электрокардиографию, спирометрию с оценкой диффузионной способности легких, мультиспиральную компьютерную томографию груди и живота (томограф Toshiba Aquilion Prime 160), видеобронхоскопию.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=51, средний возраст 64±8 лет)

Характеристика		Количество	
		абс. число	%
Мужчины		37	73
Левосторонний рак		31	61
Центральный рак		24	47
Верхне-/среднедолевая локализация		25 (2)	49 (4)
Нижнедолевая локализация		24	47
сT-стадия	T1	7	13,5
	T2	24	47
	T3	13	26
	T4	7	13,5
сN-стадия	N0	36	71
	N1	15	29
Клиническая стадия (VIII издание TNM)	IA	5	10
	IB	12	23
	IIA	5	10
	IIB	18	35
	IIIA	11	22
Гистология	Плоскоклеточный	26	51
	Аденокарцинома	19	37
	Диморфный	2	4
	Немелкоклеточный (без уточнения)	4	8

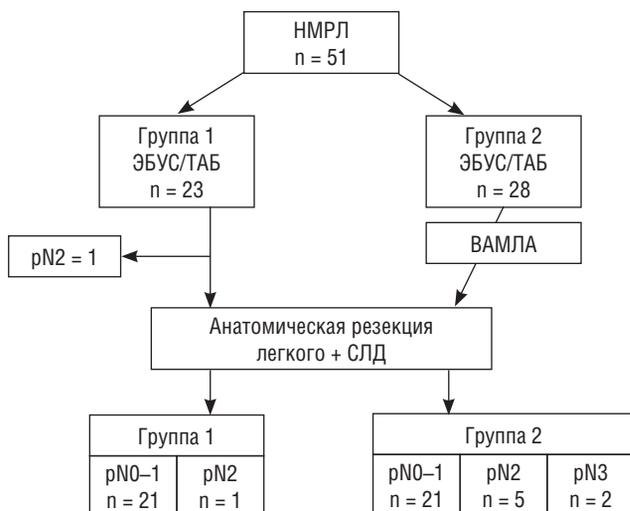


Рис. 1. Дизайн-схема исследования. НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ЭБУС/ТАБ — эндобронхиальная ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией; ВАМЛА — видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия; СЛД — систематическая лимфодиссекция

Клиническая стадия заболевания оценивалась в соответствии с VIII изданием международной анатомической классификации TNM на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием и видеоbronхоскопии.

Характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1.

Из таблицы видно, что мужчины составили 73%, несколько чаще имелась левосторонняя локализация опухоли (61%). Преобладали пациенты со стадиями cT2 и T3 — 73%, размер опухоли у которых был более 3 см (в случае периферической локализации — 63%) и/или она имела распространение на главный бронх. Одна треть пациентов имела увеличение «корневых» лимфоузлов — стадию cN1. Всем пациентам, включенным в исследование, было показано применение инвазивных методов N-стадирования. В гистологической структуре преобладал плоскоклеточный рак в половине случаев.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от полученных результатов аспирационной биопсии и применяемых методов инвазивного N-стадирования (рис. 1). Всем пациентам первично выполнялась ЭБУС/ТАБ. После получения результата планового морфологического исследования пациенты с выявленными метастазами направлялись на неoadъювантное лечение; пациенты с отрицательным результатом пункции — на хирургическое лечение; при получении неадекватных результатов пункции хотя бы из одной ипсилатеральной станции пациенту выполняли ВАМЛА и анатомическую резекцию легкого в одном наркозе.

Методика эндобронхиальной ультрасонографии

Биопсия выполнялась в соответствии с рекомендациями European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Respiratory Society и European Society of Thoracic Surgeons [12].

Исследование производилось в условиях многокомпонентной общей анестезии. Вентиляция легких обеспечивалась через ларингеальную маску, в канал которой вводился ультразвуковой бронхоскоп (EB 1970 UK; HOYA Pentax, Tokyo, Japan). Ультрасонография выполнялась с применением сканера EUB 5500 (Hitachi Medical Systems; Hitachi, Ltd, Japan). Визуализировались последовательно группы 2R, 4R, 7, 4L, 2L, фиксировались размеры по двум осям.

При помощи иглы для трансbronхиальной аспирации размером 22G выполнялась пункция лимфатических узлов, подлежащих к бронхиальной стенке. Во всех случаях пунктировали минимум три станции лимфоузлов средостения: нижние паратрахеальные (4R и 4L группы) и бифуркационная (группа 7), в каждой из которых трижды пунктировали по одному лимфоузелу в соответствии с рекомендациями Международного общества бронхологов и интервенционных пульмонологов [13]. Пункция верхних паратрахеальных лимфоузлов выполнялась, если их диаметр превышал 5 мм. Среднее время вмешательства составило 38 ± 12 мин. Каких-либо осложнений ЭБУС/ТАБ не отмечено.

Аспират из каждой станции фиксировался в формалине, по принятой в клинике методике создавался цитоблок и выполнялась морфологическая диагностика [14]. Для оценки результатов морфологического исследования аспирата использовались следующие критерии:

- 1) неадекватный материал — отсутствие в аспирате лимфоидной ткани или опухолевых клеток;
- 2) адекватный материал:
 - а) отрицательный результат — отсутствие в морфологическом материале признаков опухоли при наличии лимфоцитов и/или ткани лимфоузла;
 - б) положительный результат — наличие в морфологическом материале опухолевых клеток [15].

Общее количество исследованных станций лимфоузлов при ЭБУС/ТАБ составило 169 (в среднем $3,4 \pm 0,4$ на каждого пациента). Пункция лимфоузлов 2R и 2L выполнена в 9 и 7 случаях соответственно.

Методика видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии

Операция выполнялась под общей анестезией с эндотрахеальной интубацией в условиях билатеральной легочной вентиляции. Манипуляции произ-

водились через хирургический видеомедиастиноскоп Linder-Dahan (Richard Wolf, Knittlingen, Germany) в соответствии с методикой, описанной В. Witte [16]. Среднее время вмешательства составило 122 ± 23 мин, кровопотеря не превышала 20 мл. В трех случаях отмечено развитие пареза левого гортанного нерва, в двух из них парез носил временный характер и разрешился в течение 2–4 нед после операции. Других осложнений, летальных исходов не отмечено.

Все удаленные при ВАМЛА лимфоузлы подсчитывались, распределялись по контейнерам в соответствии с номерами групп и направлялись на плановое гистологическое исследование. Бифуркационные и нижние паратрахеальные станции лимфоузлов были исследованы у всех пациентов. Лимфатические узлы группы 2R были удалены в 27 случаях (96%). Несмотря на ревизию верхней левой паратрахеальной зоны у каждого пациента, лимфоузлы станции 2L встречались лишь в 29% (8/28). Объем выполняемой медиастинальной лимфодиссекции при ВАМЛА представлен на диаграмме (рис. 2).

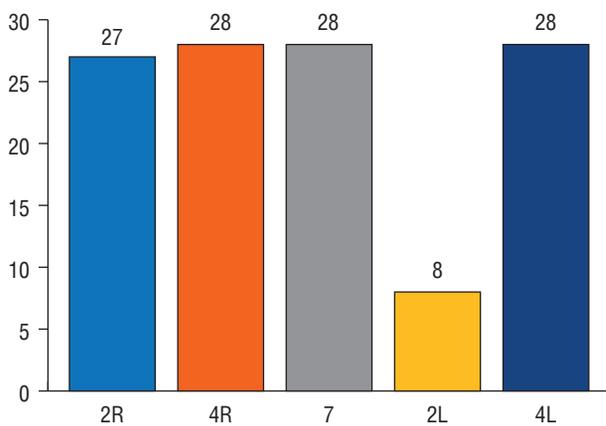


Рис. 2. Объем выполненной медиастинальной лимфодиссекции при видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомию

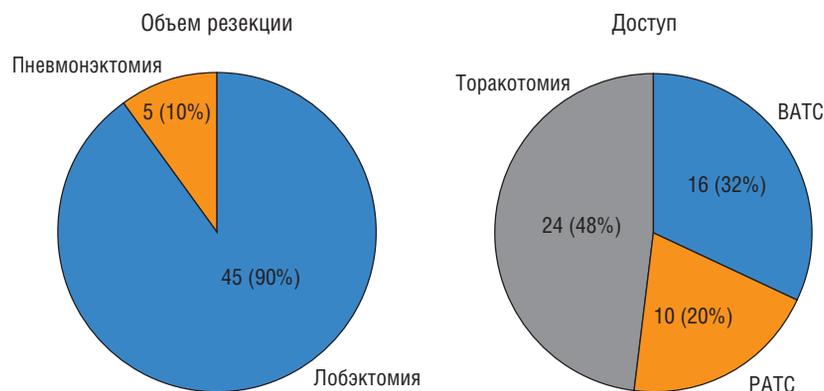


Рис. 3. Объем резекции легкого и хирургический доступ

На этапе ВАМЛА на срочное гистологическое исследование направляли по одному лимфоузлу из станций 4R, 7 и 4L. При отрицательном ответе выполняли анатомическую резекцию легкого с систематической лимфодиссекцией в планируемом объеме в том же наркозе.

Анатомическая резекция легкого выполнялась преимущественно в объеме лобэктомию — 90% случаев, 5 больным (10%) выполнили пневмонэктомию. В половине случаев применяли открытый доступ, видео- и робот-ассистированные доступы использовали соответственно в 32 и 20% (рис. 3). Систематическая лимфодиссекция включала ревизию удаленных при ВАМЛА зон, а также удаление лимфатических узлов уровня N1, параэзофагеальных (станция 8), превазкулярных (станция 3а) и ретротрахеальных (станция 3р) лимфоузлов, области аортопульмонального окна (станции 5 и 6) и нижней легочной связки (станция 9) в соответствии с номенклатурой IASLC, 2009.

Статистический анализ

Ответы ЭБУС/ТАБ и ВАМЛА расценивались как истинно положительные (ИП), ложноположительные (ЛП), истинно отрицательные (ИО) и ложноотрицательные (ЛО) после соотнесения с результатом интраоперационной лимфодиссекции (как окончательного метода N-стадирования). Случаи выявления клеток опухоли при эндосонографической биопсии приняты за истинно положительный результат, равно как и факт выявления метастазов при плановом исследовании в лимфоузлах, удаленных на этапе ВАМЛА. На основании полученных данных рассчитывались показатели диагностической информативности методов:

- чувствительность = $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%$;
- специфичность = $\text{ИО}/(\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%$;
- прогностическая ценность положительного ответа (ПЦПО) = $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%$;

- прогностическая ценность отрицательного ответа (ПЦОО) = $ИО/(ИО + ЛО) \times 100\%$;
- точность = $(ИП + ИО)/(ИП + ИО + ЛП + ЛО) \times 100\%$.

Диагностическая информативность ЭБУС/ТАБ оценивалась в 1-й и 2-й группах, а ВАМЛА — во 2-й группе. Факторы риска метастазирования изучены методом логистической регрессии с прямым пошаговым анализом. Для сравнения количественных переменных двух независимых выборок использовался U-критерий Манна–Уитни. Значимость различия выборочных долей оценивалась с помощью критерия χ^2 . Достоверными считались различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты

Оценка риска N2-N3 метастазирования в неувеличенные медиастинальные лимфоузлы в зависимости от размера первичной опухоли, T и N клинических стадий заболевания, клинической стадии по системе TNM VIII пересмотра, морфологического типа и кли-

нико-анатомической формы рака легкого представлено в табл. 2.

Из таблицы видно, что ни клинико-анатомическая форма опухоли, ни ее морфологический тип, ни диаметр и стадия сT не оказывали влияния на вероятность «скрытого» pN2-N3 метастазирования. Единственным фактором, достоверно повышающим риск pN2-N3 поражения, оказалась стадия сN1, определяемая по данным МСКТ. Соотношение стадий сN0 и сN1 и окончательной pN-стадии рака легкого представлено на рис. 4.

На диаграмме показано, что в группе пациентов со стадией сN1 уровень поражения pN2 и pN3 статистически значимо преобладал в сравнении с группой со стадией сN0 ($p < 0,05$).

В 1-й группе методом ЭБУС/ТАБ только у одного пациента выявлены метастазы N2 уровня, причем одновременно в станциях 4R и 7. Он был направлен на неоадьювантное лечение. Неадекватные и отрицательные результаты метода распределились поровну и составили по 49% (рис. 5). Всем пациентам

Таблица 2

Частота N2-N3 метастазирования в группах исследованных больных

Фактор		pN0-N1		pN2-N3		p
		абс. число	%	абс. число	%	
Клинико-анатомическая форма	Центральный рак	21	87,5	3	12,5	$p > 0,05$
	Периферический рак	21	77,8	6	22,2	
Клиническая стадия	IA	5	100	0	0	$p > 0,05$
	IB	10	83,3	2	16,7	
	IIA	4	80	1	20	
	IIB	15	83,3	3	16,7	
	IIIA	8	72,7	3	27,3	
сT-стадия	T1	6	85,7	1	14,3	$p > 0,05$
	T2	19	79,2	5	20,8	
	T3	11	84,6	2	15,4	
	T4	6	85,7	1	14,3	
сN-стадия	N0	33	91,7	3	8,3	$p = 0,007$
	N1	9	60	6	40	
Гистологический тип	Плоскоклеточный	23	88,5	3	11,5	$p > 0,05$
	Аденокарцинома	15	78,9	4	21,1	
	Диморфный	1	50	1	50	
	Немелкоклеточный рак легкого	3	75	1	25	
Размер опухоли	Максимальный диаметр опухолевого узла в мм	46,2±24		38,3±17		$p > 0,05$

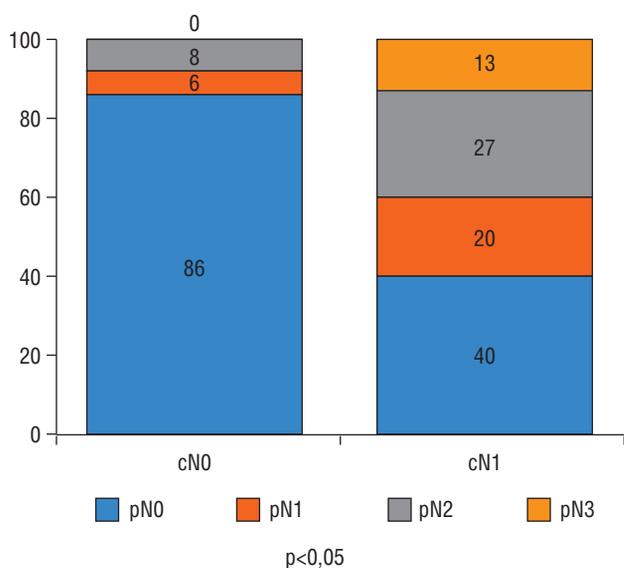


Рис. 4. Окончательная pN-стадия в зависимости от cN-картины (%)



Рис. 5. Результаты аспирационной биопсии

с отрицательными результатами ЭБУС/ТАБ (n=22) выполнена резекция легкого в планируемом объеме. 28 пациентов, результат пункции ипсилатеральных станций у которых признан неадекватным, составили 2-ю группу исследования.

Число случаев метастазов pN2-N3, выявленных различными методами, представлено в табл. 3. Из таблицы видно, что в 1-й группе выявлено 2 случая стадии pN2, а во 2-й группе — 7.

При срочном гистологическом исследовании лимфоузлов на этапе ВАМЛА метастазы не были выявлены и всем 28 пациентам выполнена резекция легкого. Тем не менее по результатам планового гистологического исследования у 5 пациентов было обнаружено вторичное поражение в станциях лимфоузлов, удаленных при ВАМЛА. Клиническая характеристика этих пациентов представлена в табл. 4.

Как видно из таблицы, поражение лимфоузлов в пределах одной станции имело избирательный характер, зачастую вовлекая только отдельные лимфоузлы. Кроме того, поражение станций отмечалось как при отрицательных результатах аспирационной биопсии, так и при неадекватных.

Систематическая лимфодиссекция позволила дополнительно выявить 2 случая стадии pN2 во 2-й группе за счет изолированного поражения недоступных

Таблица 3

Сравнительная оценка эффективности использованных методов стадирования рака легкого у обследованных больных

Метод	Группа	
	1-я (n=23)	2-я (n=28)
Эндобронхиальная ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией	1	0
Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия	Не выполнялась	5
Систематическая лимфодиссекция	1*	2*
Всего pN2-N3	2	7

* Метастазы были выявлены за пределами доступных станций лимфоузлов.

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов с N2-N3 стадией рака легкого, установленной по результатам ВАМЛА

Пациент	Локализация опухоли (доля)	Клиническая стадия	Количество пораженных/удаленных лимфоузлов в станции					Окончательная стадия
			2R	4R	7	2L	4L	
1	Левая нижняя	cT2N0	0/2	0/3**	1/7*	3/3	4/6*	pT2N2
2	Правая верхняя	cT3N1	1/2	3/13**	0/10*	0/0	0/2*	pT3N2
3	Правая нижняя	cT2N1	0/3	3/4*	0/7**	0/0	0/2*	pT2N2
4	Левая нижняя	cT2N1	0/2	1/9**	1/8**	0/0	0/6*	pT2N3
5	Правая нижняя	cT1N1	0/4	0/8**	1/5*	0/0	2/3*	pT2N3

* Получен неадекватный результат аспирационной биопсии; ** получен отрицательный результат аспирационной биопсии.

Таблица 5

Результаты послеоперационного стадирования больных (pN-стадия)

Стадия	Количество больных	
	абс. число	%
pN0	37	72,5
pN1	5	9,8
pN2	7	13,7
pN3	2	4,9
Всего	51	100

для ВАМЛА и ЭБУС/ТАБ станций лимфоузлов (параэзофагеальные и лимфоузлы нижней легочной связки). Пропущенных метастазов в доступных зонах ВАМЛА не было.

Результаты окончательного стадирования оперированных больных представлены в табл. 5.

Из таблицы видно, что частота выявления стадии рака легкого pN2-N3 во всех группах достигла 18,6% (9/51).

Информативность рассматриваемых методов N-стадирования представлена в табл. 6.

Как видно из таблицы, чувствительность ВАМЛА в выявлении N2-N3 поражения при отсутствии увеличения медиастинальных лимфоузлов составила 71%, а предположительная ценность отрицательного ответа (ПЦОО) — 91%. Показатели чувствительности и ПЦОО ЭБУС/ТАБ составили 11 и 84% соответственно. При исключении случаев поражения недоступных станций чувствительность и ПЦОО метода ЭБУС/ТАБ несколько повысились и составили 16 и 90% соответственно. В то же время при анализе только доступных станций ВАМЛА продемонстрировала способность с абсолютной точностью оценить состояние лимфоузлов бифуркационной и паратрахеальных групп.

Обсуждение

Выявление «скрытых» N2-N3 стадий рака легкого при неувеличенных медиастинальных лимфоузлах остается серьезной проблемой. С одной стороны, как хорошо известно из публикаций M. Riquet и соавт. (2017), именно стадия N определяет прогноз выживаемости у больных операбельным раком легкого, с другой — частота N2-N3 по оценке разных авторов колеблется в широком диапазоне. Многие авторы исследовали прогностическую значимость различных факторов «скрытого» метастазирования при неувеличенных лимфатических узлах средостения. Так, согласно публикации A. Bille и соавт. (2017), наибольшей предрасположенностью к «скрытому» pN2-поражению обладают аденокарцинома и доказанная инвазия опухоли в сосуд [17]. S.J. Gao и соавт. (2017) продемонстрировали, что опухоли стадии T2 имели больший уровень pN2 по сравнению с T1 — 11,8 против 3,6%. Центральные опухоли в их работе по сравнению с периферической локализацией имели в 4 раза больший риск метастазирования — 17,5 и 4,4% соответственно [18]. К аналогичным выводам пришли R. Kanzaki и соавт. (2010), так как в их исследовании опухоли более 3 см в диаметре верхне-/среднедолевой локализации чаще давали регионарные метастазы [19]. В исследовании мы не обнаружили статистически значимого влияния ни гистологического типа, ни размера первичной опухоли на частоту «скрытого» метастазирования. Не обнаружили склонности к «скрытому» метастазированию в нашей работе и опухоли центральной локализации.

Клиническая N1 (cN1) стадия рака легкого согласно рекомендациям ESTS является важным прогностическим признаком «скрытого» N2-N3 метастазирования, и наше исследование подтвердило этот вывод. Так, частота поражения pN2-N3 у больных со стадией cN1 оказалась 40% (6/15). Напротив, при стадии cN0 по данным МСКТ уровень «скрытого» pN2 в нашем исследовании составил всего 8% (3/36). Это совпадает с данными литературы о вероятном риске регионарного

Таблица 6

Параметры диагностической информативности изучаемых методов

Параметр информативности	Эндобронхиальная ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией, %	Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия, %
Чувствительность	11	71
Специфичность	100	100
Предположительная ценность положительного ответа	100	100
Предположительная ценность отрицательного ответа	84	91
Точность	84	92

метастазирования N2-N3 при стадии cN0, составляющем около 10% [2]. Таким образом, мы подтвердили имеющиеся данные о стадии cN1 как независимом факторе крайне высокого риска метастазирования в регионарные лимфоузлы средостения ($p=0,007$). Дальнейшего изучения потребует вероятность pN3 метастазирования у больных со стадией cN1. В нашей работе выявлено 2 таких случая после билатеральной лимфаденэктомии при ВАМЛА.

Результаты нашей работы подтвердили выводы M. Shingyoji и соавт. (2014), которые показали крайне невысокую чувствительность ЭБУС/ТАБ по отношению к неувеличенным лимфоузлам, составившую в их исследовании лишь 35,0%. Наше исследование показало, что чувствительность ЭБУС/ТАБ была еще ниже — всего 11%, но прогностическая ценность отрицательного результата составила 84%. Все это свидетельствует о том, что выполнение ЭБУС/ТАБ у подобных больных не может быть достаточным. Немаловажным следует считать и замечание M. Shingyoji и соавт. (2014) о том, что биопсия неувеличенных лимфоузлов требует наличия специальных технических навыков и опыта у врача [20].

Этот вопрос приобретает еще большую значимость при получении так называемых «неадекватных» аспирационных биоптатов. Так, в нашем исследовании их оказалась половина (49%). По мнению M.I. Block и соавт. (2014), если исследование выполняется опытным специалистом, то неадекватный результат может быть приравнен к отрицательному [21]. К аналогичным выводам пришли K. Yasufuku и соавт. (2011). Аспирационная биопсия из лимфатических узлов менее 5 мм часто являлась неинформативной. Вместе с тем ни в одном случае авторам не удалось выявить метастазы в этих узлах при патологическом исследовании [22]. К сожалению, в нашей работе метастазы в средостенные лимфоузлы выявлялись как при отрицательных, так и при неадекватных результатах аспирационной биопсии. Важно подчеркнуть, что в нашем центре с 2013 г. накоплен самый большой в стране опыт ЭБУС/ТАБ при различных заболеваниях и состояниях лимфатических узлов средостения (более 500 случаев) [23]. Все это позволило нам прийти к заключению о необходимости подтверждения N-стадии рака легкого в группе риска, независимо от результатов ЭБУС/ТАБ. Аналогичную точку зрения высказывали C. Dooms и соавт. (2015), изучая роль медиастиноскопии с биопсией лимфоузлов после ЭБУС/ТАБ в группе пациентов со стадией cN1. Точность выявления метастазов N2 и N3 с помощью хирургического метода стадирования в их исследовании выросла практически в 2 раза — с 38 до 73% [24].

Вероятно, невысокая чувствительность ЭБУС/ТАБ связана не только с техническими трудностями пункции неувеличенных лимфоузлов. Согласно представ-

лениям E. Garelli и соавт. (2016) «скрытое» метастазирование — это довольно широкое понятие, которое включает в себя: классическое метастатическое поражение лимфоузла, микрометастатическое поражение (скопления клеток опухоли от 0,2 до 2 мм), присутствие изолированных опухолевых клеток (скопления менее 0,2 мм) [25]. Все это может обуславливать сложность морфологической диагностики и затруднять выявление метастазов с помощью тонкоигольной пункции. В задачи нашего исследования не входила оценка размера метастаза в лимфоузле, однако нам удалось продемонстрировать разное количество лимфоузлов в пределах одной станции и хаотичность их поражения. Эти факты, возможно, также могли стать причиной малой информативности ЭБУС/ТАБ.

Таким образом, в нашем исследовании ВАМЛА продемонстрировала очевидные преимущества в выявлении N2-N3 стадии рака легкого в группах высокого риска «скрытого» метастазирования. Чувствительность метода не зависела ни от размера медиастинальных лимфоузлов, ни от их количества. Сама методика выполнения ВАМЛА предполагает удаление всех доступных узлов в пределах паратрахеальных и бифуркационных станций, что должно минимизировать количество пропущенных метастазов. К такому же выводу пришли S. Call и соавт. (2016), рекомендуя применение ВАМЛА у больных с высоким риском регионарного метастазирования [11].

Судя по отсутствию публикаций в русскоязычной литературе, наш опыт является пионерским и может быть важным для популяризации методики видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии. При соблюдении рекомендованной техники выполнения, еще до этапа резекции легкого можно оценить истинное состояние всех лимфоузлов групп 2, 4 и 7 и выполнить требования Национальных клинических рекомендаций (2018) и международных руководств [2–4]. Однако наш опыт показал, что хаотичность вовлечения лимфоузлов в этих станциях, отсутствие каких-либо макроскопических признаков поражения лимфоузла, а возможно, и несовершенство методики интраоперационного морфологического исследования не позволяют полагаться на данные срочного гистологического исследования лишь одного лимфоузла из каждой группы. И поэтому важным условием применения ВАМЛА для максимально точного N-стадирования НМРЛ является изучение всех удаленных лимфатических узлов при плановом гистологическом исследовании.

Выводы

1. Стадия cN1 — ведущий фактор риска «скрытого» метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого.

2. Эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией недостаточно для исключения регионарного поражения неувеличенных медиастинальных лимфоузлов.
3. Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия является адекватным методом оценки состояния неувеличенных лимфоузлов средостения.
4. Необходимым условием применения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в рамках N-стадирования пациентов с высоким риском «скрытого» метастазирования является применение ее в качестве самостоятельной операции с обязательным плановым исследованием всех удаленных лимфатических узлов.

Список литературы

1. Яблонский П.К., Петров А.С., Земцова И.Ю., Атюков М.А. Отдаленные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого при pN0–N1. Вопросы онкологии 2017; 63 (1): 99–103 [Yablonskiy P.K., Petrov A.S., Zemcova I.Yu., Atyukov M.A. Long-term results of surgical treatment of patients with non-small cell lung cancer with pN0–N1. Voprosy onkologii 2017; 63 (1): 99–103 (In Russ.)].
2. Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A., Margolis M.L., Gould M.K., Tanoue L.T., Harris L.J., Detterbeck F.C. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013 May; 143 (5 Suppl.): e211S–e250S. doi: 10.1378/chest.12-2355. PubMed PMID: 23649440.
3. De Leyn P., Dooms C., Kuzdzal J., Lardinois D., Passlick B., Rami-Porta R., Turna A., Van Schil P., Venuta F., Waller D., Weder W., Zielinski M. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. Eur. J. Cardiothorac Surg. 2014 May; 45 (5): 787–798. doi: 10.1093/ejcts/ezu028. Epub 2014 Feb 26. PubMed PMID: 24578407.
4. Riquet M., Pricopi C., Mangiameli G., Arame A., Badia A., Le Pimpec Barthes F. Occult pN2 disease in lung cancer patients: a wide range of diseases endangering the long term prognosis. J. Thorac. Dis 2017; 9 (8): 2271–2275. doi: 10.21037/jtd.2017.07.23.
5. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M., Senan S., Waller D.A., Vansteenkiste J., Escrivi C., Peters S., ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2017 Jul 1; 28 (suppl_4): iv1–iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222. PubMed PMID: 28881918.
6. Billé A., Pelosi E., Skanjeti A., Arena V., Errico L., Borasio P., Mancini M., Ardisson F. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2009 Sep; 36 (3): 440–445. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.04.003. Epub 2009 May 22. Review. PubMed PMID: 19464906.
7. Naur T.M.H., Konge L., Clementsen P.F. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Staging of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer without Mediastinal Involvement at Positron Emission Tomography-Computed Tomography. Respiration 2017; 94 (3): 279–284. doi: 10.1159/000477625. Epub 2017 Jul 6. PubMed PMID: 28683462.
8. Ong P., Grosu H., Eapen G.A., Rodriguez M., Lazarus D., Ost D., Jimenez C.A., Morice R., Bandi V., Tamara L., Cornwell L., Green L., Zhu A., Casal R.F. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for systematic nodal staging of lung cancer in patients with N0 disease by computed tomography and integrated positron emission tomography-computed tomography. Ann. Am. Thorac. Soc. 2015 Mar; 12 (3): 415–419. doi: 10.1513/AnnalsATS.201409-429OC. PubMed PMID: 25584815.
9. Herth F.J., Eberhardt R., Krasnik M., Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. Chest 2008 Apr; 133 (4): 887–891. doi: 10.1378/chest.07-2535. Epub 2008 Feb 8. PubMed PMID: 18263680.
10. Block M.L., Tarrazzi F.A. Invasive mediastinal staging: endobronchial ultrasound, endoscopic ultrasound, and mediastinoscopy. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2013 Autumn; 25 (3): 218–227. doi: 10.1053/j.semtcvs.2013.10.001. Epub 2013 Oct 7. Review. PubMed PMID: 24331144.
11. Call S., Obiols C., Rami-Porta R., Trujillo-Reyes J.C., Iglesias M., Saumench R., Gonzalez-Pont G., Serra-Mitjans M., Belda-Sanchis J. Video-Assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy for Staging Non-Small Cell Lung Cancer. Ann. Thorac Surg. 2016 Apr; 101 (4): 1326–1333. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.073. Epub 2016 Jan 21. PubMed PMID: 26806169.
12. Vilmann P. et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer — European Society of Gastrointestinal Endoscopy — ESGE. Guideline 2015: 545–559.
13. Van Der Heijden E.H.F.M. et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided trans-bronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. Respiration. 2014; 88 (6): 500–517.
14. Кудряшов Г.Г., Васильев И.В., Зайцев И.А. Использование трансbronхиальной аспирации лимфатических узлов средостения под контролем ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения. Медицинский альянс 2017; (2) [Kudryashov G.G., Vasil'ev I.V., Zajcev I.A. Ispol'zovanie transbronhial'noj aspiracii limfaticheskikh uzlov sredosteniya pod kontrolem ultrazvukovogo issledovaniya v differencial'noj diagnostike tuberkuleznogo limfadenita u bol'nyh s limfadenopatiej sredosteniya. Medicinskij al'yans 2017; (2) (In Russ.)].
15. Ost D.E., Ernst A., Lei X., Feller-Kopman D., Eapen G.A., Kovitz K.L., Herth F.J.F., Simoff M., AQuIRE Bronchoscopy Registry. Diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: results of the AQuIRE Bronchoscopy Registry. Chest 2011 Dec; 140 (6): 1557–1566. doi: 10.1378/chest.10-2914.
16. Witte B., Wolf M., Huertgen M., Toomes H. Video-assisted mediastinoscopic surgery: clinical feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging. Ann. Thorac. Surg. 2006 Nov; 82 (5): 1821–1827. PubMed PMID: 17062255.
17. Bille A., Woo K.M., Ahmad U., Rizk N.P., Jones D.R. Incidence of occult pN2 disease following resection and mediastinal lymph node dissection in clinical stage I lung cancer patients. Eur. J. Cardiothorac Surg. 2017 Apr 1; 51 (4): 674–679. doi: 10.1093/ejcts/ezw400. PubMed PMID: 28200091; PubMed Central PMCID: PMC5848815.

18. Gao S.J., Kim A.W., Puchalski J.T., Bramley K., Detterbeck F.C., Boffa D.J., Decker R.H. Indications for invasive mediastinal staging in patients with early non-small cell lung cancer staged with PET-CT. *Lung Cancer* 2017 Jul; 109: 36–41. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.018. Epub 2017 Apr 25. PubMed PMID: 28577947.
19. Kanzaki R., Higashiyama M., Fujiwara A., Tokunaga T., Maeda J., Okami J., Kozuka T., Hosoki T., Hasegawa Y., Takami M., Tomita Y., Kodama K. Occult mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients diagnosed as clinical N0–1 by preoperative integrated FDG-PET/CT and CT: Risk factors, pattern, and histopathological study. *Lung Cancer* 2011 Mar; 71 (3): 333–337. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.06.008. Epub 2010 Jul 8. PubMed PMID: 20619479.
20. Shingyoji M., Nakajima T., Yoshino M., Yoshida Y., Ashinuma H., Itakura M., Tatsumi K., Iizasa T. Endobronchial ultrasonography for positron emission tomography and computed tomography-negative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac Surg.* 2014 Nov; 98 (5): 1762–1767. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.078. Epub 2014 Aug 20. PubMed PMID: 25149044.
21. Block M.I., Harris C.L., Toloza E.M., Klapman J.B., Vignesh S., Rodriguez K., Kaszuba F.J. Minimally invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: emphasis on ultrasonography-guided fine-needle aspiration. *Cancer Control* 2014 Jan; 21(1): 15–20. Review. PubMed PMID: 24357737.
22. Yasufuku K., Pierre A., Darling G., de Perrot M., Waddell T., Johnston M., da Cunha Santos G., Geddie W., Boerner S., Le LW., Kes-havjee S. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* 2011 Dec; 142 (6): 1393–400. e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.037. Epub 2011 Oct 2. PubMed PMID: 21963329.
23. Vasilyev I., Kudryashov G., Blum N., Yakushenko N., Vitugov D., Kozak A., Avetisyan A., Yablonsky P. EBUS-TBNA as first step procedure for differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy in country with high prevalence of tuberculosis. *European respiratory journal* 2014; 44 (58): 3723.
24. Doooms C., Tournoy K.G., Schuurbiens O., Decaluwe H., De Ryck F., Verhagen A., Beelen R., van der Heijden E., De Leyn P. Endosonography for mediastinal nodal staging of clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicenter study. *Chest* 2015 Jan; 147 (1): 209–215. doi: 10.1378/chest.14-0534. PubMed PMID: 25211526.
25. Garelli E., Renaud S., Falcoz P.E., Weingertner N., Olland A., Santelmo N., Massard G. Microscopic N2 disease exhibits a better prognosis in resected non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2016 Aug; 50 (2): 322–328. doi: 10.1093/ejcts/ezw036. Epub 2016 Feb 25. PubMed PMID: 26920941.

Поступила в редакцию 13.03.2020 г.

Сведения об авторах:

Скороход Андрей Андреевич — врач-торакальный хирург Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; врач-торакальный хирург СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: skorokhod_aa@bk.ru; ORCID 0000-0002-1819-7206;

Козак Андрей Романович — кандидат медицинских наук, врач-торакальный хирург, заведующий туберкулезным легочно-хирургическим отделением № 2 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: andrkozak@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2126-4606;

Васильев Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-торакальный хирург, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела интервенционной пульмонологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: iv.vasilev@spbniif.ru; ORCID: 0000-0003-2168-5793;

Нефедов Андрей Олегович — кандидат медицинских наук, врач-онколог, торакальный хирург, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: herurg78@mail.ru; ORCID 0000-0001-6228-182X;

Зайцев Иван Александрович — врач-торакальный хирург, онколог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: pluton13@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5990-486X;

Атюков Михаил Александрович — кандидат медицинских наук, врач-торакальный хирург, заведующий торакальным хирургическим отделением СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: mifodiy77@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6686-6999;

Петров Андрей Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета СПбГУ; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; врач-торакальный хирург СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: petrovan15@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8422-1342;

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.

Генерализованный микобактериоз с вторичным поражением позвоночника у пациентов с ВИЧ-инфекцией (клиническое наблюдение)

А.А. Вишнеvский, Е.В. Шувалова, В.В. Олейник

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Generalized mycobacteriosis with secondary lesions of the spine in HIV positive patients

A. Vishnevskii, E. Shuvalova, V. Oleynik

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

Описаны два клинических наблюдения генерализованных форм микобактериозов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, осложненных вторичным поражением позвоночника. Анамнестические данные о наличии микобактериоза легких позволили заподозрить вторичное поражение позвоночника. Верификация диагноза возможна только при бактериологическом подтверждении, поскольку гистологическая картина неспецифична и напоминает туберкулезное гранулематозное воспаление. Лечение спондилита, вызванное нетуберкулезными микобактериями, комплексное и включает в себя как хирургическую санацию очага, так и длительную (не менее 1 года) антибиотикотерапию.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, *M. avium*, микобактериоз, спондилит, ВИЧ-инфекция, хирургическое лечение

Summary

2 clinical observations of generalized forms of mycobacteriosis in HIV (+) patients complicated by secondary spinal lesion are described. Anamnestic data on the presence of mycobacteriosis of the lungs allowed to suspect a secondary lesion of the spine. Verification of the diagnosis is possible only with bacteriological confirmation, since the histological picture is nonspecific and resembles tuberculous granulomatous inflammation. Treatment of spondylitis caused by non-tuberculous mycobacteria is complex and includes both surgical rehabilitation of the focus and long-term (at least 1 year) antibiotic therapy.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria, *M. avium*, mycobacteriosis, spondylitis, HIV infection, surgical treatment

Введение

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ, англ. non-tuberculous mycobacteria — non-TbMb) — это самостоятельные виды сапрофитной микрофлоры, которые могут вызывать тяжело протекающие заболевания — микобактериозы (МБ). Наиболее часто эти микроорганизмы вызывают у человека инфекционные пора-

жения легких, однако описаны заболевания кожных покровов, мышечной ткани и костного скелета [1].

Ранее МБ не относили к опасным инфекционным заболеваниям. Считалось, что они не передаются от человека к человеку. Однако с начала 90-х годов НТМБ стали называть «бактериями будущего» и, вопреки профилактическим мероприятиям по борьбе с туберкулезом, уже тогда инфекционисты прогно-

зировали рост заболеваемости микобактериозом. В последние годы отмечается повсеместное возрастание удельного веса МБ: с 5,6 до 7,6 на 100 тыс. в Великобритании, с 3,2 до 14,7 на 100 тыс. в Японии [1–3]. К основным факторам роста заболеваемости НТМБ многие исследователи относят увеличение количества лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. У этой категории больных МБ имеет неблагоприятный прогноз для жизни и почти в 2 раза сокращает ее продолжительность [4, 5]. Заболеваемость диссеминированными формами инфекции среди пациентов с ВИЧ-инфекцией при количестве CD4 менее 100 кл./мкл достигает 20–40% [6].

В РФ наблюдается не только увеличение НТМБ поражения легких, но и рост доли МБ в структуре вторичных заболеваний [6]. Их особенностями является то, что по клинико-лучевым признакам и морфологическим проявлениям МБ невозможно отличить от туберкулеза, а идентификация диагноза проводится через несколько месяцев только при бактериологическом выделении и верификации возбудителя [7].

Цель исследования

Целью исследования было на примере небольшой клинической группы пациентов с ВИЧ-инфекцией и спондилитом показать сложность диагностики и лечения микобактериозов.

Пример № 1. Пациентка К., 41 года, поступила в СПбНИИФ 09.01.2017 с жалобами на боль в поясничном отделе позвоночника, боли в правой паховой области, нарушение функции ходьбы и опоры. Из анамнеза из-

вестно, что ВИЧ-инфекция выявлена в 1997 г. В то время у нее отмечался низкий уровень CD4⁺ (48 кл./мкл) и умеренная гипохромная анемия (уровень гемоглобина в крови 98 г/л). С 2011 г. получала АРВТ по схеме: дизаверокс, ритонавир, кемерувир.

С 2013 г. пациентка лечилась в ОПТД г. Калининграда с диагнозом «инfiltrативный туберкулез легких: S3 левого легкого с обсеменением обоих легких, МБТ(-)» (рис. 1).

В сегменте S3 левого легкого определяется неправильной формы инфильтрат размерами 55×32 мм; в окружающей легочной ткани — множественные мелкие очаги отсева. Множественные полиморфные очаги отсева в S3 левого легкого на фоне деформированного за счет пневмофиброза легочного рисунка, свежие мелкие очаги в S9 правого легкого. Единичные очаги до 5–7 мм субплеврально в базальных сегментах обоих легких. На границе S9–S10 — округлой формы образование до 9 мм (туберкулема?) с ровными четкими контурами с включением мелких кальцинатов.

В связи с ИТЛ и «туберкулемой» правого легкого с 19.09.2013 по 26.12.2013 получала противотуберкулезную химиотерапию по I режиму с положительным эффектом. При посеве мокроты 19.03.2014 выявлен микобактериоз (*M. avium*) с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) (H, S, R, E, Cap, Eo, Fg, Z, Cs, A). Выписана на амбулаторное лечение, где продолжала получать антибиотикотерапию 5 препаратами (левофлоксацин, амикацин, ПАСК, клацид, амоксиклав).

Боли в поясничном отделе позвоночника стали беспокоить с мая 2015 г. При МСКТ поясничной области выявлена деструкция тел L_{IV}, L_V с формированием правостороннего псоас-абсцесса и анталгического левостороннего сколиоза (рис. 2).

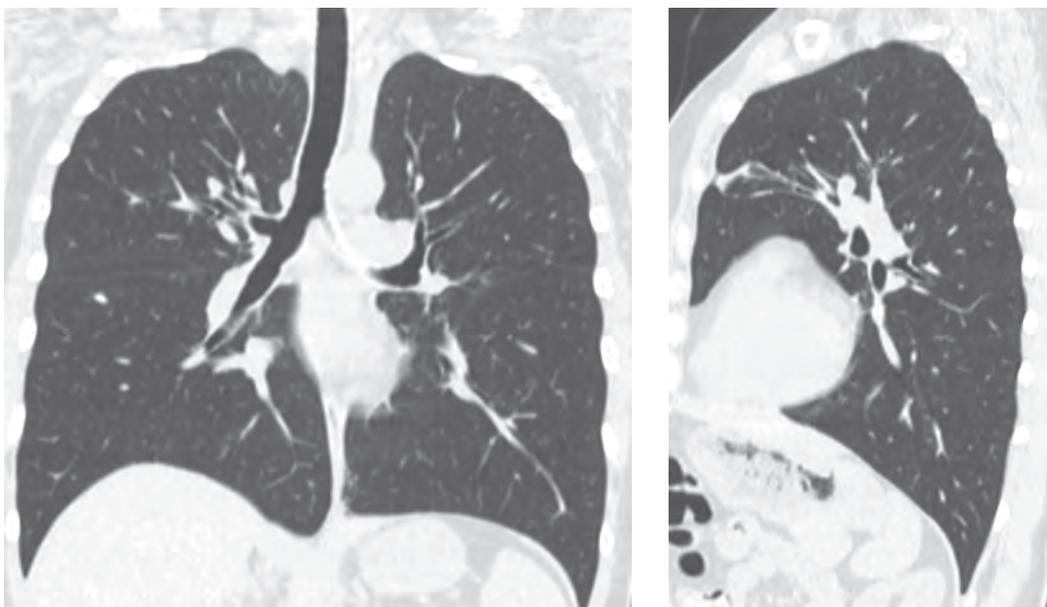


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки (17.10.2013) больной К., 41 года. Прямая (а) и боковая (б) проекции

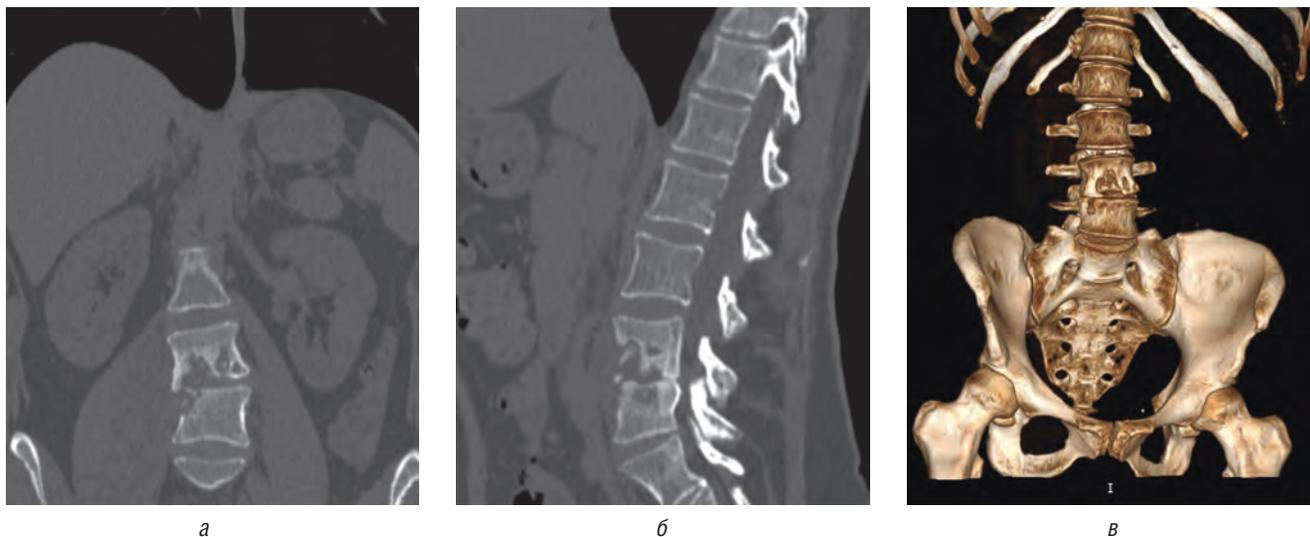


Рис. 2. МСКТ поясничного отдела позвоночника: прямая (а), боковая (б) проекции и 3D-реконструкция (в). Определяется глубокая контактная деструкция тел $L_{IV}-L_V$. Тела позвонков в передних отделах разрушены: L_{IV} — на $1/2$, L_V — на 30–60%, сближены между собой с формированием левосторонней сколиотической деформации. Межтеловая полость деструкции содержит мелкие секвестры. Правосторонний псоас-абсцесс на уровне $L_{III}-S_1$

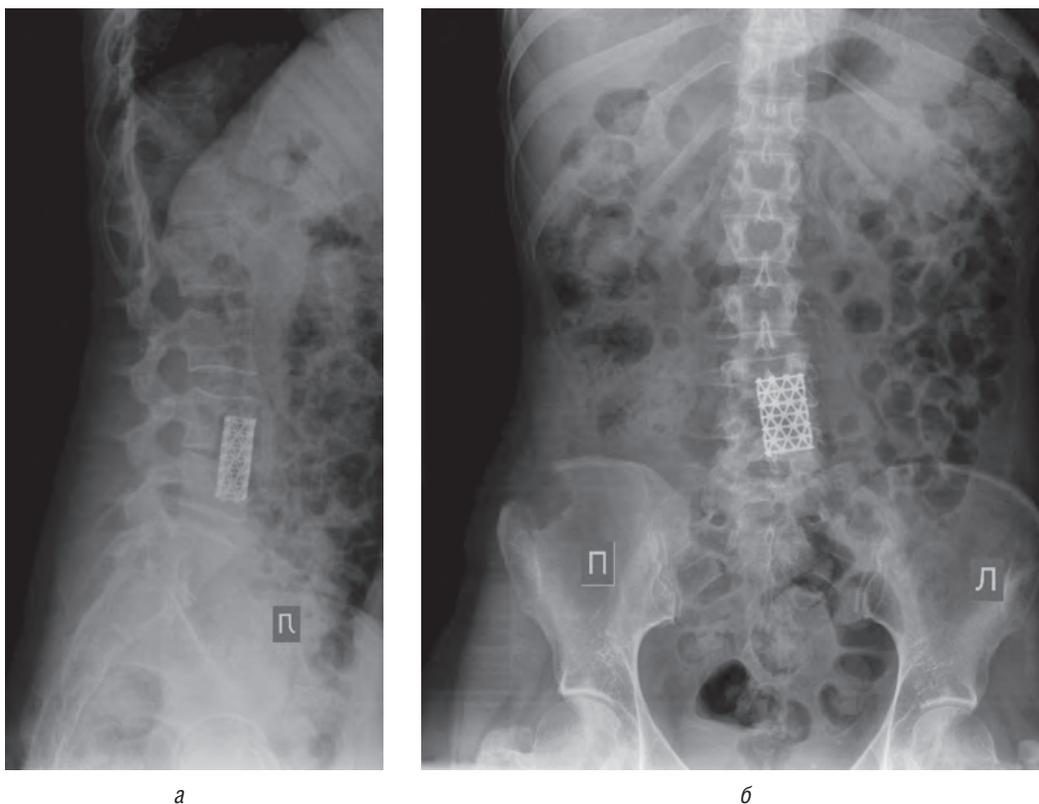


Рис. 3. Спондилограммы пациентки К. через 1 год после операции. Боковая (а) и прямая (б) проекции. Тела позвонков резецированы на $1/2$ с формированием лож. В сформированные ложа внедрен имплантат с аутокостью, занимающий правильное левое боковое положение. Паравертебральные мягкие ткани не представляются утолщенными

При трепанбиопсии 08.09.2016 выявлено продуктивное гранулематозное воспаление с наличием эпителиоидно-гигантоклеточных гранул с казеозным некрозом (картина специфична для гранулематозного воспаления).

К 4-му году от начала лечения у пациентки отмечалась положительная динамика легочного процесса. При СКТ органов грудной полости (11.01.2017) выявлено фиброзирование в сегментах S2, 3, 6, 8, 10 справа и слева в S3–6,10. В корне левого легкого сохраняются

множественные увеличенные лимфатические узлы без четких контуров, бифуркационной группы до 19 мм. Свободной жидкости в плевральных полостях не выявлено.

В связи с выявленными деструктивными изменениями в поясничном отделе позвоночника 10.01.2017 поступила в СПбНИИФ с клиническим диагнозом: В-20, IV В ст. На фоне АРВТ фаза ремиссии и иммуносупрессии. Генерализованный микобактериоз (*M. avium*). Микобактериальный спондилит L_{IV}-L_V. Двусторонний пневмофиброз в сегментах S2.3.6,8,10 справа и слева в S3-6.10. Кальцинированный очаг в нижней доле правого легкого.

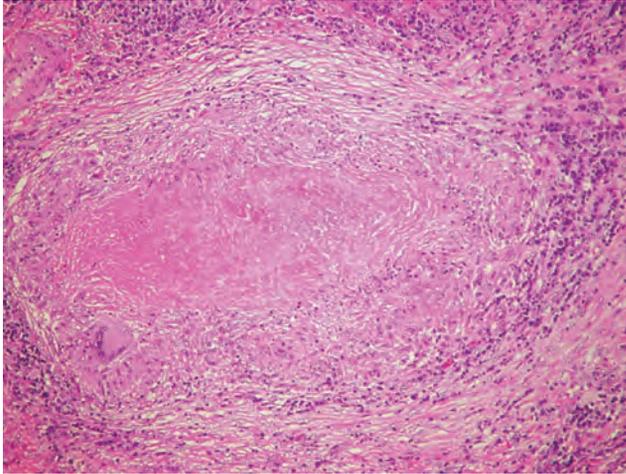


Рис. 4. Гистологическое исследование. В костной ткани имеется разрастание грануляционной ткани с умеренной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с наличием единичных гигантских многоядерных клеток типа Пирогова–Лангханса, имеются очаги казеозного некроза с эпителиоидной реакцией вокруг, за валом эпителиоидных клеток многоядерные (клетки с подковообразным расположением ядер

МБТ (-). **Осложнения:** псоас-абсцесс справа. Болевой синдром. **Сопутствующий:** хронический вирусный гепатит С, ремиссия. ДДЗП, грыжа МПД L_V-S_I. На момент поступления в СПбНИИФ CD4⁺ 130 кл./мкл, вирусная нагрузка 0 копий/мл.

18.01.2017 выполнена операция — псоас-абсцессотомия, резекция тел позвонков L_{IV}-L_V. Удаление эпидурального абсцесса. Передний спондилодез комбинированным титановым имплантатом (Puramesh и аутоотрансплантатом из крыла подвздошной кости) (рис. 3). Послеоперационное течение без особенностей.

При гистологическом исследовании операционного материала выявлено специфическое казеозно-некротическое воспаление (рис. 4).

В мокроте и в послеоперационном материале ДНК МБТ не обнаружена. При посеве на твердых средах выявлена *M. avium* с устойчивостью к большинству противотуберкулезных препаратов 1-го и 2-го ряда. В последующем пациентка находилась под наблюдением пульмонолога и фтизиатра по месту жительства. В течение 1,5 лет получала противотуберкулезную терапию по индивидуальному режиму, которая имела положительный результат. При контрольном клиническом и лучевом обследовании через 2 года после операции данных, свидетельствующих о прогрессировании деструкции в позвоночнике, нет.

Пример № 2. Пациент И., 47 лет, поступил в СПбНИИФ с жалобами на боли в груднопоясничном отделе позвоночника (ВАШ-5б), слабость в нижних конечностях, общую слабость.

Из анамнеза известно, что ВИЧ-инфекция выявлена в 2016 г. (CD4 198 кл./мкл, получает АРВТ). Пациент в 2017 г. перенес микобактериоз (в посеве мокроты *M. avium*) с поражением ВГЛУ, ВБЛУ, мочеполовой системы. Лечился в инфекционной больнице им. С.П. Боткина с положительной динамикой.

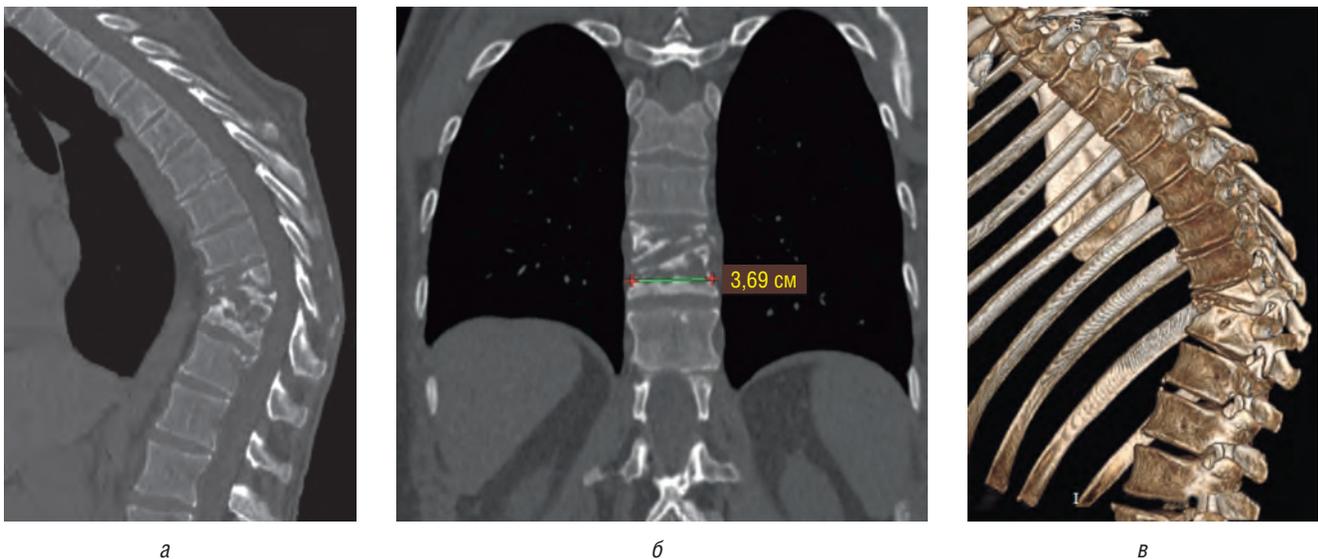


Рис. 5. МСКТ грудного отдела позвоночника пациента И., 47 лет: боковая (а), прямая (б) проекции и 3D-реконструкция (в). Определяется глубокая контактная деструкция тел Th_X-Th_{XI}. Нижнегрудные тела позвонков разрушены субтотально и сближены между собой с формированием кифотической деформации. Межтеловая полость деструкции содержит мелкие секвестры. Паравертебральные мягкие ткани не утолщены

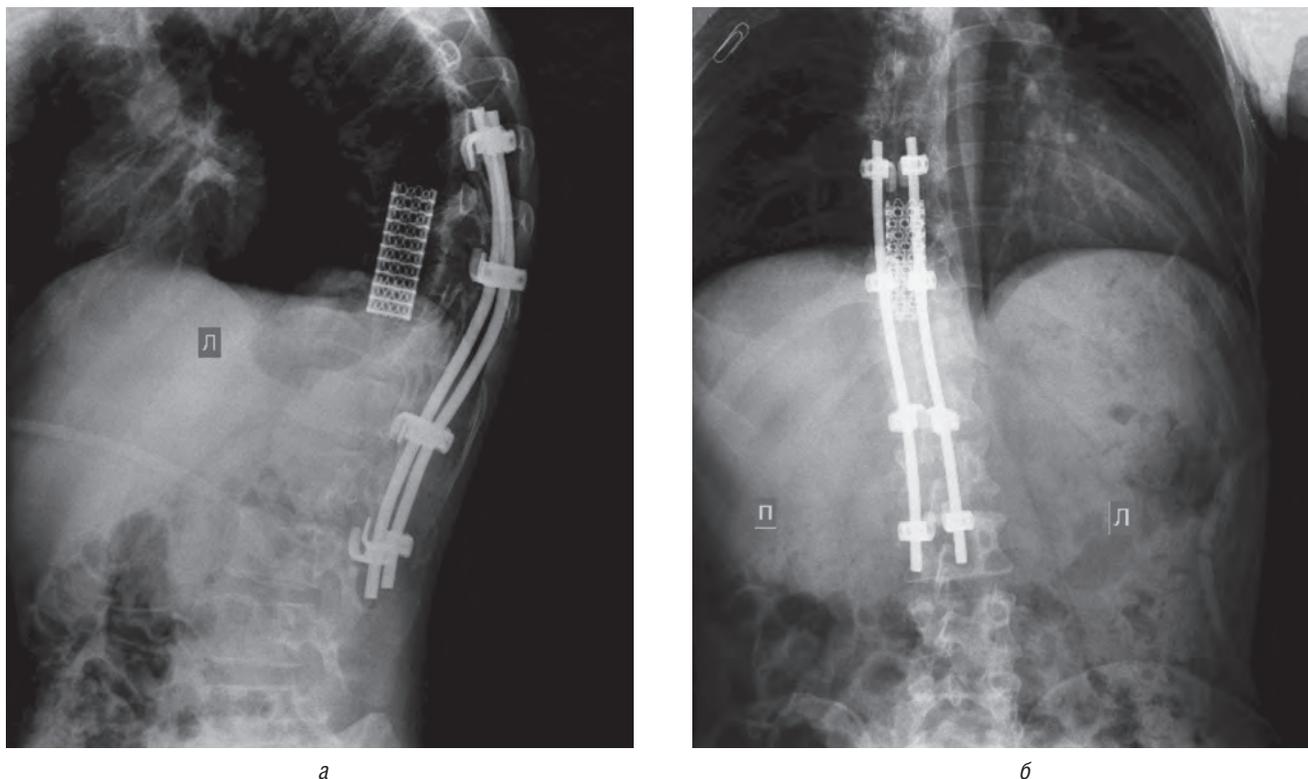


Рис. 6. Сагиттальная (а) и фронтальная (б) спондилограммы груднопоясничного отдела позвоночника пациента после операции. Задняя инструментальная фиксация Th_{VIII}–L₁, крючки конструкции установлены симметрично супраламинарно Th_{VIII} и Th_{XII}, Th_{IX} и L₁ субламинарно, проведены стержни. Паравертебральные мягкие ткани не уплотнены. Тела Th_{IX}–Th_{XII} резецированы, в сформированные пазы Th_{IX}, Th_{XII} установлена блок-решетка, положение ее правильное

С 2019 г. отмечает боли в грудном отделе позвоночника. При КТ выявлена деструкция позвонков Th_X–Th_{XI} с формированием кифотической деформации позвоночника (рис. 5). Направлен для дообследования в ПТД по месту жительства, где был установлен диагноз «туберкулезный спондилит Th_X–Th_{XI}». Получал ПТХТ по I режиму. Для оперативного лечения направлен в СПбНИИФ.

Учитывая ранее перенесенный микобактериоз легких и мочевыводящей системы, у пациента заподозрено поражение позвоночника НТМБ. В связи с деструкцией тел позвонков, нарастающей деформацией позвоночника пациенту проведено двухэтапное оперативное лечение. Первым этапом выполнена резекция позвонков Th_{IX}–Th_{XI}, комбинированный переднебоковой спондилодез Mesh с фрагментами ауторебра на уровне Th_{IX}–Th_{XII}. Вторым этапом осуществлен репозиционно-стабилизирующий спондилосинтез ламинарной конструкцией типа CD на уровне позвонков Th_{VIII}–L₁ с обеих сторон (рис. 6).

В послеоперационном периоде получал антибиотикотерапию в соответствии с чувствительностью микрофлоры. Спустя 3 мес после операции бактериологически верифицирован микобактериоз позвоночника.

Обсуждение результатов

Микобактериозы относят к истинно оппортунистическим инфекциям, которые в 90–95% случаев

встречаются на фоне ВИЧ-инфекции [11, 12]. В последние годы среди НТМБ отмечается возрастание удельного веса *M. avium* и *M. intracellulare* (до 80%) [8]. Поскольку их межвидовая дифференциация представляет определенные трудности, то они объединены в единый *M. avium complex* (Мас-инфекция).

В РФ НТМБ не подлежат официальной статистической регистрации, что не позволяет полноценно оценить эпидемиологический уровень данной инфекции. По некоторым данным среди микобактериальной инфекции у больных ВИЧ (код В.20 по МКБ-10) НТМБ в РФ встречается у 300–500 больных (от 3 до 5%) [11]. Проблема наблюдения и лечения этих больных не решена, прежде всего, организационно. Первичное выявление микобактериоза чаще происходит в противотуберкулезных учреждениях, куда пациенты направляются после выявления кислотоупорных палочек при бактериоскопии мокроты. Другая часть НТМБ выявляется в инфекционных стационарах, где только спустя несколько месяцев удается идентифицировать микроорганизм [12].

На примере № 1 можно проследить поэтапную эволюцию прогрессирования НТМБ. Первоначально легочная форма МБ выявлена в ПТД. У нее обнаружена типичная для МБ триада симптомов: снижение CD4⁺ ме-

нее 50 кл./мкл, анемия, увеличение мезентериальных или внутригрудных лимфоузлов. При МСКТ 17.10.2013 обнаружены характерные для НТМБ МСКТ-признаки: асимметричное расположение очагов с эндобронхиальным распространением, множественные мелкие очаги отсева с перибронховаскулярной локализацией очагов. Некоторые авторы описывают подобные симптомы, как «дерево в почках» [9]. Описанные клинические признаки часто имеют субъективный характер, и поскольку МБ по клинико-лучевым признакам невозможно отличить от туберкулеза, идентификация диагноза проводится только при бактериологическом выделении возбудителя. Стандартом для диагностики микобактериоза в биологическом материале является метод секвенирования фрагментов генома НТМБ по Сангеру. В специализированных лабораториях приоритет отдается методу, основанному на принципе гибридизации (Hain Lifescience, Гамбург, Германия) [11, 13].

В обоих приведенных примерах анамнестические данные о наличии микобактериоза другой локализации у ВИЧ-позитивных больных позволили заподозрить его наличие в позвоночнике и провести таргетную терапию. Лечение МБ должно быть длительным (не менее 12 мес) и многокомпонентным. Одним из критериев эффективности проводимой терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов может считаться повышение CD4⁺ свыше 100 кл./мкл. Однако существует несколько организационных проблем. МБ регистрируются инфекционистами по МКБ-10 как A31.0-A31.9. Многие пациенты с легочными формами МБ после постановки диагноза во фтизиатрической службе, уже находясь под наблюдением пульмонолога или инфекциониста, не получали в дальнейшем должного лечения [14]. По нашему опыту, пациентов с микобактериозом позвоночника после снятия с учета в ПТД вообще никто не наблюдал, и они лечились самостоятельно. Из-за природной устойчивости НТМБ к большинству

антибиотиков существует проблема немалой стоимости проводимой химиотерапии МБ [15].

В научной литературе имеются единичные сообщения о применении оперативных методов лечения при МБ поражении легких [16] и внелегочных форм [19, 21]. При этом в последние годы аргументы в пользу хирургических методов звучат все чаще, особенно как элемента комплексного лечения МБ [17, 18].

Современные синдромные подходы в хирургии инфекционных спондилитов подробно разработаны: показаниями к хирургическому лечению являются наличие очага костной деструкции, паравертебральные и эпидуральные абсцессы, деформации позвоночника с выраженным кифозом, неврологические дисфункции [22]. Выполнение у пациентов этапного хирургического лечения позволило в ближайшем послеоперационном периоде санировать очаг специфического воспаления в телах позвонков, восстановить опороспособность позвоночника, ликвидировать неврологические нарушения и прекратить дальнейшее прогрессирование заболевания.

Заключение

Микобактериозы внелегочных локализаций можно отнести к редко диагностируемой и плохо регистрируемой инфекции в общей лечебной сети. Данные анамнеза о наличии микобактериоза позволили заподозрить у ВИЧ-позитивных пациентов вторичное поражение позвоночника. Лечение ИС, вызванных НТМБ, комплексное и включает как хирургическую санацию очага, так и длительную (не менее 1 года) антибиотикотерапию. В связи с тем, что МБ являются оппортунистической инфекцией и встречаются в основном у ВИЧ-позитивных больных, после постановки диагноза эта категория пациентов должна наблюдаться инфекционистом «Центра СПИД».

Список литературы

1. Sakatani M., Nakajima Y. Treatment of non-tuberculous pulmonary mycobacteriosis. National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180, Nagasone-cho, Sakai-shi, Osaka 591-8555, Japan 2006; 81 (1): 35–50.
2. Shah N.M. et al. Pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland 2007–2012. DMC Infect. Dis. 2016; 16 (185).
3. Namkoong Ho et al. Epidemiology of pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease. Emerg. Infect. Dis. 2016; 22 (6): 1116–1117.
4. Von Rhein C.F., Arbeit R.D., Horsburgh R., Ristola M.A., Waddell R.D., Tvaroha S.M. et al. Sources of disseminated Mycobacterium avium infection in AIDS. J. Infect. 2002; 44: 166–170.
5. Елисеев П.И., Марьяндышев А.О., Тарасова И.В., Хелдал А., Хиндракер С.Г. Диагностика и лечение легочного бактериоза у пациентов с подозрением на туберкулез легких. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (7): 61–62. [Eliseev P.I., Maryand shev A.O., Tarasova I.V., Haldal A., Hinderaker S.G. Diagnosis and treatment of pulmonary bacteriosis in patients with suspected pulmonary tuberculosis. Tuberkulez i bolezni legkikh 2018; 96 (7): 61–62 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-61-62>.
6. Пантелеев А.М., Драчева М.С., Никулина О.В. и др. Клинико-лабораторные особенности микобактериозов у больных ВИЧ-инфекцией. Журнал инфектологии 2016; 8 (3): 40–45. [Panteleev A.M., Dracheva M.S., Nikulina O.V. et al. Clinical and laboratory features of mycobacterioses in patients with HIV infection. Zhurnal infektologii 2016; 8 (3): 40–45 (In Russ.)].
7. 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., Solovieva I.P., Makarova M.V., Khachatryan E.N.* Mycobacteriosis in phthisiopulmonological practice: a review of the literature and our own experience. *Prakticheskaya meditsina* 2011; 3 (51): 39–50 (In Russ.).
8. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. СПб.: Медицинская пресса 2005: 224. [Otten T.F., Vasiliev A.V. Mycobacteriosis. SPb.: Medical Press 2005: 224 (In Russ.).]
 9. Амансахедов Р.Б., Лепеха Л.Н., Дмитриева Л.И., Андриевская И.Ю., Сигаев А.Т., Макарьянц Н.Н., Романов В.В., Эргешов А.Э. Рентгеноморфологическая семиотика нетуберкулезных микобактериозов легких. Вестник рентгенологии и радиологии 2018; 99 (4): 184–190. [Amansehmedov R.B., Lepexha L.N., Dmitrieva L.I., Andrievskaya I.Yu., Sigaev A.T., Makaryants N.N., Romanov V.V., Ergeshov A.E. X-ray morphological semiotics of non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs. *Journal of Radiology and Radiology* 2018; 99 (4): 184–190 (In Russ.). <https://doi.org/10.20862/00424676-2018-99-4-184-190>.]
 10. 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.
 11. Зими́на В.Н., Альварес-Фигерова М.В., Дягтерева С.Ю., Белобородова Е.Н., Зюзин Ю.Р. Диагностика микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. *Инфекционные болезни* 2016; 14 (4): 63–70 [Zimina V.N., Alvarez-Figuerova M.V., Dyagtereva S.Yu., Beloborodova E.N., Zyuzin Yu.R. Diagnosis of mycobacteriosis in patients with HIV infection. *Infektsionnyye bolezni* 2016; 14 (4): 63–70 (In Russ.).]
 12. Савченко М.А. Клинические и эпидемиологические аспекты микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия 2019; 11 (2): 27–33. [Savchenko M.A. Clinical and epidemiological aspects of mycobacteriosis in patients with HIV infection // HIV infection and immunosuppression 2019; 11 (2): 27–33 (In Russ.).]
 13. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Langsjoen B. et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2006; 174: 928–934.
 14. Макарова М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов физиатрических учреждений. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2010: 48. [Makarova M.V. Isolation and identification of non-tuberculous mycobacteria in patients of TB facilities. Abstract. dis. ... Dr. med. sciences. Moscow 2010: 48 (In Russ.).]
 15. Ballarino G.J., Olivier K.N., Claypool R.J. et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections: antibiotic treatment and associated cost. *Respir. Med.* 2009; 103 (10): 1448–1455.
 16. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (6): 665–671.
 17. Mitchell J.D., Bishop A., Cffaro A. et al. Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85 (6): 1887–1892.
 18. Jun H.J., Lee N.Y., Kim J., Koh W.J. Successful treatment of *Mycobacterium celatum* pulmonary disease in an immunocompetent patient using antimycobacterial chemotherapy and combined pulmonary resection. *Yonsei Med. J.* 2010; 51 (6): 980–983.
 19. Маламашин Д.Б., Зубрий О.Н., Журавлев В.Ю., Мушкин А.Ю. Нетуберкулезный микобактериальный спондилит у ребенка (редкое клиническое наблюдение). *Медицинский альянс* 2017; (3): 64–66. [Malamashin D.B., Zubriy O.N., Zhuravlev V.Yu., Mushkin A.Yu. Non-tuberculous mycobacterial spondylitis in a child (rare clinical observation). *Meditsinskiy al'yans* 2017; (3): 64–66 (In Russ.).]
 20. Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Кулаухова Е.И., Русакова Л.И., Фесенко О.В. Микобактериозы: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2017; 19 (4): 276–282. [Zimina V.N., Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Kulaukhova E.I., Rusakova L.I., Fesenko O.V. Mycobactrioses: the current state of the problem. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya* 2017; 19 (4): 276–282 (In Russ.).]
 21. Sivan M., Bose D., Athanasou N. et al. *Mycobacterium marinum* osteomyelitis of a long bone. *Jon Bone Spine* 2008; 75 (5): 600–602.
 22. Мушкин А.Ю., Вишнеvский А.А. Клинические рекомендации по диагностике инфекционных спондилитов (проект обсуждения). *Медицинский альянс* 2018; (3): 65–74. [Mushkin A.Yu., Vishnevsky A.A. Clinical recommendations for the diagnosis of infectious spondylitis (draft discussion). *Meditsinskiy al'yans* 2018; (3): 65–74 (In Russ.).]

Поступила в редакцию 16.09.2019 г.

Сведения об авторах:

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

Шувалова Евгения Викторовна — кандидат медицинских наук, травматолог-ортопед отделения физиовертебрологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; ORCID 0000-0002-7672-2910;

Олейник Владимир Васильевич — доктор медицинских наук, травматолог-ортопед, заведующий отделением физиовертебрологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; ORCID 0000-0002-4602-5655.

Возможность одномоментной транспозиции сегментов большой грудной мышцы для восстановления сгибания в плечевом и локтевом суставах (клиническое наблюдение)

О.Е. Агранович¹, М.В. Савина¹, Е.В. Петрова¹, И.А. Комолкин^{2,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Possibility of simultaneous transposition of segments of the pectoralis major muscle to restore flexion in the shoulder and elbow joints (clinical observation)

O. Agranovich¹, M. Savina¹, E. Petrova¹, I. Komolkin^{2,3}

¹ National Medical Research Center for Pediatric Traumatology and Orthopedics G.I. Turner, St. Petersburg

² St. Petersburg State Pediatric Medical University

³ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

Большая грудная мышца (БГМ) широко используется в реконструктивной хирургии для замещения дефектов мягких тканей головы, шеи, грудной клетки, верхних конечностей, а также для восстановления активной функции мышц. Особенности анатомического строения позволяют разделить ее на несколько сегментов с собственной иннервацией и кровоснабжением, которые могут быть выделены и использованы независимо друг от друга. В данной статье изложены топографо-анатомические особенности БГМ, а также обзор литературы, демонстрирующий варианты частичной пересадки данной мышцы. Представлен отдаленный результат успешного одномоментного восстановления сгибания в плечевом и локтевом суставах путем отдельной транспозиции БГМ у больного с артрогрипозом: проксимальной порции в позицию передней

порции дельтовидной мышцы и дистальной — в позицию двуглавой мышцы плеча. Статья будет полезна пластическим хирургам, ортопедам, а также реабилитологам.

Ключевые слова: большая грудная мышца, пересадки мышц, мышечные лоскуты

Summary

The pectoralis major is a widely used muscle in reconstruction surgery for replacement soft tissue defects of a head, neck, thorax, upper limbs and restoration of muscle active function. The peculiarities of anatomy of the pectoralis major makes it possible to divide the muscle into several segments with their own innervations and supply and use them independently from each other. This article describes the anatomy of the pectoralis major and

the opportunity for clinical applications of different segments of this muscle. The authors demonstrate the result of the restoration of shoulder and elbow flexion in a patient with arthrogryposis due to simultaneous transfer of the proximal part of pectoralis major to the anterior part of the deltoid muscle and the distal part of pectoralis ma-

ior to the biceps with good functional results. The article will be useful for plastic surgeons, orthopedic surgeons and physiotherapists.

Keywords: pectoralis major, muscle transfers, muscle flaps

Введение

Большая грудная мышца (БГМ) имеет независимые сегментарные единицы, которые могут быть выделены и использованы независимо друг от друга. По данным различных авторов выделяют от 3 до 5 сегментов БГМ, которые и используются в различных вариантах как самостоятельные трансплантаты при частичной пересадке мышцы [1, 2].

БГМ демонстрирует филогенетически сохраненный внутренний метамеризм, что проявляется в сегментарной морфологии, иннервации и кровоснабжении мышцы [1]. G.R. Tobin (1985) провел топографическое исследование БГМ на 105 трупах человека и выявил, что мышца имеет три сегмента: ключичный, грудно-реберный и абдоминальный (наружный). Ключичный сегмент прикрепляется к ключице, грудно-реберный — к грудице, наружный прикрепляется к ребрам и верхней части передней брюшной стенки. Сухожилия этих сегментов морфологически объединены в одно и имеют постоянное взаимоотношение по отношению друг к другу. Сухожилие БГМ имеет форму буквы U и прикрепляется к плечевой кости, при этом вентральная часть буквы U переходит в ключичный сегмент, основание буквы U в грудно-реберный, а дорсальная ветвь буквы U — в наружный [3].

Ключичный сегмент всегда имеет постоянный источник иннервации — одна или несколько ветвей латерального грудного нерва, кровоснабжение осуществляется из ветви торако-акромиальной артерии. Грудно-реберный сегмент иннервируется ветвями латерального грудного нерва (медиадно) и медиального грудного нерва (латерально), кровоснабжение осуществляется из нижней (торако-акромиальной) артерии (в 99% случаев) и большой медиальной ветви латеральной грудной артерии (в 1%). Наружный сегмент БГМ часто морфологически слит с грудно-реберным сегментом, но имеет различную иннервацию и кровоснабжение. Иннервация наружного сегмента осуществляется в 100% случаев ветвями медиального грудного нерва, кровоснабжение из различных сосудов: 49% — ветвь латеральной грудной артерии, 18% — латеральная ветвь торако-акромиальной артерии, 33% — оба источника кровоснабжения [3].

Ключичная порция является синергистом дельтовидной мышцы. Наличие сосудисто-нервного пучка у ключичной порции указывает на относительно морфофункциональную независимость этого сегмента от остальной части мышцы. В связи с этим ширина латерального грудного нерва, который снабжает ключичную часть мышцы, может быть связана с большей функциональной способностью. По мнению F. Barberini (2014), учитывая морфологическую и функциональную автономию ключичной порции БГМ, ее можно рассматривать не как латеральную часть БГМ, а как внутреннюю мышцу верхней конечности [4].

В 2008 г. J. Chomiak, P. Dungal опубликовали результаты топографо-анатомического исследования *m. pectoralis major*, выполненного на 11 трупах (20 препаратов). В каждой мышце авторы выделили не три, а пять порций (ключичная, порция рукоятки грудины, грудно-реберная, реберная и брюшная), а также изучили иннервацию и кровоснабжение мышцы. На основании данного исследования мышца была разделена на две части, названные авторами проксимальной и дистальной. Проксимальная часть включает в себя две порции (ключичную и рукоятки грудины), дистальная — три порции (грудно-реберную, реберную и брюшную). Каждая порция имеет изолированное кровоснабжение и иннервацию. Латеральный грудной нерв, отходящий от латерального пучка плечевого сплетения ($C_{5,6,7}$), иннервирует проксимальную часть мышцы (ключичную и порцию рукоятки грудины). Медиальный грудной нерв, отходящий от медиального пучка плечевого сплетения (C_{VIII}, Th_1), иннервирует дистальную часть мышцы. Вентральные ветви медиального грудного нерва идут поверх мышцы и иннервируют грудно-реберную порцию мышцы (17 из 20 случаев) или верхнюю часть *m. pectoralis minor* (3 из 20 случаев). Дорсальные ветви медиального грудного нерва иннервируют реберные и брюшные порции мышцы. Кровоснабжение *m. pectoralis major* осуществляется из трех основных источников. Верхняя ветвь *a. thoracoacromialis* кровоснабжает ключичную порцию, главная или грудинная ветвь *a. thoracoacromialis* кровоснабжает порцию рукоятки грудины, грудно-реберную и брюшную порции, нижние ветви латеральной грудной артерии кровоснабжают брюшную

порцию *m. pectoralis major*. Венозный отток осуществляется через комитантные вены [2].

Лоскут на основе БГМ нашел широкое применение в пластической хирургии в связи его надежностью, размерами и локализацией на поверхности тела человека и используется для замещения дефектов мягких тканей головы, шеи, грудной клетки, верхних конечностей, а также для восстановления активной функции мышц [1–15].

Клинический случай

Больной 4 лет поступил с жалобами на выраженное ограничение активных движений в правой верхней конечности, а также невозможность самообслуживания. Из анамнеза известно, что мальчик болен с рождения, наблюдается неврологом и ортопедом с диагнозом: «артрогрипоз с поражением верхних конечностей». Клинически у ребенка отмечалось отсутствие активного сгибания в правом локтевом суставе, а также сгибания и отведения в правом плечевом суставе.

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности, вторых родов (первый ребенок — здоровая девочка). Беременность протекала на фоне многоводия, анемии легкой степени. По УЗИ на 32-й неделе выявлена деформация кистей. Роды вторые в срок (38/39 нед), в головном предлежании. Отмечалась угроза гипоксии плода. При рождении масса ребенка 3800 г. После рождения в правой верхней конечности отмечены минимальные

движения в плечевом суставе, отсутствие активных движений в локтевом суставе и в правой кисти, ограниченные движения в суставах левой верхней конечности, сгибательные контрактуры с ульнарной девиацией кистей, варусная установка стоп. До 2,5 лет проводилось консервативное лечение (массаж, ЛФК, тепловые процедуры, электростимуляция мышц) по месту жительства.

При осмотре в 2,5 года выявлено следующее. Ребенок пропорционального, нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Ходит самостоятельно, не хромота. Голова по средней линии, нормального размера, округлой формы. Лицо симметричное. Ось позвоночника правильная. Движения во всех отделах позвоночника в полном объеме, б/б. Ось правой верхней конечности правильная, положение конечности — умеренная внутренняя ротация. Левая верхняя конечность — в среднем положении.

Плечевые суставы: амплитуда активных движений: сгибание до 40° справа, слева до 90°, отведение до 30° справа и до 80° слева, наружная ротация справа отсутствует, слева 20, внутренняя ротация справа отсутствует, слева 20°. Амплитуда пассивных движений в плечевых суставах: сгибание 160°, отведение 100°, наружная ротация справа 20°, слева — 30°, внутренняя ротация 30° с двух сторон. Локтевые суставы: амплитуда пассивных движений — сгибание 50°, разгибание до 180° с двух сторон. Активное сгибание в правом локтевом суставе отсутствует, слева — 80°. Лучезапястные суставы: левая кисть в среднем положении, активное сгибание 10, разгибание 10°, правая кисть — сгибательная контрактура



а



б

Рис. 1. Внешний вид (а) и функциональные возможности (б) правой верхней конечности до операции

20° с ульнарной девиацией. Ограничение активных и пассивных движений в суставах пальцев кисти. Оппозиция I пальцев кистей ограничена. Функция схвата правой кисти ограниченная, левой кисти удовлетворительная. Нарушений чувствительности нет.

Сила мышц правой верхней конечности (в баллах): трапецевидная — 0, дельтовидная — 1 (все три пучка), большая грудная мышца — 3, бицепс — 0, трицепс — 2, сгибатели пальцев — 3, разгибатели пальцев — 3. Со стороны нижних конечностей ортопедической патологии не выявлено (рис. 1).

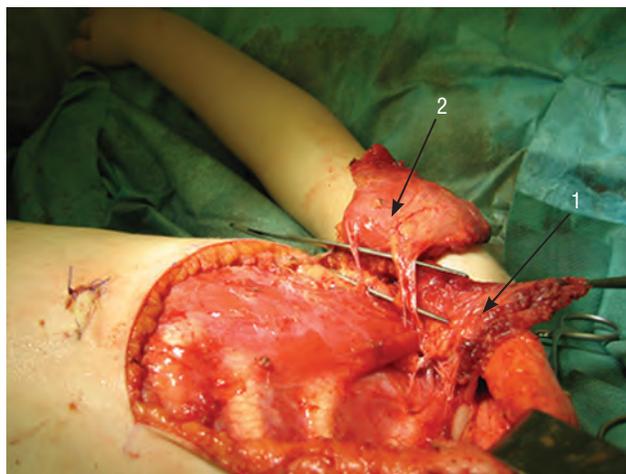
С целью одномоментного восстановления активных движений в плечевом и локтевом суставах ребенку выполнена монополярная транспозиция дистальной части БГМ на сосудисто-нервном пучке (грудино-реберная, реберная и абдоминальная порции БГМ) в позицию двуглавой мышцы и монополярная транспозиция проксимальной части БГМ (ключичная порция, порция рукоятки грудины) в позицию передней порции дельтовидной мышцы. Разделение БГМ на проксимальную и дистальную части осуществлялось по методике J. Chomiak, P. Dungal (2008) [2].

Техника операции

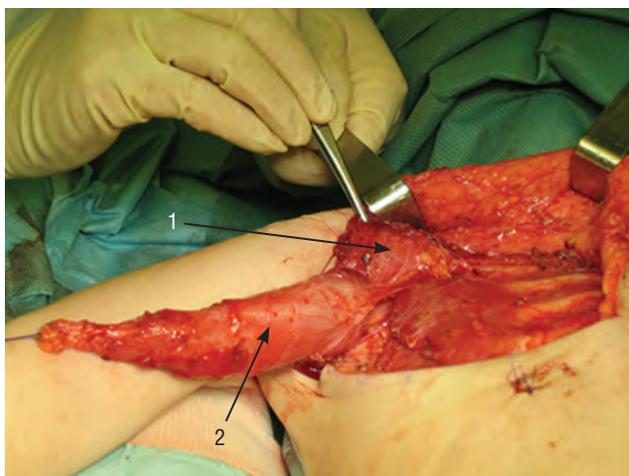
Выполнялся дугообразный разрез на грудной клетке справа по нижнему краю большой грудной мышцы. На границе между II–III ребрами мышца разделялась на проксимальную и дистальную части. Идентифицировалась *r. superior*, *a. thoracoacromialis* и *n. pectoralis lateralis* к ключичной порции и порции рукоятки грудины. Идентифицировался сосудисто-нервный пучок дистальной части большой грудной мышцы: моторные ветви *n. pectoralis medialis* и ветви *a. thoracoacromialis: r. pectoralis* — к грудино-реберной и реберной порциям, *rr. inferior* к абдоминальной порции. Указанные порции мышцы заимствовались вместе с частью апоневроза прямой мышцы живота и отсекались в области грудино-реберных сочленений. Из зигзагообразного разреза по передней поверхности локтевого сустава поднадкостнично выделялся диафиз лучевой кости. Выделенная дистальная часть большой грудной мышцы переносилась в подкожном канале на переднюю поверхность плеча, сухожильная часть фиксировалась чрескостно к лучевой кости в области бугристости. Проксимальная часть мышцы



а



б



в

Рис. 2. Этапы операции: а — разделение большой грудной мышцы на проксимальную (1) и дистальную части (2); б — проксимальная (1) и дистальная (2) части выделены на сосудисто-нервных пучках; в — проксимальная (1) и дистальная (2) части большой грудной мышцы ротированы в позицию передней порции дельтовидной мышцы и двуглавой мышцы плеча



а



б



в



г

Рис. 3. Восстановление активного сгибания в плечевом и локтевом суставах через 2 года после транспозиции сегментов большой грудной мышцы в позицию передней порции дельтовидной мышцы и двуглавой мышцы плеча

отсекалась от грудины и ключицы, ротировалась на 180° на сосудисто-нервном пучке и фиксировалась к ключице и акромиону (рис. 2). После операции иммобилизация конечности осуществлялась гипсовой шиной от кончиков

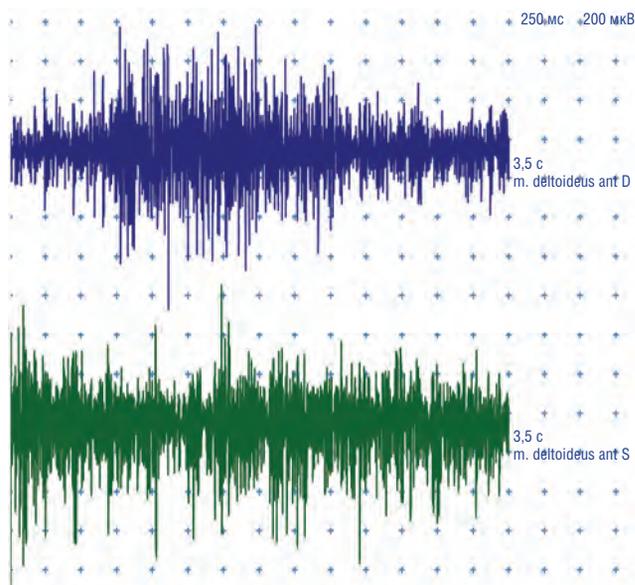


Рис. 4. По данным электромиографии наблюдается достаточная функциональная активность ЭМГ *m. deltoideus anterior* справа (проксимальная порция большой грудной мышцы) (канал 1). При произвольной активации мышцы (при сгибании в плечевом суставе) регистрируется насыщенная ЭМГ, амплитуда ЭМГ в сравнении с показателями мышцы на левой руке в норме (канал 2)

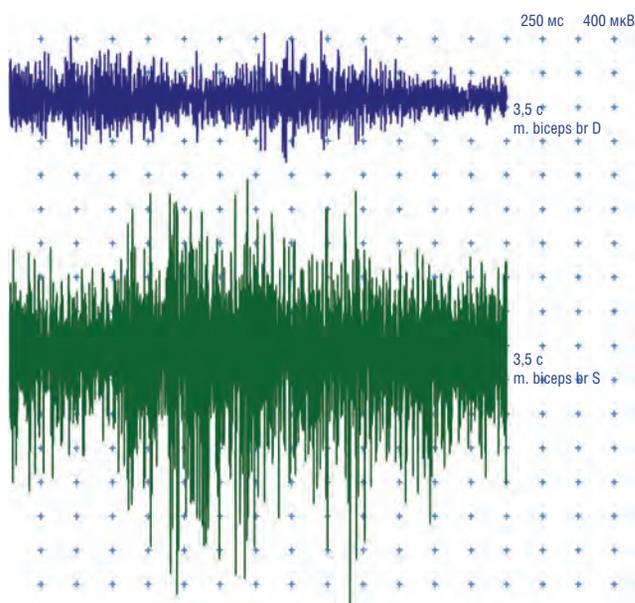


Рис. 5. Показана функциональная активность *m. biceps brachii* справа (дистальная порция большой грудной мышцы) при сгибании правой руки в локтевом суставе (канал 1). Амплитуда ЭМГ перемещенной мышцы снижена (390 мкВ) в сравнении с амплитудными параметрами активации *m. biceps brachii* слева — 1100 мкВ (канал 2)

пальцев оперированной конечности до верхней трети контралатерального плеча в течение 4 нед.

После окончания иммобилизации назначалось восстановительное лечение, включающее лечебную физкультуру, электростимуляцию мышц, массаж, механотерапию.

При осмотре через 1,2 года после транспозиции сегментов БГМ в позицию передней порции дельтовидной мышцы и двуглавой мышцы плеча справа отмечено улучшение активных движений в правом плечевом и локтевом суставах: активное сгибание в локтевом суставе 85°, активное сгибание в плечевом суставе 50°, активное отведение в плечевом суставе 30°, наружная и внутренняя ротация в плечевом суставе 20°. В связи с имеющейся пронационной контрактурой правого предплечья и сгибательной контрактурой и ульнарной девиацией правой кисти ребенку выполнена транспозиция сухожилия круглого пронатора в позицию супинатора устранение контрактуры правого лучезапястного сустава.

При осмотре через 1,4 года после транспозиции сегментов БГМ в позицию передней порции дельтовидной мышцы и двуглавой мышцы плеча отмечалось улучшение ротационных движений правого предплечья, функции схвата кисти, однако сохранялось выраженное ограничение активного отведения в плечевом суставе, в связи с чем выполнена транспозиция трапецевидной мышцы в позицию средней порции дельтовидной мышцы справа.

Через 6 мес после данной операции (2 года после транспозиции сегментов БГМ в позицию передней порции дельтовидной мышцы и двуглавой мышцы плеча справа) отмечено полное восстановление возможности самообслуживания. Сила мышц сгибателей предплечья 4 балла, передней порции дельтовидной мышцы 4 балла (рис. 3).

Через 3 года после операции было выполнено электромиографическое (ЭМГ) исследование верхних конечностей, которое подтвердило функциональную активность перемещенных сегментов БГМ (рис. 4, 5).

Обсуждение

В 1946 г. Clark предложил методику частичной монополярной пересадки *m. pectoralis major* в позицию двуглавой мышцы плеча [5]. С разработкой данной операции началась новая эра в развитии реконструктивной микрохирургии. Большинство предложенных в последующие годы операций по пересадке большой грудной мышцы представляют собой различные модификации операции Clark. Впервые данное вмешательство было выполнено немецкому солдату, получившему повреждение *m. biceps brachii* и *m. coracobrachialis*, в дальнейшем осложнившееся газовой гангреной и в финале — утратой активного сгибания в локтевом суставе. Выполнялся разрез от вершины подмышечной впадины вдоль наружного края *m. pectoralis major* в дистальном направлении до уровня VII ребра. В дистальном отделе выделялся фрагмент мышцы шириной 2,5 дюйма, и далее волокна мышцы разделялись в проксимальном направлении вдоль линии, парал-

лельной наружному краю *m. pectoralis major*, формируя мышечный трансплантат необходимого размера, способный восстановить функцию утраченной двуглавой мышцы плеча [5].

Таким образом, операция Clark представляет собой изолированное перемещение наружного сегмента БГМ.

БГМ используется в качестве пластического материала при повреждении ротаторной манжеты плеча (подлопаточная, надостная, иногда и подостная мышца), что сопровождается нестабильностью плечевого сустава, болевым синдромом и нарушением функции верхней конечности [6]. I. Gavriilidis и соавт. (2010) у 15 пациентов выполнили перемещение ключичной порции БГМ вместе с 2/3 сухожильной части мышцы в позицию подлопаточной мышцы [6].

Грудино-реберный сегмент наиболее часто используют для закрытия дефектов головы, шеи, грудной клетки или верхней конечности. Ключичный сегмент заимствуется для замещения дефекта в области акромиально-ключичного сочленения, а также шеи. Размеры лоскута на основе БГМ могут быть увеличены за счет кожи эпигастральной области и фасции прямой мышцы живота [3].

C.L. Hou, Y.H. Tai (1991) у 7 пациентов выполнили транспозицию проксимальной порции БГМ в позицию дельтовидной мышцы с целью улучшения отведения и сгибания в плечевом суставе. В отдаленные сроки после операции (в среднем 11 мес) значимое улучшение отмечено у 6 человек [7].

W.S. Choate и соавт. (2017) использовали грудинную порцию БГМ для устранения крыловидной лопатки при параличе передней зубчатой мышцы вследствие повреждения длинного грудного нерва. При этом выделялась грудинная порция, сухожильная часть отсекалась от плечевой кости, удлинялась ауто-трансплантатом из полусухожильной мышцы и переносилась на нижний край лопатки, что позволяет ее стабилизировать [8].

J.W. Chen и соавт. (1999) с целью восстановления активного отведения в плечевом суставе и сгибания в локтевом у 12 пациентов с застарелыми повреждениями плечевого сплетения выполнили одномоментное раздельное перемещение 2 сегментов БГМ — ключич-

ного и грудинного в позицию дельтовидной мышцы и сгибателей предплечья соответственно. По мнению авторов, данная операция показана лишь в тех случаях, когда пассивные движения в плечевом и локтевом суставах соответствуют норме или близки к ней, а сила БГМ не менее 4 баллов [9]. Предлагаемая нами методика предполагает использование всех сегментов БГМ (двух проксимальных и трех дистальных) для одномоментного перемещения в позицию передней порции дельтовидной мышцы и двуглавой мышцы плеча, что обеспечивает более эффективное восстановление сгибания в плечевом и локтевом суставах.

В 2014 г. J. Chomiak и соавт. опубликовали результаты данной операции, выполненной у 5 пациентов с артрогрипозом (9 верхних конечностей), при этом дистальная часть БГМ была перенесена в позицию сгибателей предплечья. Обследование пациентов в сроки от 13 до 16 лет выявило, что данная операция позволила в значительной степени улучшить активное сгибание в локтевом суставе в 55,5% наблюдений [2].

M. Ezaki в 2000 г. сообщила об изолированном перемещении ключичной порции *m. pectoralis major* в позицию сгибателей плеча (один больной с артрогрипозом). При этом ключичная порция была перемещена более дистально на ключицу. Кроме того, заимствование фрагмента широкой фасции бедра позволило увеличить общую длину трансплантата. Оценивая результаты лечения больного, автор отмечала, что транспозиция ключичной порции *m. pectoralis major* не обеспечивает должного сгибания в локтевом суставе ввиду недостаточной силы мышцы [10].

Таким образом, представленный литературный обзор, а также результаты собственных наблюдений демонстрируют возможность изолированного перемещения сегментов БГМ, а также эффективность одномоментного восстановления сгибания в локтевом и плечевом суставах путем раздельной транспозиции проксимальной и дистальной порций БГМ в позицию передней порции дельтовидной мышцы и двуглавой мышцы плеча. Данная методика может быть использована не только у больных с вялыми параличами верхних конечностей различного генеза, а также у пациентов с травматическим повреждением сгибателей плеча и предплечья.

Список литературы

1. Tobin G.R. Segmentally split pectoral girdle muscle flaps for chest-wall and intrathoracic reconstruction. *Clin. Plast. Surg.* 1990 Oct; 17 (4): 683–696. PMID: 2249389.
2. Chomiak J., Dungal P. Reconstruction of elbow flexion in AMC type I. *J.Child.Orthop.* 2008. Vol. 2, N 5. P. 357-364. doi: 10.1007/s11832-008-0130-0.
3. Tobin G.R. Pectoralis major segmental anatomy and segmentally split pectoralis major flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1985 Jun; 75 (6): 814–824. PMID: 4001201. doi: 10.1097/00006534-198506000-00009.
4. Barberini F. The clavicular part of the pectoralis major: a true entity of the upper limb on anatomical, phylogenetic, ontogenetic, functional and clinical bases. Case report and review of the literature. *Ital. J. Anat. Embryol.* 2014; 119 (1): 49–59. PMID: 25345076.

5. Clark J.M.P. Reconstruction of biceps brachii by pectoral muscle transplantation. Br. J. Surg. 1946; 34 (134): 180–181. PMID: 20278126. doi: 10.1002/bjs.18003413408.
6. Gavriilidis I., Kircher J., Magosch P., Lichtenberg S., Habermeyer P. Pectoralis major transfer for the treatment of irreparable anterosuperior rotator cuff tears International Orthopaedics (SICOT) 2010; 34: 689–694. doi 10.1007/s00264-009-0799-9.
7. Hou C.L., Tai Y.H. Transfer of upper pectoralis major flap for functional reconstruction of deltoid muscle. Chin. Med. J. (Engl). 1991 Sep; 104 (9): 753–757. PMID: 1935357.
8. Choate W.S., Kwapisz A., Tokish J.M. Split Pectoralis Major Transfer for Chronic Medial Scapular Winging. Arthrosc Tech. 2017 Oct 2; 6 (5): e1781–e1788. doi: 10.1016/j.eats.2017.06.050. PMID: 29399464; PMCID: PMC5794454.
9. Chen J.W., He C.Q., Chen Y.T. [Reconstruction of elbow flexion and shoulder abduction with transfer of pectoralis major]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 1999; Nov; 13 (6): 353–354. PMID: 12080836. [Article in Chinese].
10. Ezaki M. Treatment of the upper limb in the child with arthrogryposis. Hand Clin. 2000; 16 (4). P. 703–711. PMID: 11117058.
11. Atkins R.M., Bell M.J., Sharrard W.J.W. Pectoralis major transfer for paralysis of elbow flexion in children. J. Bone Joint Surg. 1985; 67B (4): 640–644. PMID: 4030867.
12. Carroll R.E., Keinmann W.B. Pectoralis major transplantation to restore elbow flexion to the paralytic limb. J. Hand Surg. 1979; 4 (6): 501–507. PMID: 512308. doi: 10.1016/s0363-5023(79)80001-5.
13. Lahoti O., Bell M.J. Transfer of pectoralis major in arthrogryposis to restore elbow flexion. Deterioration results in the long term // J. Bone Joint Surg. [Br.] 2005; 87B (6): 858–860. PMID: 15911673. doi: 10.1302/0301-620X.87B6.15506.
14. Doyle J.R., James P.M., Larsen L.J., Ashley R.K. Restoration of elbow flexion in arthrogryposis multiplex congenita. J. Hand Surg. [Am.] 1980; 5 (2): 149–152. PMID: 7358956. doi: 10.1016/s0363-5023(80)80146-8.
15. Van Heest A., Waters P.M., Simmons B.P. Surgical treatment of arthrogryposis of the elbow. J. Hand Surg. [Am.] 1998; 23 (6): 1063–1070. PMID: 9848560. doi: 10.1016/S0363-5023(98)80017-8.

Поступила в редакцию 20.12.2019 г.

Сведения об авторах:

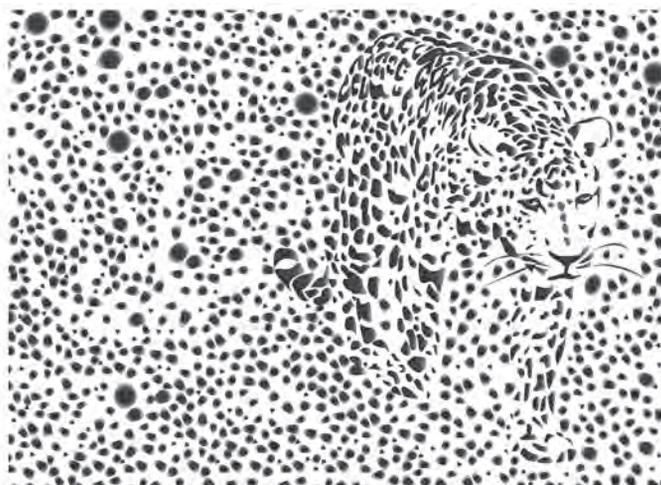
Агранович Ольга Евгеньевна — доктор медицинских наук, руководитель отделения артрогрипоза Национального медицинского исследовательского центра детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера; 198412, Пушкин, Парковая ул., д. 64/68; e-mail: olga_agranovich@yahoo.com; ORCID 0000-0002-6655-4108;

Савина Маргарита Владимировна — кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории физиологических и биомеханических методов исследования Национального медицинского исследовательского центра детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера; 198412, Пушкин, Парковая ул., д. 64/68; e-mail: drevma@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8225-3885;

Петрова Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артрогрипоза Национального медицинского исследовательского центра детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера; 198412, Пушкин, Парковая ул., д. 64/68; e-mail: pet_kitten@mail.ru; ORCID 0000-0002-1596-3358;

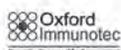
Комолкин Игорь Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней детского возраста им. акад. Г.А. Баирова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: igor_komolkin@mail.ru; ORCID 0000-0002-0021-9008.

Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

T-SPOT.TB



Применение импульсной осциллометрии для диагностики функциональных нарушений внешнего дыхания у больных раком легких в пожилом и старческом возрасте

О.И. Савушкина¹, А.В. Черняк², Е.В. Крюков¹, А.А. Зайцев¹

¹ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

² Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва

The Impulse oscillometry in the diagnosis of respiratory mechanics defects in elderly patients with lung cancer

O. Savushkina¹, A. Cherniak², E. Kryukov¹, A. Zaytsev¹

¹ Acad. N.N. Burdenko the Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defence, Moscow

² Pulmonology Research Institute under FMBA of Russia, Moscow

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

Традиционные функциональные методы исследования внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест) являются достаточно трудоемкими и сложными для выполнения методами, особенно в пожилом и старческом возрасте. Преимуществом импульсной осциллометрии (ИОС) является то, что все измерения проводятся при спокойном дыхании в течение 30–60 с без активного участия пациента. **Цель:** сравнить ИОС с традиционными функциональными методами внешнего дыхания и изучить ее возможности в диагностике нарушений респираторной функции у больных раком легких в пожилом и старческом возрасте. **Материалы и методы.** Выполнено наблюдательное поперечное когортное исследование. В исследование были включены 57 пациентов, из них 55 (97%) мужчин и 2 (3%) женщины. Медиана возраста составила 69 (65–73) лет. Курящие или бывшие курильщики составляли 93% (39% и 54% соответственно), некурящие — 7%. Центральный рак легких (ЦР) был диагностирован у 22 (39%), периферический рак легких (ПР) — у 35 (61%) пациентов. **Результаты.** Вентиляционные нарушения были

выявлены у 54 (95%) пациентов, из них у 52 (96%) по обструктивному типу, у 1 — по рестриктивному типу и у 1 — по смешанному типу. Диффузионная способность легких была снижена у 30 (53%) пациентов. По данным ИОС отклонения от нормы показателей R5, X5, AX (R5–R20) выявлены у 43 (75%) пациентов. Были выявлены статистически значимые корреляционные связи между параметрами ИОС с параметрами спирометрии и большинством параметров бодиплетизмографии. **Заключение.** Импульсная осциллометрия может быть использована для оценки вентиляционной функции у больных раком легких в пожилом и старческом возрасте.

Ключевые слова: импульсная осциллометрия, рак легких, спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, легочные функциональные методы

Summary

Traditional pulmonary function tests (PFTs) (spirometry, body plethysmography, diffusion test) are quite time-consuming and difficult to perform methods, especially in the elderly patients. Impulse oscillometry (IOS) is advantageous in that all measurements are carried out

with quiet breathing for 30–60 s and do not require the active participation of the patient. **Objective:** to compare IOS with traditional PFTs and to study its capabilities in the diagnosis of respiratory disorders in patients with lung cancer in the elderly patients. **Materials and methods:** an observational cross-sectional cohort study was performed. The study included 57 patients (55 (97%) male and 2 (3%) female, median age 69 (65–73) years). Smokers or ex-smokers accounted for 93% (39% and 54%, respectively), non-smokers — 7%. Central lung cancer was diagnosed in 22 (39%), peripheral lung cancer — in 35 (61%) patients. **Results:** ventilation disorders were detected in 54 (95%) patients, including 52 (96%)

of obstructive, 1 — restrictive and 1 — mixed respiratory defects. Lung diffusion capacity was reduced in 30 (53%) patients. According to IOS data, deviations from the norm of R5, X5, AX (R5–R20) were detected in 43 (75%) patients. There was a statistically significant correlation between the parameters of the IOS with parameters of spirometry and most of the parameters of body plethysmography. **Conclusion:** IOS can be used to assess respiratory mechanics in elderly lung cancer patients.

Keywords: impulse oscillometry, lung cancer, spirometry, body plethysmography, diffusion test, pulmonary function tests

Введение

Рак легких является многоэтапным и многофакторным заболеванием, имеет множество гистологических подтипов и характеризуется обычно неблагоприятным исходом. В 2018 г. во всем мире выявлено 2,09 млн новых случаев рака легких, занимающего первое место среди всех типов рака. Рак легких занимает лидирующую позицию по смертности от заболеваний, обусловленных злокачественными новообразованиями. Пятая часть смертей от всех видов онкологических заболеваний приходится на его долю [1]. Ежегодно в России рак легких диагностируется более чем у 52 тыс. пациентов. Рак легких у мужчин встречается чаще, чем у женщин, — в 18,9 и 3,8% случаев соответственно. Средний возраст больных — 65 лет [2].

Рак легких обусловлен прежде всего активным и пассивным курением, загрязнением воздуха, воздействием профессиональных факторов, таких как асбест, никель, хром, радиационное излучение. Однако глобальная эпидемия рака в первую очередь связана с табакокурением [3].

Кроме того, довольно часто рак легких сопровождается хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Прогнозируется, что в ближайшее десятилетие эти два серьезных заболевания займут, соответственно, шестое и четвертое места среди всех причин смерти. Наиболее высокий риск заболеваемости раком легких имеет место в случае наличия и хронического бронхита, и эмфиземы. Рак легких является одной из самых распространенных причин смертности среди больных ХОБЛ [4].

Одним из критериев для подтверждения диагноза ХОБЛ является отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 0,7 после максимальной бронходилатации [5], для чего необходимо провести прежде всего спирометрическое исследование, так как основным патофизиологическим

нарушением у больных ХОБЛ является экспираторное ограничение воздушного потока (обструкция дыхательных путей — ДП).

Кроме того, пациентам с заболеваниями легких необходимо проводить комплексную функциональную оценку внешнего дыхания, включающую, помимо спирометрии, бодиплетизмографию и исследование диффузионной способности легких (ДСЛ).

Бодиплетизмография — функциональный метод исследования механики дыхания, позволяющий определять величину бронхиального сопротивления, общей емкости легких и составляющих ее объемов, что дает основание диагностировать рестриктивный и смешанный тип нарушений механики дыхания, выявлять наличие «воздушных ловушек» и гиперинфляцию легких. Однако бодиплетизмография относится к числу достаточно трудозатратных, непростых для выполнения и дорогостоящих функциональных методов, в то время как спирометрия требует максимальных дыхательных усилий от пациента и хорошей кооперации с персоналом. Пациенты пожилого и старческого возраста с тяжелыми вентиляционными нарушениями, лица с когнитивными расстройствами часто не могут соблюсти все необходимые условия выполнения спирометрического и бодиплетизмографического исследований.

Импульсная осциллометрия — инновационный метод исследования респираторной механики. Метод основан на использовании форсированных осцилляций разной частоты, которые подаются в ДП [6]. От других методов исследования вентиляционной функции легких ИОС выгодно отличается тем, что все измерения осуществляются при спокойном дыхании в течение 30–60 с. Отсутствие необходимости выполнения форсированных дыхательных маневров позволяет использовать ИОС для обследования пожилых пациентов, больных с когнитивными и двигательными расстройствами, тяжелыми нарушениями вентиляции.

Цель исследования

Целью данной работы было сравнение ИОС с традиционными функциональными методами внешнего дыхания и изучение ее возможности в диагностике нарушений респираторной функции у больных раком легких в пожилом и старческом возрасте.

Материалы и методы исследования

Выполнено обсервационное поперечное когортное исследование. В исследование были включены 57 пациентов: 55 (97%) мужчин и 2 (3%) женщины, медиана возраста 69 (65–73) лет, проходивших лечение и наблюдение в 2017–2019 гг. в ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации. Курящие или бывшие курильщики составляли 93% (39 и 54% соответственно), некурящие — 7%. Центральный рак легких (ЦР) диагностирован у 22 (39%), периферический рак легких (ПР) — у 35 (61%) пациентов.

Всем пациентам проводились ИОС, бодиплетизмография, спирометрия, исследование ДСЛ на аппарате Master Screen (*Viasys Healthcare*, Германия). Все исследования выполнены с соблюдением международных стандартов качества их проведения [7–10]. Диффузионная способность легких оценивалась методом однократного вдоха с задержкой дыхания для монооксида углерода (СО) [9].

В результате исследования были проанализированы:

- 1) показатели ИОС: общего дыхательного сопротивления (дыхательного импеданса) при частоте осцилляций 5 Гц (Z_5); резистивного компонента дыхательного импеданса (резистанса) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц (R_5 и R_{20} соответственно); реактивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц (реактанса, X_5), величина которого оценивалась по разнице между его должным и измеренным значениями ($\Delta X_5 = X_{5\text{долж}} - X_{5\text{факт}}$); частотной зависимости резистанса: относительной — $(R_5 - R_{20})/R_5 \times 100\%$ и $(R_5 - R_{20})/R_{20} \times 100\%$, и абсолютной — $(R_5 - R_{20})$; резонансной частоты (F_{res}); площади реактанса (A_X);
- 2) показатели бодиплетизмографии: статических легочных объемов и емкостей, таких как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), емкость вдоха ($E_{\text{вд}}$), резервный объем выдоха ($PO_{\text{вд}}$), общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), его доля в общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ), внутригрудной объем газа (ВГО);

показателей бронхиального сопротивления: общего бронхиального сопротивления ($R_{aw\text{общ}}$), бронхиального сопротивления на выдохе ($R_{aw\text{выд}}$), бронхиального сопротивления на вдохе ($R_{aw\text{вд}}$);

- 3) показатели спирометрии: ФЖЕЛ, OFV_{10} , OFV_{50} /ФЖЕЛ, OFV_{50} /ЖЕЛ, средней объемной скорости на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75% ФЖЕЛ (SOC_{25-75});
- 4) показатели ДСЛ: фактор переноса DLCO и его отношение к альвеолярному объему (VA) — $DLCO/VA$.

Интерпретация показателей внешнего дыхания осуществлялась с учетом международных и отечественных рекомендаций [11–13]. Выраженность вентиляционных нарушений, выявленных с помощью ИОС, оценивалась по степени отклонения базовых показателей R_5 и X_5 : легкие (1 степень), умеренные (2 степень), тяжелые (3 степень), крайне тяжелые (4 степень) [14].

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ STATISTICA 10.0. Описательная статистика для непрерывных переменных с ненормальным распределением представлена размером выборки (n) и медианой (Me) (интерквартильный размах). Для сравнения изучаемых параметров в зависимости от локализации опухолевого процесса в легких (ЦР или ПР) проведен статистический анализ с помощью U -критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием ранговой корреляции Спирмена. Величина уровня статистической значимости p принята равной 0,05.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ результатов легочных функциональных методов во всей группе в целом (1-я группа), а также пациентов с ЦР (2-я группа) и ПР (3-я группа) по отдельности.

Характеристика пациентов, а также значения показателей механики дыхания, ДСЛ и ИОС в трех группах представлены в табл. 1.

Анализ всей группы показал, что по данным спирометрии и бодиплетизмографии вентиляционные нарушения были выявлены у 54 (95%) пациентов, из них у 52 (96%) по обструктивному типу [индекс Тиффно (ИТ) $<70\%$, общая емкость легких (ОЕЛ) $>80\%$ долж.], у 1 — по рестриктивному типу (ИТ $>70\%$, ОЕЛ $<80\%$ долж.) и у 1 — по смешанному типу (ИТ $<70\%$, ОЕЛ $<80\%$ долж.). У 3 (5%) пациентов вентиляционных нарушений выявлено не было. Таким образом, в обследованной группе у подавляющего большинства больных раком легких выявлен обструктивный тип вентиляционных

Таблица 1

Характеристика пациентов, показатели спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ и ИОС всей группы в целом (1-я группа), пациентов с ЦР (2-я группа) и пациентов с ПР (3-я группа) (n — количество пациентов в группе)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p*
	(n=57)	ЦР (n=22)	ПР (n=35)	
Возраст, годы	69 (8)	66 (6)	70 (9)	0,009
Рост, см	171 (7)	171 (5)	169 (10)	0,7
ИМТ, кг/м ²	29 (6,5)	29 (7)	29 (6)	1,0
ЖЕЛ, %долж.	98 (19)	97 (16)	98 (23)	0,6
ФЖЕЛ, %долж.	88 (20)	86 (17)	88 (29)	0,8
ОФВ ₁ , %долж.	72 (36)	68 (25)	77 (37)	0,2
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	54 (15)	53 (10)	56 (16)	0,5
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	65 (14)	63 (13)	66 (14)	0,2
СОС ₂₅₋₇₅ , %долж.	38 (28)	32 (23)	45 (31)	0,3
ПОСвыд, %долж.	67 (29)	63 (18)	70 (32)	0,4
ОЕЛ, %долж.	104 (21)	103 (14)	104 (26)	0,5
ВГО, %долж.	111 (38)	108 (28)	111 (46)	0,8
Евд, %долж.	102 (29)	100 (24)	105 (28)	0,2
РОВыд, %долж.	74 (56)	80 (41)	67 (58)	0,3
ООЛ, %долж.	118 (42)	119 (34)	118 (51)	0,7
ООЛ/ОЕЛ, %долж.	109 (29)	112 (19)	108 (32)	0,9
Raw _{общ} , кПа·с/л	0,46 (0,37)	0,46 (0,38)	0,46 (0,39)	0,8
Raw _{выд} , кПа·с/л	0,60 (0,52)	0,56 (0,49)	0,61 (0,58)	0,7
Raw _{вд} , кПа·с/л	0,36 (0,18)	0,34 (0,23)	0,36 (0,17)	0,7
DLCO, %долж.	78 (27,0)	77 (26)	80 (28)	0,9
DLCO/VA, %долж.	96 (24)	98 (15)	95 (36)	0,5
Z5, %долж.	133 (100)	133 (113)	136 (97)	0,6
R5, %долж.	130 (90)	128 (93)	133 (88)	0,7
R20, %долж.	100 (31)	106 (36)	96 (33)	0,3
(R5–R20)/R5, %	34 (26)	33 (27)	35 (26)	0,9
(R5–R20)/R20, %	52 (58)	50 (63)	53 (58)	0,3
(R5–R20), кПа·с/л	0,12 (0,18)	0,13 (0,21)	0,12 (0,19)	0,9
deltaX5, кПа·с/л	0,11 (0,17)	0,13 (0,19)	0,10 (0,15)	0,4
AX, кПа/л	1,1 (2,2)	1,06 (1,94)	1,16 (2,73)	0,8
F _{res} , Гц	20 (10)	20 (7)	20 (10)	0,8

Примечание: данные представлены как медиана (интерквартильный размах); * U-критерий Манна-Уитни.

нарушений: снижение ОФВ₁ при снижении ОФВ₁/ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅, тогда как ЖЕЛ и ОЕЛ оставались в пределах нормы. В пределах нормальных значений сохранялись также ВГО, ООЛ, отношение ООЛ/ОЕЛ, тогда как Raw_{вд}, Raw_{общ} и Raw_{выд} были увеличены.

Диффузионная способность легких была снижена (менее 80% долж.) у 30 (53%) пациентов.

По данным ИОС в среднем по группе были выявлены патологическая частотная зависимость резистанса, увеличение AX, F_{res}, тогда как показатели R5, R20 и X5 находились в пределах нормальных значений.

Изменения базовых показателей R5 и X5 были выявлены у 26 (45%) пациентов: у 4 пациентов (7%) — 1 степени, у 10 (18%) — 2 степени, у 6 (10%) — 3 степени, у 6 (10%) — 4 степени тяжести. Степень отклонения показателей ИОС не всегда соответствовала степени вентиляционных нарушений, установленных с помощью спирометрии и бодиплетизмографии. Так, например, у пациентов с легкой обструкцией по данным спирометрии были выявлены нарушения механики дыхания по данным ИОС умеренной степени у 2 пациентов, тяжелой степени — у 2 пациентов, крайне тяжелой степени — у 1 пациента. Кроме того, у 7 пациентов из числа тех, у которых по данным бодиплетизмографии «воздушные ловушки» диагностированы не были, были выявлены «воздушные ловушки» при выполнении ИОС.

У 31 (55%) пациента базовые показатели R5 и X5 оставались в пределах нормальных значений. Однако у 17 (55% пациентов из данной группы, что составило 30% всех обследованных) было выявлено увеличение AX и/или (R5–R20) (0,33 кПа/л и более [15] и более 0,07 кПа·с/л [16] соответственно), что дало возможность судить о наличии изменений в периферических отделах легких у этих пациентов [16, 17]. Таким образом, включение в алгоритм интерпретации результатов ИОС таких параметров, как AX и (R5–R20), позволило выявить нарушения механики дыхания у 75% пациентов с раком легких. Кроме того, обратил на себя внимание тот факт, что у двух пациентов из трех, у которых не было выявлено вентиляционных нарушений по данным спирометрии и бодиплетизмографии, были увеличены AX и (R5–R20), что указывало на наличие у этих пациентов дистальной обструкции ДП.

При сравнении 2-й и 3-й групп больных с ЦР и ПР соответственно были выявлены статистически значимые различия по возрасту: пациенты с ЦР были моложе пациентов с ПР. По всем остальным показателям спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ, ИОС статистически значимые различия выявлены не были. Однако у больных ЦР отмечались более низкие значения показателей ОФВ₁ и DLCO (в среднем по группе умеренное и легкое снижение соответственно), тогда как

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа показателей спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ и ИОС по Спирмену у больных раком легких (n=57)

Показатель	R5, %долж.	R20, %долж.	(R5-R20)/R5, %	(R5-R20)/R20, %	R5-R20, кПа·с/л	deltaXs5, кПа·с/л	F _{res} , Гц	AX, кПа/л
ЖЕЛ, %долж.	-0,54	-0,33	-0,60	-0,60	-0,63	-0,59	-0,65	-0,65
ФЖЕЛ, %долж.	-0,67	-0,45	-0,68	-0,68	-0,72	-0,70	-0,76	-0,76
ОФВ ₁ , %долж.	-0,71	-0,50	-0,68	-0,68	-0,73	-0,74	-0,78	-0,77
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	-0,57	-0,43	-0,49	-0,49	-0,53	-0,58	-0,58	-0,57
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	-0,44	-0,30	-0,38	-0,38	-0,40	-0,47	-0,46	-0,44
ОЕЛ, %долж.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ООЛ, %долж.	0,27	NS	0,27	0,27	0,29	0,27	0,40	0,34
ООЛ/ОЕЛ, %	0,54	0,32	0,56	0,56	0,59	0,58	0,70	0,66
ВГО, %долж.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Raw _{общ} , кПа·с/л	0,8	0,57	0,73	0,73	0,8	0,78	0,86	0,84
DLCO, %долж.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,28	NS

Примечание: NS — достоверных корреляционных связей не выявлено.

у больных ПР снижение ОФВ₁ было легкой степени, показатель DLCO находился на нижней границе нормы. Кроме того, у больных ПР было выявлено более выраженное увеличение бронхиального сопротивления, снижение PO_{выдг}, увеличение (R5-R20)/R5, более значимое увеличение AX, что позволяет судить о более выраженной патологии периферических отделов ДП по сравнению с ЦР.

Корреляционный анализ показателей спирометрии, бодиплетизмографии, ДСЛ и ИОС по Спирмену у больных раком легких позволил выявить следующие зависимости (табл. 2).

Были выявлены статистически значимые взаимосвязи:

- умеренная обратная корреляционная зависимость ЖЕЛ, ОФВ₁/ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ с параметрами ИОС;
- сильная обратная корреляционная зависимость ФЖЕЛ с (R5-R20), deltaX5, F_{res}, AX и умеренная обратная корреляционная зависимость с R5, R20, (R5-R20)/R5, (R5-R20)/R20;
- сильная обратная корреляционная зависимость ОФВ₁ с R5, (R5-R20), deltaX5, F_{res}, AX и умеренная обратная корреляционная зависимость с R20, (R5-R20)/R5, (R5-R20)/R20;
- слабая прямая корреляционная зависимость ООЛ с параметрами ИОС, за исключением F_{res} и AX, с которыми выявлена умеренная прямая корреляционная связь;
- умеренная прямая корреляционная зависимость ООЛ/ОЕЛ с параметрами ИОС, за исклю-

чением F_{res} с которым выявлена сильная прямая корреляционная связь;

- сильной прямой корреляционной зависимости Raw_{общ} с параметрами ИОС, за исключением R20, с которым выявлена умеренная прямая корреляционная связь.

Статистически значимых корреляционных связей параметров ИОС с ОЕЛ, ВГО и DLCO выявлено не было.

Выводы

1. Импульсная осциллометрия может быть использована для оценки вентиляционной функции у больных раком легких в пожилом и старческом возрасте.
2. Статистически значимых различий показателей функциональных методов исследования внешнего дыхания (спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста, импульсной осциллометрии) у больных с центральным и периферическим раком легких не установлено.
3. Показатели импульсной осциллометрии находятся в статистически значимой зависимости от показателей традиционных функциональных методов исследования внешнего дыхания у больных раком легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

Список литературы

1. Epidemiology of lung cancer in China. Maomao Cao and Wanqing Chen. *Thorac. Cancer* 2019 Jan; 10 (1): 3–7. doi: 10.1111/1759-7714.12916.
2. Мосина Н.В., Гаврилов П.В., Прохоров И.Ю., Мосин И.В. Высокодифференцированная аденокарцинома легкого. Диагностика и прогнозирование течения заболевания на основании рентгеноморфологического сопоставления. *Медицинский альманх* 2019; 7 (3): 66–72. doi: 10.36422/2307-6348-2019-7-3-66-72. [Mosina N.V., Gavrilov P.V., Prokhorov I.Yu., Mosin I.V. Highly differentiated adenocarcinoma of the lung. Diagnosis and prediction of the course of the disease based on x-ray morphological comparison. *Meditsinskiy al'manx* 2019; 7 (3): 66–72 (In Russ.).]
3. Alberg A.J., Brock M.V., Ford J.G., Samet J. M., Spivack S.D. Epidemiology of Lung Cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2013 May; 143 (5 Suppl): e1S–e29S. doi: 10.1378/chest.12-2345.
4. Dai J., Yang P., Cox A., Jiang G. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: From a clinical perspective. *Oncotarget* 2017; 8: 18513–18524. doi: 10.18632/oncotarget.14505.
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. Доступно октябрь, 2019: <http://www.goldcopd.org>.
6. Савушкина О.И., Черняк А.В., ред. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей. М.: Фирма Стром 2017; 192 [Savushkina O.I., Chernyak A.V., red. Pulmonary function tests: from theory to practice. A guide for doctors. M.: Firma Strom 2017; 192 (In Russ.).]
7. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005. 26 (2): 319–337. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
8. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005.
9. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. doi: 10.1183/09031936.05.00034905.
10. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 72–105.
11. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
12. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология* 2014; (6): 11–23. [Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. Federal clinical guidelines of the Russian Respiratory Society on the use of spirometry. *Pulmonology* 2014; (6): 11–23 (In Russ.).]
13. Шик Л.Л., Канаев Н.Н. Руководство по клинической физиологии дыхания. Ленинград 1980; 376. [Shik L.L., Kanaev N.N. Guide to the clinical physiology of respiration. Leningrad 1980; 376 (In Russ.).]
14. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., Hoheisel G. Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden. *Pneumologie* 2009; 63: 461–469. doi: 10.1055/s-0029-1214938.
15. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe* 2015; 11 (1): 57–65. doi: 10.1183/20734735.020514.
16. Galant S.P., Komarow H.D., Shin H.W., Siddiqui S., Lipworth B.J. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118 (6): 664–671. doi: 10.1016/j.anaai.2017.04.009.
17. Bickel S., Popler J., Lesnick B., Eid N. Impulse Oscillometry Interpretation and Practical Applications. *CHEST* 2014; 146 (3): 841–847. doi: 10.1378/chest.13-1875.

Поступила в редакцию 17.11.2019 г.

Сведения об авторах:

Савушкина Ольга Игоревна — кандидат биологических наук, заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко; 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru; SPIN-код: 2988-8700, AuthorID: 964904, ORCID 0000-0002-7486-4990;

Черняк Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института пульмонологии ФМБА России; 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: achi2000@mail.ru; SPIN-код: 9328-6440, AuthorID: 687383, ORCID 0000-0002-2001-5504;

Крюков Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко; 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; SPIN-код: 3900-3441; AuthorID: 879052, ORCID 0000-0002-8396-1936;

Зайцев Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, главный пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко; 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: a-zaichev@yandex.ru; SPIN-код: 6549-5154, AuthorID: 217005, ORCID 0000-0002-0934-7313.

Диссеминированное поражение легких при нетуберкулезном микобактериозе (синдром леди Уиндермир)

А.Д. Ушков, А.А. Азаров, Л.И. Арчакова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Disseminated lung damage with non-tuberculous mycobacteriosis (lady Windermere syndrome)

A. Ushkov, A. Azarov, L. Archakova

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

В настоящий момент пристальное внимание к микобактериозам обусловлено ростом числа пациентов с диагнозом, подтвержденным бактериологическими исследованиями. **Цель исследования:** демонстрация данных литературы и клинического наблюдения бронхоэктатической диссеминированной формы нетуберкулезного микобактериоза, позволяющего прогнозировать выявление культуры возбудителей MAC-комплекса. **Результаты.** Представлены данные литературы и клиническое наблюдение женщины 56 лет с бронхоэктатической формой нетуберкулезного микобактериоза (синдромом леди Уиндермир). **Заключение.** Несмотря на то, что в большинстве случаев рентгенологическая и клиническая картина нетуберкулезного микобактериоза неспецифична, существуют клиничко-рентгенологические синдромы, высокоспецифичные для нетуберкулезного микобактериоза. Изолированное поражение средней доли и язычковых сегментов и сочетание множественных очагов и бронхоэктазов (синдром леди Уиндермир) требуют заподозрить микобактериоз, вызванный представителями MAC-комплекса, и своевременно провести этиологическую верификацию процесса.

Ключевые слова: микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, лучевая диагностика, компьютерная томография

Summary

Currently, close attention to mycobacteriosis is due to an increase in the number of patients with a confirmed diagnosis of bacteriological studies. **Objective.** Demonstration of literature data and clinical observation of a bronchiectasis disseminated form of non-tuberculous mycobacteriosis, which allows predicting the identification of a culture of pathogens of the MAC complex. **Results.** The literature data and clinical observation of a 56-year-old woman with a bronchiectatic form of non-tuberculous mycobacteriosis (Lady Windermere syndrome) are presented. **Conclusion.** Despite the fact that in most cases the X-ray and clinical picture of non-tuberculous mycobacteriosis is nonspecific, there are clinical and radiological syndromes highly specific for non-tuberculous mycobacteriosis. An isolated lesion of the middle lobe and reed segments and a combination of multiple foci and bronchiectasis (Lady Windermere syndrome) require the mycobacteriosis caused by representatives of the MAC complex to be suspected and the etiological verification of the process to be carried out in a timely manner.

Key words: mycobacteriosis, non-tuberculous mycobacteria, radiology, computed tomography

Введение

В настоящий момент пристальное внимание к микобактериозам обусловлено ростом числа пациентов с диагнозом, подтвержденным бактериологическими исследованиями. При этом в связи с отсутствием регистрации и учета заболеваний, вызванных НТМБ (нетуберкулезными микобактериями), в Российской Федерации нет официальных статистических данных по распространенности микобактериозов, и существуют лишь единичные эпидемиологические работы [1].

Основополагающим критерием при установлении диагноза микобактериоза, согласно British Thoracic Society guidelines for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD), является получение положительных посевов мокроты на НТМБ [2].

В Российской Федерации отсутствуют национальные протоколы лабораторной диагностики, тактики и длительности лечения больных, а видовая идентификация микобактерий доступна только референс-лабораториям регионального уровня или научно-исследовательских институтов [3–9].

Кроме положительных микробиологических данных, согласно критериям Британского торакального общества (BTS) для установления диагноза «микобактериоз» требуется наличие симптомов заболевания легких, очаговых или полостных изменений на рентгенограмме или выявленных при компьютерной томографии мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами, а также обоснованное должным образом исключение иных диагнозов [2].

Рентгенологические проявления микобактериозов можно разделить на несколько форм: полостная (кавернозная), бронхоэктатическая и очаговая. Также отдельно выделяют нетуберкулезные микобактериозы на фоне ВИЧ-инфекции [10–14].

При этом несмотря на то, что в большинстве случаев рентгенологическая и клиническая картина нетуберкулезного микобактериоза неспецифична, существуют клиничко-рентгенологические синдромы, высокоспецифичные для нетуберкулезного микобактериоза.

Для бронхоэктатической диссеминированной формы микобактериоза легких описана особенная группа больных, представляющих собой женщин среднего и пожилого возраста (преимущественно старше 40 лет), без предшествующих известных заболеваний легких, имеющих поведенческую особенность в виде сдерживания кашля, фенотипическое сходство и повторяющуюся картину бронхоэктазов в средней доле и язычковых сегментах легких [15, 16].

Из схожих фенотипических признаков у этой группы пациентов, кроме женского пола и возраста, выявляются астеническое телосложение, кифосколиоз, может встречаться воронкообразная деформация грудной клетки и пролапс митрального клапана. Один из главных патогенетических факторов развития патологии бронхов — добровольное сдерживание кашля пациентками, считающими кашель проявлением социально неприемлемого поведения. Вторым определяющим фактором в патогенезе являются предрасполагающие анатомические особенности среднедолевого и язычковых бронхов, такие как узость и большая длина проксимальных отделов, и острый угол отхождения. Совокупность описанных патогенетических факторов приводит к затруднению эвакуации мокроты из среднедолевых и язычковых бронхов и дальнейшему развитию хронического воспаления с формированием цилиндрических бронхоэктазов и перибронхиального пневмофиброза. Это объясняет преобладание и большую выраженность бронхоэктазов при микобактериозе именно в этих сегментах. Данный синдром бронхолегочных изменений был впервые подробно описан в 1992 г. учеными Reich и Johnson, которые назвали его синдромом леди Уиндермир в честь привередливой героини пьесы Оскара Уайльда [17, 18].

Типичные скиалогические признаки синдрома леди Уиндермир включают сочетание центрилобулярных очагов по типу «дерева в почках» в различных отделах легких и цилиндрических бронхоэктазов в средней доле и язычковых сегментах [18]. Впоследствии в передних сегментах легких развивается и прогрессирует пневмофиброз и формируются фиброателектазы.

В одном из исследований было показано, что сочетание бронхоэктазов с множественными мелкими очагами на КТ-изображениях позволяет прогнозировать выявление культуры возбудителей МАС-комплекса с чувствительностью и специфичностью 80 и 87% соответственно [19].

В то же время изолированное поражение средней доли и язычковых сегментов и сочетание множественных очагов и бронхоэктазов должны заставлять подозревать микобактериоз, вызванный представителями МАС-комплекса, даже если наличие микобактерий не было подтверждено данными микробиологического исследования [20].

Цель исследования

Целью исследования была демонстрация данных литературы и клинического наблюдения бронхоэктатической диссеминированной формы нетуберкулезного микобактериоза, позволяющего прогнозировать выявление культуры возбудителей МАС-комплекса.

Клинический случай

Представляем клиническое наблюдение пациентки с типичным проявлением бронхоэктатической диссеминированной формы микобактериоза легких (синдром леди Уиндермир).



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки в передней проекции

Пациентка А., 56 лет. В феврале 2015 г. стали беспокоить насморк, слабость, потливость, субфебрильная температура, сухой кашель. Последняя флюорография (ФЛГ) выполнена более 3 лет назад. Обратилась в поликлинику, где была выполнена цифровая рентгенография органов грудной клетки (рис. 1).

На рентгенограмме органов грудной клетки выявлена картина диссеминированного процесса в легких на фоне бронхоэктазов. Изменения в легких требовали исключения туберкулеза, в связи с чем пациентка была направлена в противотуберкулезный диспансер.

При обследовании в противотуберкулезном диспансере: результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении — $r=2$ мм, в анализе мокроты методом люминесцентной микроскопии трижды были выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). Пациентка консультирована в ФБГУ «СПб НИИФ» Минздрава России, после чего госпитализирована в 1-е терапевтическое отделение для обследования и лечения.

При поступлении состояние пациентки удовлетворительное. Жалобы на сухой непродуктивный кашель.

Для уточнения состояния легочной ткани была выполнена компьютерная томография (рис. 2).

При спиральной компьютерной томографии визуализировалось уменьшение в объеме средней доли правого и язычковых сегментах левого легкого с формированием фиброателектазов, на фоне которых видны расширенные и деформированные бронхи в сочетании

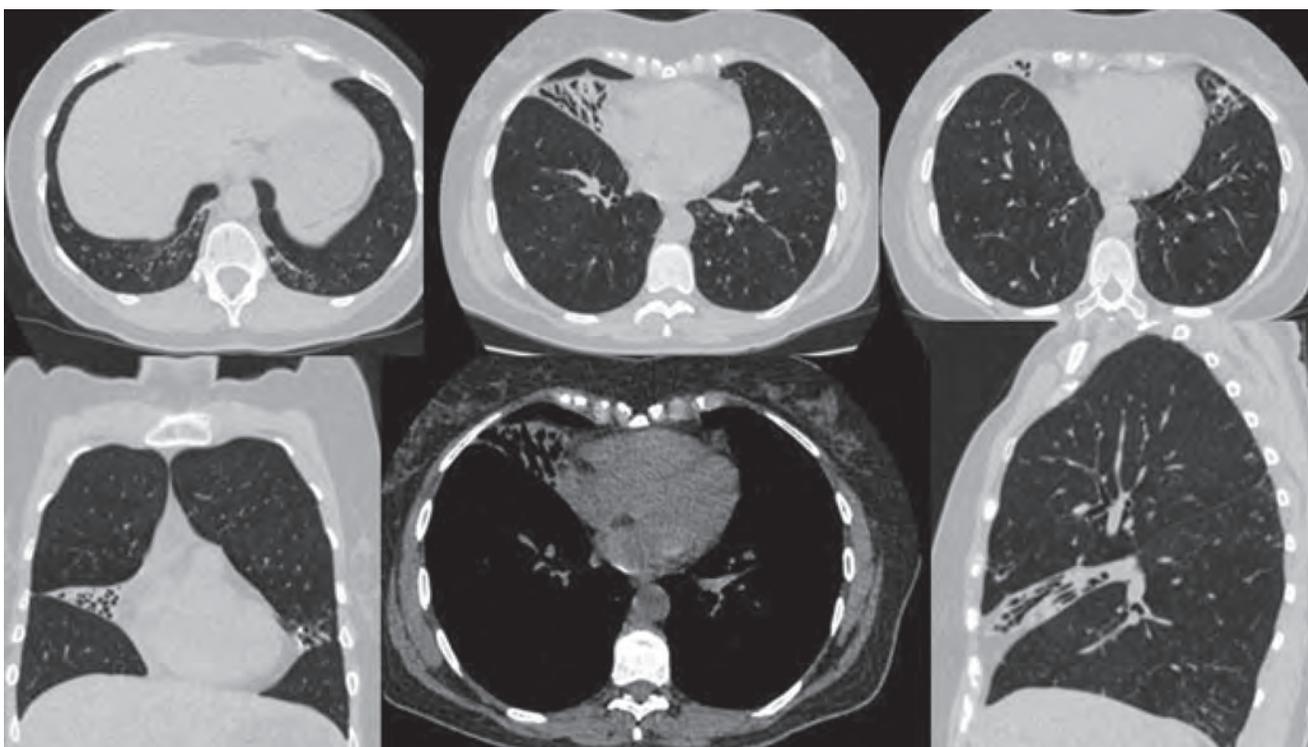


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки. Аксиальное сечение, коронарная, сагиттальная реконструкции. Легочное мягкотканное окно

с центрилобулярными очагами по типу «дерева в почках» в различных отделах легких.

Рентгенологическая картина соответствовала синдрому леди Уиндермир и позволила заподозрить бронхоэктатическую форму микобактериоза легких. Данный синдром считается специфичным в плане МАС-инфекции и требует обязательной этиологической верификации.

Проведено комплексное этиологическое обследование пациентки. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РТ) ДНК микобактерий туберкулезного комплекса не обнаружены. При анализе мокроты бактериологическим методом двукратно была получена и типирована культура *Mycobacterium avium*.

На основании сочетания этиологических, рентгенологических и клинических данных пациентки был установлен диагноз микобактериоза.

Пациентка переведена под амбулаторное наблюдение пульмонологом с назначением соответствующей этиотропной и патогенетической терапии.

При контрольных обследованиях (компьютерная томография) отмечалось рассасывание части мелких очагов в обоих легких и уменьшение в объеме оставшейся части очагов. Изменения в средней доле правого легкого и язычковых сегментов нижней доли левого легкого — без динамики.

Приведенный случай демонстрирует необходимость в ранние сроки при наличии жалоб применять современ-

ные методы лучевого исследования для раннего выявления патологии.

В настоящий момент существуют некоторые специфические рентгенологические признаки, которые позволяют заподозрить МАС-инфекцию. При дифференциальной диагностике между туберкулезом и нетуберкулезными изменениями следует комплексно анализировать компьютерно-томографическую картину в сочетании с клиническими проявлениями и своевременно проводить этиологическую верификацию процесса.

Заключение

Несмотря на то, что в большинстве случаев рентгенологическая и клиническая картина нетуберкулезного микобактериоза неспецифична, существуют клиничко-рентгенологические синдромы, высокоспецифичные для нетуберкулезного микобактериоза. Изолированное поражение средней доли и язычковых сегментов и сочетание множественных очагов и бронхоэктазов (синдром леди Уиндермир) требуют заподозрить микобактериоз, вызванный представителями МАС-комплекса, и своевременно провести этиологическую верификацию процесса.

Список литературы

- 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.
- Haworth C.S., Banks J., Capstick T., Fisher A.J., Gorsuch T., Laurenson I.F. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72: Suppl. 2: ii1–ii64, doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927.
- 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. *Prakticheskaja pul'monologija* 2016; (3): 37–42 (In Russ.).]
- 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 phthisiatrists. *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii* 2010; (3): 77–81 (In Russ.).]
- Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Ариэль Б.М. и др. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза. *Медицинский альянс* 2014; (3): 39–58. [Skornjakov S.N., SHul'gina M.V., Ariehl' B.M. et al. Clinical guidelines for the etiological diagnosis of tuberculosis. *Medicinskij al'yans* 2014; (3): 39–58 (In Russ.).]
- 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. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri* 2018; 14 (6): 37–47 (In Russ.).]
- Мордык А.В. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 240 [Mordyk A.V. Phthisiatry. National clinical guidelines / pod red. P.K. Yablonskiy. M.: GEOTAR-Media 2015; 240. (In Russ.).]
- 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. [Zimica V.N., Degtyaryova S.Yu., Beloborodova E.N. et al. A current state of mycobacterioses. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* 2017; 19 (4): 276–282 (In Russ.).]
- 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. M. 2015 (In Russ.).]
- Martinez S., McAdams H.P., Batchu C.S. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007; 189: 177–186. doi: 10.2214/AJR.07.2074.
- Каростик Д.В., Гаврилов П.В., Арчакова Л.И., Соловьева Н.С., Торкатюк Е.А., Анисимова А.И., Колесниченко О.М., Павлова М.В. Полостная форма микобактериоза легких. Трудности дифференциальной диагностики. *Медицинский альянс* 2019; (2): 46–50. [Karostik D., Gavrilov P., Archakova L., Solovieva N., Torkatiuk E., Anisimova A., Kolesnichenko O., Pavlova M.

Cavitary pulmonary nontuberculous mycobacteriosis. Difficulties in the differential diagnosis. *Medicinskij al'yans* 2019; (2): 46–50 (In Russ.).

12. Гаврилов П.В., Арчакова Л.И., Анисимова А.И., Колесниченко О.М. Лучевая семиотика микобактериозов легких, вызванных *Mycobacterium avium*, у иммунокомпетентных пациентов. *Медицинский альянс* 2019; (1): 31–37. [Gavrilov P., Archakova L., Anisimova A., Kolesnichenko O. Radiological semiotics mycobacteriosis of the lungs caused by *M. avium* in immunocompetent patients. *Medicinskij al'yans* 2019; (1): 31–37 (In Russ.).]
13. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. Радиология и ВИЧ-инфекция. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр 2017: 352 [Trofimova T.N., Belyakov N.A., Rassohin V.V. Radiology and HIV. SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr 2017: 352 (In Russ.).]
14. Мастерова И.Ю., Гаврилов П.В., Жемкова Г.А., Ольдберг О.М., Турсунова Н.А. Лучевая диагностика полостной формы нетуберкулезного микобактериоза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией (клинические случаи). *Медицинский альянс* 2018; (1): 74–78. [Masterova I., Gavrilov P., Zhemkova G., Oldberg O., Tursunova N. Radiologic diagnostics of cavitary form of lung non-tuberculous mycobacteriosis in HIV infected patients (clinical cases). *Meditsinskij al'yans* 2018; (1): 74–78 (In Russ.).]
15. Griffith D. E. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 367–416.
16. Kwon Y.S., Koh W.J. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. *J. Korean Med. Sci.* 2016; 31: 649–659.
17. Kumfer A.M., Edriss H. Lady Windermere syndrome. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles* 2017; 5 (20): 22–32.
18. Reich J.M., Johnson R.E. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest* 1992; 101: 1605–1609.
19. Swensen S.J., Hartman T.E., Williams D.E. Computed tomographic diagnosis of Mycobacterium avium-intracellulare complex in patients with bronchiectasis. *Chest* 1994; 105: 49–52.
20. Levin D.L. Radiology of pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex. *Clin. Chest Med.* 2002; 23: 603–612.

Поступила в редакцию 30.10.2019 г.

Сведения об авторах:

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.

Азаров Артем Андреевич — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: azardoc0@gmail.com;

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.



ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

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

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

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

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ



Современные методы лечения пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов

Е.С. Михайлова

Санкт-Петербургский государственный университет

Modern methods of treatment of patients with intolerance to dental construction materials

E. Mikhailova

St. Petersburg State University

© Е.С. Михайлова, 2020 г.

Резюме

Цель исследования: разработка алгоритмов лечения пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов (НСКМ) и оценка клинической эффективности применения изолирующего покрытия пятиоксида тантала (Ta_2O_5) на поверхности зубных протезов. **Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 552 пациентов (507 женщин и 45 мужчин) с НСКМ. Использованы основные и дополнительные методы исследования, включая экспозиционные и провокационные пробы, эпикутанные и интратреховые эпимукозные аллергологические тесты, измерение импеданса и величины гальванического тока, проведена оценка психологического статуса пациентов. **Результаты.** Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного человека у больных с аллергией и сочетанием нескольких видов НСКМ достоверно выше по сравнению с показателями пациентов с гальванозом и токсико-химическим стоматитом ($p < 0,001$). У больных с НСКМ аллергической природы и сочетанием нескольких видов НСКМ выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством сопутствующих заболеваний на одного человека и вероятностью возникновения НСКМ ($r = 0,614$ и $r = 0,683$ соответственно, $p < 0,01$). Сопутствующая патология органов и тканей полости рта выявлена у 39,49% больных с НСКМ. В 57,6% случаев у пациентов с НСКМ выявлен высокий уровень личностной тревож-

ности (шкала личностной тревожности Спилбергера–Ханина). У 23,1% пациентов выявлен высокий уровень алекситимии (более 74 баллов по Торонтской алекситимической шкале). Методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса–Рея показала низкую устойчивость к стрессу у 23,1% пациентов с НСКМ. Алгоритмы лечения пациентов с НСКМ учитывают необходимость коррекции сопутствующей патологии и базируются на принципах комплексности, последовательности, индивидуальности, систематичности и преемственности лечения. **Заключение.** Предложенные алгоритмы лечения пациентов с НСКМ показали свою клиническую эффективность. Применение Ta_2O_5 в качестве изолирующего покрытия для металлических и акриловых зубных протезов является эффективным методом профилактики и лечения НСКМ.

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

Summary

Objective: to develop algorithms for treating patients with intolerance to dental construction materials (IDCM) and evaluate the clinical effectiveness of using an insula-

ting coating of tantalum pentoxide (Ta_2O_5) on the surface of prosthetic constructions. **Materials and methods.** 552 patients (507 women and 45 men) with IDCM were examined. Basic and additional research methods were used, including exposure and provocative tests, epicutaneous and intraoral epimucous allergological tests, measurement of impedance and galvanic current, and assessment of the psychological status of patients. **Results.** The average number of comorbidities per person in patients with an allergy and a combination of several types of IDCM is significantly higher than in patients with galvanosis and toxic-chemical stomatitis ($p < 0.001$). In patients with IDCM of an allergic nature and a combination of several types of IDCM, a direct correlation was found between the number of concomitant diseases per person and the probability of IDCM ($r = 0.614$ and $r = 0.683$, respectively, $p < 0.01$). Concomitant pathology of organs and tissues of the oral cavity was detected in 39.49% of patients with IDCM. In 57.6% of cases, patients with IDCM showed a high level of per-

sonal anxiety (Spielberger–Khanin personal anxiety scale). 23.1% of patients had a high level of alexithymia (more than 74 points on the Toronto Alexithymia Scale). The method of determining stress resistance and social adaptation of Holmes–Rahe showed low resistance to stress in 23.1% of patients with IDCM. Treatment algorithms for patients with IDCM take into account the need to correct comorbidities and are based on the principles of complexity, consistency, individuality, systematicity and continuity of treatment. **Conclusion.** The proposed algorithms for treating patients with IDCM have shown their clinical effectiveness. The use of Ta_2O_5 as an insulating coating for metal and acrylic prosthetic constructions is an effective method of prevention and treatment of IDCM.

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

Введение

Использование протезных конструкций для замещения дефектов зубных рядов и челюстей включает в схему функционирования гомеостаза организма стоматологический конструкционный материал (СКМ), приводя к поступлению в кровеносное русло необычных для организма веществ, способных выступать в виде аллергенов и/или гаптенов, вызывать токсическую реакцию или электрохимические процессы в полости рта [1, 2].

Непереносимость стоматологических конструкционных материалов (НСКМ) тесно взаимосвязана с болезнями внутренних органов. В развитии НСКМ, как правило, сложно выявить ведущий фактор (первопричину), запускающий механизмы непереносимости. Общая соматическая патология и коморбидные состояния являются факторами риска развития и неблагоприятного течения заболеваний тканей и органов полости рта [3]. С другой стороны, патология полости рта и последующая терапия могут способствовать развитию и/или обострению заболеваний внутренних органов [4, 5]. Отмечено патогенетическое единство возникновения соматических и стоматологических заболеваний [6, 7]. Причинно-следственные взаимоотношения между соматическими и стоматологическим заболеваниями возникают в результате нарушения иммунологического равновесия, цитокиновой регуляции и неспецифической резистентности организма [7–9]. Существует негативная коморбидность заболеваний внутренних органов и патологии полости рта, которая заключается в зависимости стоматологических заболеваний от общего состояния организма и

влиянии заболеваний тканей и органов полости рта на развитие и течение общих заболеваний.

Лечение НСКМ следует проводить с учетом этиологии и характера патологического процесса. Необходимо удалить из полости рта протез, послуживший причиной появления симптомов НСКМ; ликвидировать очаги хронической инфекции в полости рта; устранить ошибки, связанные с планированием и изготовлением протезных конструкций; заменить некачественные протезы; изготовить протезы с учетом индивидуальной чувствительности к СКМ [5, 7, 10]. Диагностика и лечение общей соматической патологии, а также патологии органов и тканей полости рта являются необходимой составляющей лечебных мероприятий, направленных на лечение НСКМ с конечной целью функциональной и эстетической реабилитации пациента [11, 12].

Перспективным направлением профилактики и лечения непереносимости акрилатов является разработка новых или усовершенствование уже существующих технологий получения базисных стоматологических пластмасс: модификация акриловых композиций методом сополимеризации, армирование и наполнение акриловых базисных полимеров, усовершенствование технологии лабораторного изготовления пластиночных протезов из акриловых полимеров, создание изолирующих покрытий на поверхности пластмассовых протезов из акриловых полимеров, создание новых материалов неакриловой природы для изготовления пластиночных протезов [13, 14]. Профилактика и лечение непереносимости сплавов металлов направлена на: устранение разнометаллических включений в полости рта, использование цельнолитых конструкций,

благородных сплавов, титана, разработку новых сплавов металлов и усовершенствование существующих; использование гальванопластики, разработку металлозащитных покрытий [15, 16].

Создание изолирующих покрытий на поверхности зубных протезов является перспективной технологией, поскольку позволяет решать вопросы как дифференциальной диагностики основных видов непереносимости, так и профилактики и лечения НСКМ.

Цель исследования

Целью исследования была разработка алгоритмов лечения пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов и оценка клинической эффективности применения изолирующего покрытия пятиоксида тантала на поверхности зубных протезов.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 552 пациентов (507 женщин и 45 мужчин) с НСКМ. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице.

Причиной возникновения НСКМ являлось негативное воздействие СКМ на слизистую оболочку рта (СОР) аллергической (31,5% случаев, 174 пациента), токсико-химической (16,3% случаев, 90 пациентов), электрогальванической природы (40,4% случаев, 223 пациента). В 11,8% случаев (65 пациентов) отмечено сочетание нескольких видов воздействий СКМ на ткани и органы полости рта, а также организм в целом.

Использован комплекс основных и дополнительных методов исследования. Обследование пациентов включало тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания, клиническое обследование с оценкой стоматологического и соматического статусов. Использованы экспозиционная и провокационная пробы, эпикутанные аллергологические тесты, внутриротовые эпимукозные аллергологические тесты. При наличии в полости рта съемных и/или несъемных ортопедических конструкций из сплавов металлов пациентам было проведено измерение импеданса с помощью прибора ПИИ и величины гальванического тока с помощью амперметра.

В рамках исследования проведена оценка психологического статуса 108 пациентов с НСКМ (52 пациента, средний возраст $51,6 \pm 2,2$ года). Психоэмоциональный статус пациентов определяли при участии психоневролога путем опроса и заполнения опросника.

В исследовании применялся комплекс психодиагностических методик:

- 1) самооценка уровня тревожности (Спилбергер Ч.Д., Ханин Ю.Л.);
- 2) Торонтская алекситимическая шкала (адаптирована в институте им. В.М. Бехтерева);
- 3) шкала самооценки депрессии А. Бека;
- 4) методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Е. Холмса и Р. Рея;
- 5) методика определения ригидности;
- 6) опросник Мини-мульти (сокращенный вариант Миннесотского многомерного личностного перечня — ММРП, адаптация Ф.Б. Березина и М.П. Мирошниковой).

Таблица

Распределение пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов по полу и возрасту

Группа	Пол	Количество пациентов в возрастных группах				Всего пациентов
		от 18 до 44 лет	от 45 до 59 лет	от 60 до 74 лет	75 лет и старше	
НСКМ аллергической природы	Ж	23 (4,17%)	73 (13,22%)	63 (11,41%)	12 (2,17%)	118 (30,96%) 3 (0,54%)
	М	0	1 (0,18%)	2 (0,36%)	0	
	Всего	23 (4,17%)	74 (13,4%)	65 (11,76%)	12 (2,17%)	174 (31,5%)
Токсико-химический стоматит	Ж	6 (1,09%)	36 (6,53%)	20 (3,62%)	20 (3,62%)	82 (14,86%) 8 (1,44%)
	М	0	0	4 (0,72%)	4 (0,72%)	
	Всего	6 (1,09%)	36 (6,53%)	24 (4,34%)	24 (4,34%)	90 (16,3%)
Гальваноз	Ж	20 (3,63%)	65 (11,78%)	60 (10,86%)	46 (8,33%)	191 (34,6%) 32 (5,8%)
	М	3 (0,54%)	11 (1,99%)	8 (1,46%)	10 (1,81%)	
	Всего	23 (4,17%)	76 (13,77%)	68 (12,32%)	56 (10,14%)	223 (40,4%)
Сочетание нескольких видов НСКМ	Ж	2 (0,36%)	33 (5,99%)	20 (3,63%)	8 (1,46%)	63 (11,44%) 2 (0,36%)
	М	0	2 (0,36%)	0	0	
	Всего	2 (0,36%)	35 (6,35%)	20 (3,63%)	8 (1,46%)	65 (11,8%)
Всего НСКМ	Всего	54 (9,79%)	221 (40,05%)	177 (32,05%)	100 (18,11%)	552 (100%)

25 пациентам с непереносимостью всех акриловых пластмасс аллергической природы, нуждающимся в протезировании частичными и/или полными съемными протезами, а также 22 больным с гальванозом было предложено нанесение изолирующего покрытия Ta_2O_5 на поверхность ранее изготовленных протезных конструкций после их удаления из полости рта и тщательной механической очистки. Все больные были ознакомлены с целью эксперимента, от них получено разрешение на нанесение покрытия и фиксацию протезов в полости рта. Клиническое обследование пациентов проводилось непосредственно после протезирования, а также в сроки 1, 6 и 12 мес, 3 года после начала ношения съемных/несъемных протезов. Технология нанесения покрытий пятиокси тантала (Ta_2O_5) на съемные акриловые пластиночные и несъемные ортопедические конструкции из сплавов металлов осуществлена с помощью метода магнетронного реактивного распыления. Нанесение покрытия проведено на установке «УВН-2М». Пленка Ta_2O_5 полностью повторяет рельеф поверхности протезов, не вызывая деформации ортопедических конструкций при условии соблюдения температурного режима [17].

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

Результаты и их обсуждение

Эффективность лечения НСКМ определяется индивидуальным ресурсом и компенсаторными возможностями пациента. Вероятность развития НСКМ зависит от ассоциации двух достоверных групп факторов. Первая группа факторов риска развития НСКМ включает возраст, пол, сопутствующую патологию, психоэмоциональное состояние, состояние СОР пациента. Вторая группа факторов риска включает качество протеза, выбор СКМ для протезирования, соблюдение технологии изготовления протезной конструкции, гигиенический уход за протезными конструкциями.

При лечении НСКМ необходимо учитывать этиологию, патогенез, стадию заболевания, особенности течения, общее состояние больного. Проведенное нами исследование позволяет утверждать, что с позиций концепции этиопатогенеза при развитии НСКМ необходимо четко разделять четыре этапа: фоновое состояние, преморбидное состояние, болезнь и компенсацию или декомпенсацию патологического процесса. Для эффективного лечения НСКМ необходимо воздействовать на все звенья патогенеза и этапы развития заболевания.

Результаты исследования подтвердили известный факт, что основная масса пациентов с НСКМ являются

женщинами (91,86% случаев) [5–7]. Изучение анамнеза обследованных больных, амбулаторных карт, лабораторных данных и консультативных заключений позволило установить основные заболевания, сопутствующие НСКМ (рис. 1).

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявлены у всех пациентов с НСКМ аллергической природы и сочетанием нескольких видов НСКМ и статически достоверно превышают показатели у пациентов с гальванозом и токсико-химическим стоматитом ($p < 0,001$). Самая высокая частота аллергических (82,18%) и гинекологических (40,8%) заболеваний отмечена у больных с аллергией на СКМ, на втором месте по количеству больных с данной патологией находится подгруппа с сочетанием нескольких видов НСКМ. У пациентов с сочетанием нескольких видов НСКМ отмечена высокая частота встречаемости заболеваний нервной системы (НС), опорно-двигательного аппарата (ОДА) относительно показателей у пациентов с токсико-химическим стоматитом, гальванозом и НСКМ аллергической природы ($p < 0,01$). Существуют прямые корреляционные зависимости между вероятностью возникновения НСКМ аллергической природы и наличием патологии ЖКТ ($r = 0,615$; $p < 0,05$), аллергических заболеваний ($r = 0,524$; $p < 0,05$), гинекологических заболеваний ($r = 0,415$; $p < 0,05$).

Следует отметить, что у каждого пациента с НСКМ выявлены сопутствующие заболевания в разнообразных сочетаниях. Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного человека у больных с аллергией на СКМ (во всех возрастных группах) и сочетанием нескольких видов НСКМ (лица молодого, среднего возраста и пожилые) достоверно выше по сравнению с показателями пациентов с гальванозом и токсико-химическим стоматитом ($p < 0,001$). У больных с НСКМ аллергической природы и сочетанием нескольких видов НСКМ выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством сопутствующих заболеваний на одного человека и вероятностью возникновения НСКМ ($r = 0,614$ и $r = 0,683$ соответственно; $p < 0,01$).

Лечение фоновых нестоматологических патологических состояний проводят врачи-терапевты, гастроэнтерологи, иммунологи, аллергологи и врачи других специальностей. Это необходимо для достижения конечной цели — адаптации пациента к протезной конструкции.

В практике врача-стоматолога существует проблема оказания помощи пациентам с НСКМ, поскольку зачастую пациенты склонны к переживаниям, многочисленным жалобам, тревоге, аффективным и агрессивным реакциям, сутяжным тенденциям, а также рассогласованию между объективной стоматологической картиной и субъективной оценкой своего

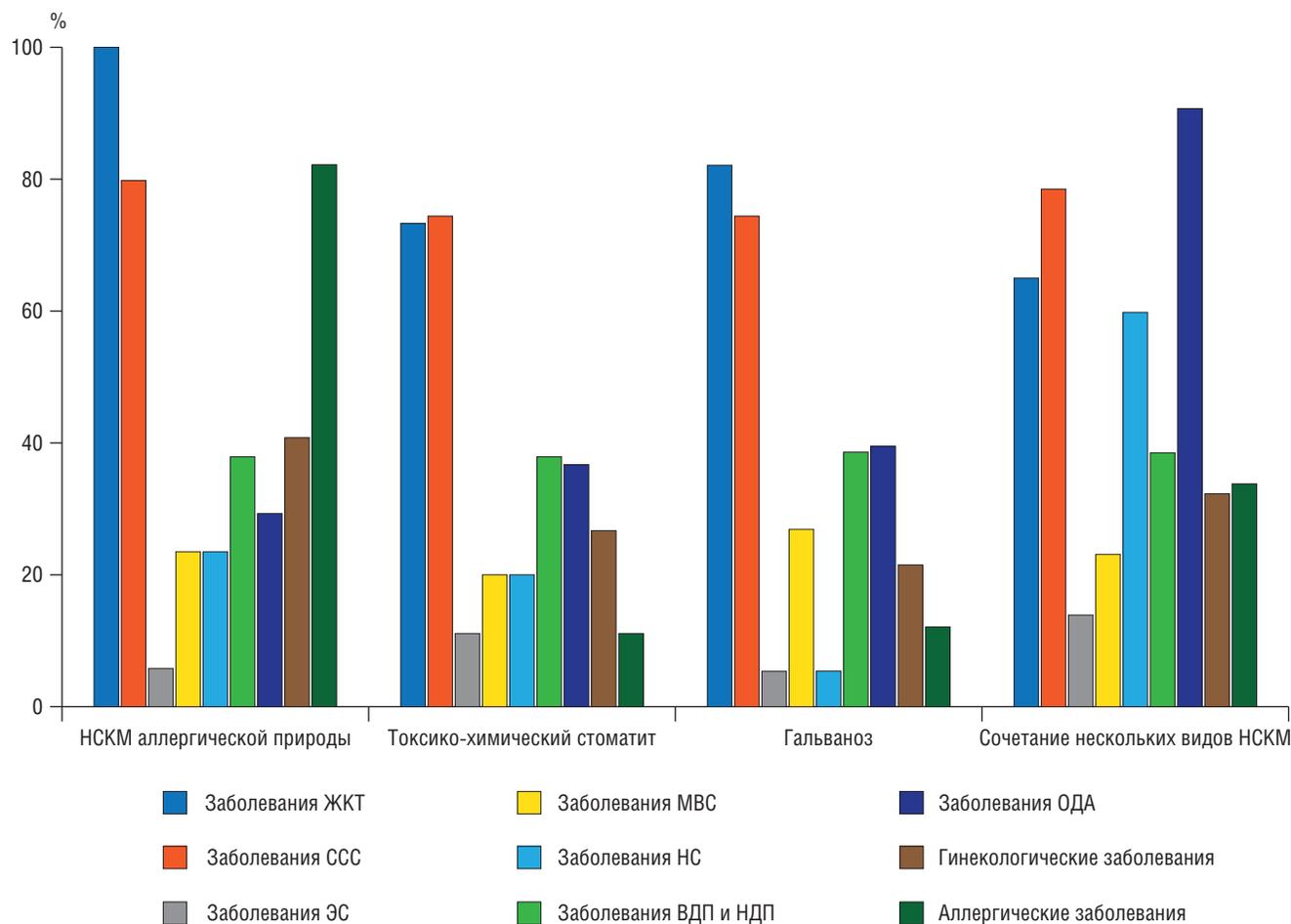


Рис. 1. Сопутствующие заболевания у пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов. ССС — сердечно-сосудистая система; ОДА — опорно-двигательный аппарат; НС — нервная система; МВС — мочевыделительная система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ВДП и НДП — верхние и нижние дыхательные пути; ЭС — эндокринная система

состояния, между результатом оказания помощи и субъективной реакцией на помощь. Данный факт в значительной мере осложняет оказание стоматологической помощи этой группе больных.

Следует отметить, что все пациенты с НСКМ предъявляли много жалоб, проявляли излишнее внимание к своему здоровью, тщательно анализировали любые свои ощущения и своеобразно их трактовали, пытались понять причину своего заболевания, читали медицинскую литературу, консультировались у многих врачей различных специальностей и не доверяли консультативным заключениям. В 92,31% случаев у пациентов с НСКМ отмечена астеническая симптоматика, которая проявлялась жалобами пациентов на слабость, утомляемость, снижение памяти и внимания, ранимость, тревожность, плохой сон. В 7,69% случаев к астеническому фону присоединялась психопатологическая симптоматика. У 12 пациентов выявлено стойкое снижение настроения, сопровождающееся уменьшением интенсивности эмоциональной актив-

ности (гипотимия). На фоне астенических нарушений в 23,1% случаев у пациентов возникали ипохондрические мысли о наличии тяжелого, возможно онкологического заболевания языка (канцерофобия).

При обследовании пациентов по шкале личностной тревожности Спилбергера-Ханина у 57,6% пациентов с НСКМ обнаружен высокий уровень личностной тревожности, что свидетельствует о низком уровне адаптивности обследуемых.

Опросник депрессии А. Бека позволяет оценить тяжесть депрессивного состояния, определенный уровень которого является клинически значимым признаком депрессии. В 19,2% случаев у пациентов с НСКМ определен клинически значимый уровень депрессии (рис. 2).

В 23,1% случаев у пациентов с НСКМ выявлен высокий уровень алекситимии (более 74 баллов по Торонтской алекситимической шкале — TAS), что обуславливает их предрасположенность к психосоматическим расстройствам.

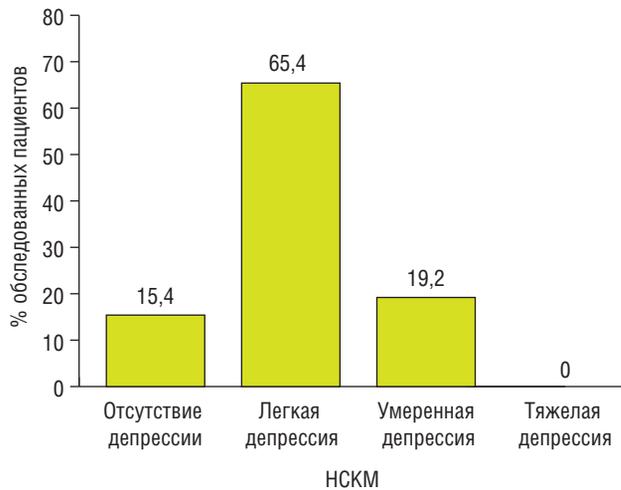


Рис. 2. Шкала самооценки депрессии А.Р. Бека

Анализ результатов опроса пациентов с НСКМ по личностному опроснику Мини-мульти указывает на повышение значений показателей по шкалам: истерии ($62,4 \pm 1,3$ Т-балла), ипохондрии ($60,2 \pm 1,6$ Т-балла) и депрессии ($59,2 \pm 2,1$ Т-балла). Однако показатели пациентов с НСКМ по данным шкалам не достигают высоких пороговых значений.

Методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Е. Холмса и Р. Рея показала низкую устойчивость к стрессу у 23,1% пациентов с НСКМ, что означает реальную опасность развития заболевания (рис. 3).

Таким образом, в ситуации, когда комплекс диагностических мероприятий не выявляет объективных причин для развития жжения СОР у пациентов с НСКМ, данные проявления непереносимости можно рассматривать как хроническое соматоформное болевое расстройство. Хроническое соматоформное болевое расстройство представляет собой монотипное патологическое болевое ощущение в виде стойкого жжения СОР, неизменного по локализации, интенсивности и не сопровождающегося выраженной неврологической и психовегетативной симптоматикой.

При оказании специализированной стоматологической помощи необходимо учитывать психический статус пациентов и, в случае сочетания НСКМ и синдрома жжения полости рта (СЖПР), целесообразно проводить медико-психологическую, психоневрологическую диагностику и терапию.

Лечение стоматологических заболеваний, в том числе заболеваний СОР, является неотъемлемой составляющей реабилитации пациентов с НСКМ. Сопутствующая патология органов и тканей полости рта выявлена у 39,49% больных с НСКМ (рис. 4). В боль-

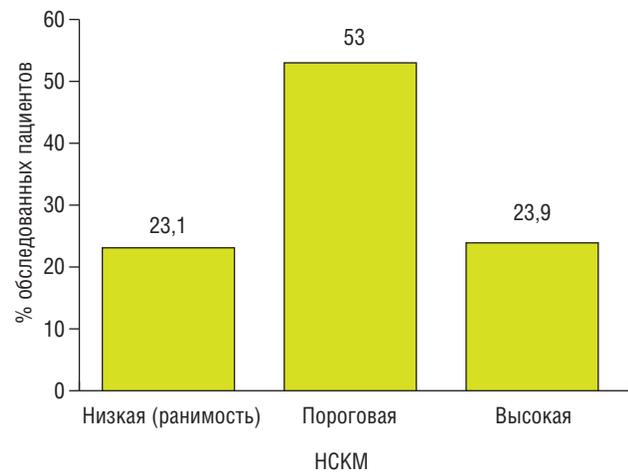


Рис. 3. Степень сопротивляемости стрессу пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов

шинстве случаев (18,84%) у пациентов с НСКМ сопутствующим заболеванием является СЖПР. В среднем на одного пациента с НСКМ приходится $1,09 \pm 0,02$ заболеваний тканей и органов полости рта, что, безусловно, негативно сказывается на адаптации к протезным конструкциям и может служить причиной появления жалоб у пациентов с непереносимостью.

Этиотропное лечение заключается в устранении протезной конструкции из полости рта и, соответственно, исключении влияния СКМ на ткани, органы полости рта и организм в целом. Для эффективного лечения НСКМ необходимо компенсировать все звенья и этапы развития заболевания. Четкое следование клиническим рекомендациям при изготовлении протезных конструкций является фактором, исключающим негативное влияние протезной конструкции на ткани и органы полости рта.

Предложенные нами алгоритмы лечения пациентов с НСКМ представлены на рис. 5.

После постановки диагноза НСКМ всем пациентам были удалены съемные и/или несъемные протезные конструкции из полости рта. В 51,8% случаев удаление протезной конструкции приводило к исчезновению субъективных и объективных проявлений НСКМ. В 48,2% случаев сохранялись субъективные проявления в виде жжения СОР, что может свидетельствовать о развитии у пациентов СЖПР. При наличии фоновой стоматологической и нестоматологической патологии, коморбидных состояниях, аллергии пациентам было рекомендовано обследование и лечение у специалистов соответствующего профиля. Последним этапом лечения пациентов с НСКМ являлось повторное протезирование с соблюдением клинических рекомендаций и учетом индивидуальной чувствительности организма к СКМ.

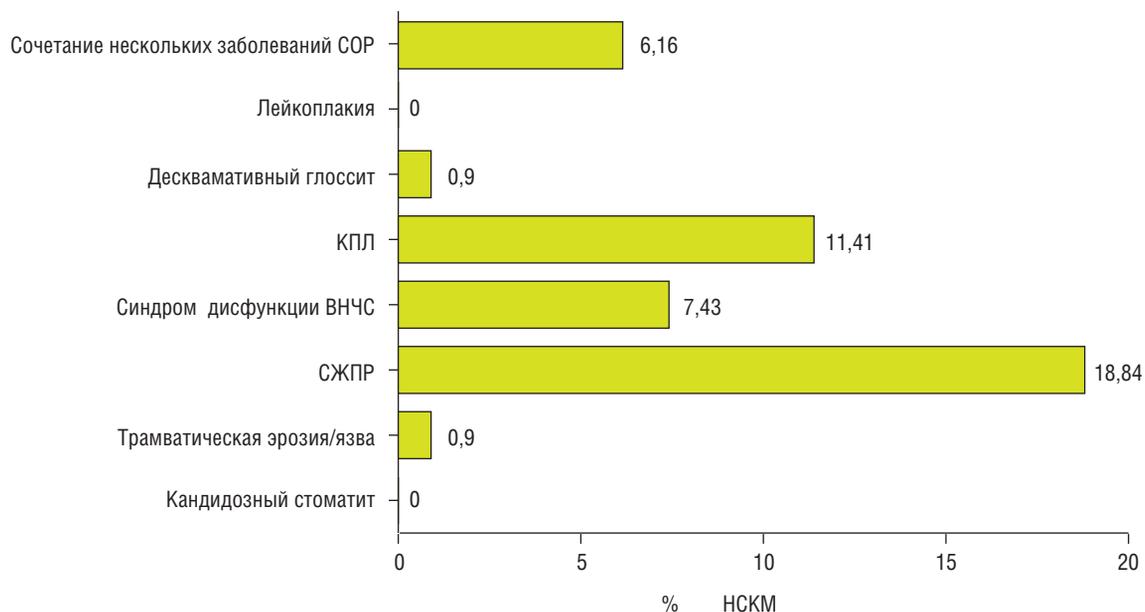


Рис. 4. Сопутствующая патология органов и тканей полости рта у пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов. СОР — слизистая оболочка рта; КПЛ — красный плоский лишай; СЖПР — синдром жжения полости рта; ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав

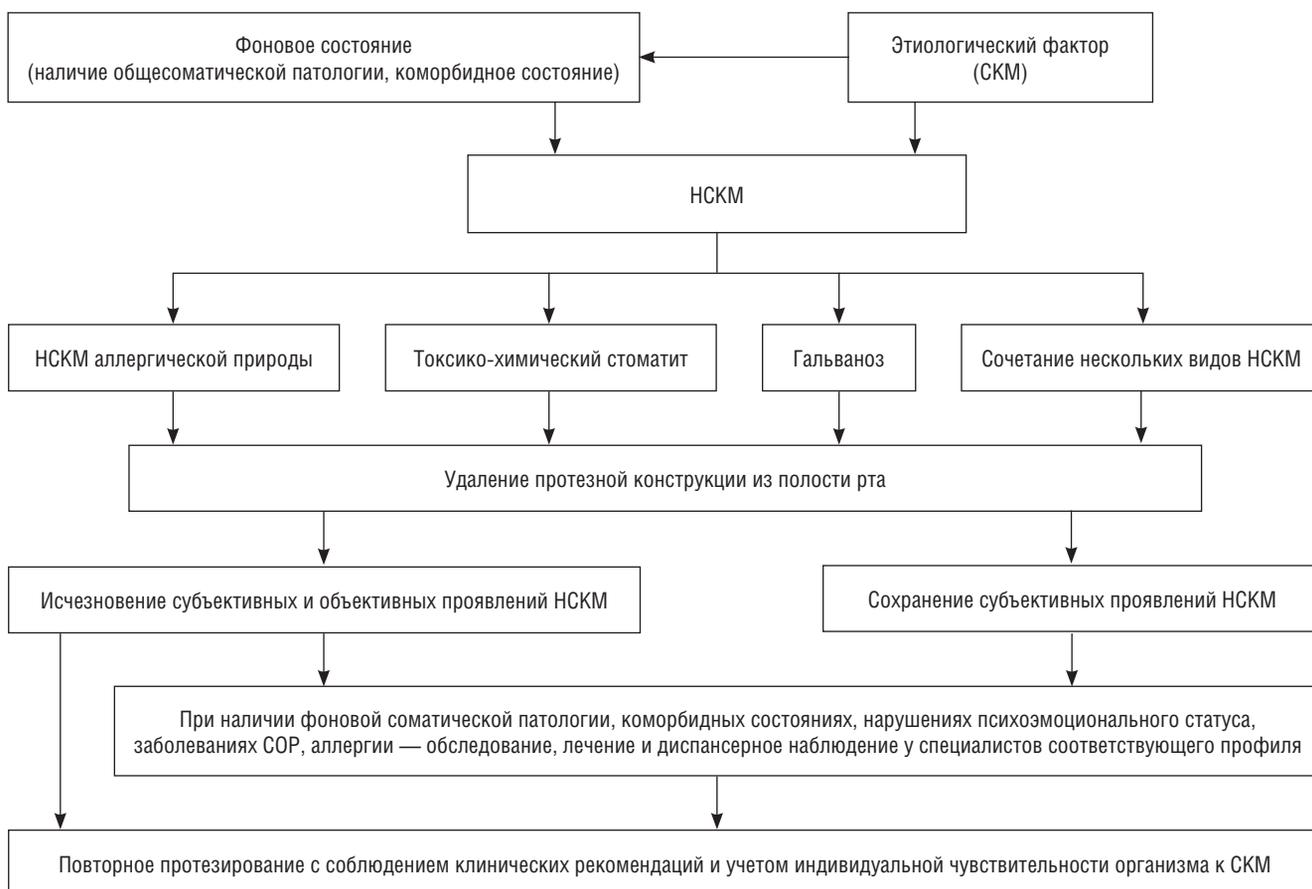


Рис 5. Алгоритмы лечения пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов. НСКМ — непереносимость стоматологических конструкционных материалов; СОР — слизистая оболочка рта; СКМ — стоматологический конструкционный материал



а



б

Рис. 6. Больная С. Мостовидные протезы в области нижней (а) и верхней (б) челюсти

После нанесения покрытия Ta_2O_5 все пациенты отмечали исчезновение симптомов НСКМ, что подтверждалось результатами клинического обследования в момент наложения протезов, а также в сроки 1, 6 и 12 мес, 3 года после начала ношения съемных и/или несъемных протезов. На контрольном осмотре через 3 года после начала ношения протезов отмечалась утрата покрытия на окклюзионных поверхностях, на остальных участках протезов нарушений изолирующего слоя не отмечено.

Клиническое наблюдение

Больная С., 63 лет обратилась с жалобами на жжение СОР (нёба, щек и языка), привкус металла в полости рта, ощущение кислоты, повышенное слюноотделение. Жалобы появились спустя четыре месяца после изготовления и фиксации в полости рта несъемных протезов из нержавеющей стали. В течение четырех месяцев с момента фиксации в полости рта несъемных протезов никаких неприятных ощущений больная не отмечала. Данные несъемные ортопедические конструкции были изготовлены 1 год назад. При сборе анамнестических данных у пациентки установлены следующие сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хронический гастродуоденит. Результаты основных и дополнительных методов исследования позволили диагностировать у больной гальваноз. Пациентке рекомендовано обследование и лечение у кардиолога и гастроэнтеролога.

Объективный осмотр полости рта не выявил видимых патологических изменений СОР. В области верхней и нижней челюсти у пациентки обнаружены протезы из нержавеющей стали (рис. 6).

Экспресс-анализ показал наличие микротоков в полости рта между элементами мостовидных протезов и между отдельными протезами. Максимальные значения микротоков достигают 13 мкА, импеданса системы —

22,5 усл. ед. Мостовидные протезы были осторожно удалены из полости рта без нарушения их целостности, после чего у пациентки исчезли субъективные и объективные проявления гальваноза. Внутриротовые эпимукозные аллергологические тесты отрицательные. После очистки протезов на них нанесено покрытие Ta_2O_5 (рис. 7).

Спустя 2 нед мостовидные протезы были зафиксированы на временный цемент. Использование протезов в течение месяца не привело к появлению у больной никаких неприятных ощущений. Инструментальное исследование наличие микротоков не выявило. Максимальные значения микротоков — до 2,2 мкА, импеданса системы — 203,4 усл. ед. Спустя месяц мостовидные протезы зафиксированы на постоянный цемент.

Последующее наблюдение в течение 3 лет после фиксации протеза на постоянный цемент не выявило видимых патологических изменений в полости рта, субъективные и объективные проявления гальваноза у пациентки отсутствовали (рис. 8).

Таким образом, применение в клинической практике разработанной технологии нанесения изолирующего покрытия Ta_2O_5 на акриловые и металлические протезные



Рис. 7. Мостовидный протез после нанесения Ta_2O_5



Рис. 8. Исследование мостовидных протезов, покрытых Ta_2O_5 , через 6 мес после фиксации в полости рта

конструкции является эффективным методом лечения НСКМ с положительными ближайшими и отдаленными результатами, заключающимися в исчезновении симптомов непереносимости. Следовательно, покрытие Ta_2O_5 обладает необходимыми качествами, позволяющими использовать его для профилактики и лечения НСКМ в стоматологии.

Выводы

Успех реабилитационных мероприятий у больных с НСКМ определяется не только выбором СКМ, качеством изготовления протезной конструкции, но и физиологическими условиями функционирования ортопедической конструкции.

Течение основного заболевания у обследованных пациентов осложняется сопутствующей стоматологической и нестоматологической соматической патологией в связи с наблюдаемой полиморбидностью.

Среднее количество сопутствующих заболеваний на одного человека во всех возрастных группах у больных с аллергией на СКМ и сочетанием нескольких видов НСКМ достоверно выше по сравнению с показателями пациентов с гальванозом и токсико-химическим стоматитом. У больных с аллергией на СКМ и с сочетанием нескольких видов НСКМ отмечена самая высокая частота встречаемости аллергических и гинекологических заболеваний.

Выявление особенностей и коррекция психоэмоционального статуса пациентов с НСКМ, основной жалобой которых является жжение СОР, позволяют прогнозировать возможные изменения характерологического и эмоционального состояния личности пациента.

Основополагающими принципами лечения НСКМ являются: комплексность, последовательность, индивидуальность, систематичность, преемственность. Принцип комплексности реализуется путем взаимодействия специалистов разного профиля, в том числе врача-стоматолога, врача-аллерголога, иммунолога, гастроэнтеролога и др. Общее и местное лечение НСКМ должно быть этиотропным, патогенетическим, симптоматическим и реабилитационным.

Предложенные алгоритмы лечения позволят повысить эффективность лечения пациентов с НСКМ. При нанесении покрытия Ta_2O_5 на несъемные металлические и съемные акриловые протезы у пациентов с непереносимостью акрилатов аллергической природы и гальванозом получены положительные ближайшие и отдаленные клинические результаты. Больные отмечали исчезновение жжения и других негативных реакций со стороны СОР. Применение Ta_2O_5 в качестве изолирующего покрытия для металлических и акриловых зубных протезов является эффективным методом профилактики и лечения НСКМ.

Список литературы

1. Kettelarij J.A., Liden C., Axen E., Julander A. Cobalt, nickel and chromium release from dental tools and alloys. *Contact Dermatitis* 2014; 70 (1): 3–10. doi: 10.1111/cod.12111.
2. Михайлова Е.С., Цимбалистов А.В., Ермолаева Л.А., Ю.Г. Клинико-морфологические аспекты непереносимости акриловых пластмасс. *Институт стоматологии* 2019; 2 (83): 64–65. [Mikhaylova E.S., Tsimbalistov A.V., Ermolaeva L.A., Golinskiy Y.G. Clinical and morphological aspects of intolerance to acrylic plastics. *Institut stomatologii* 2019; 2 (83): 64–65 (In Russ.).]
3. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Очаг патологического (токсического) действия металлов в организме человека и роль гальванических токов в его возникновении. *Физиология человека* 2011; 37 (4): 90–97. [Lebedev K.A., Ponjakina I.D. The focus of pathological (toxic) action of metals in the human body and the role of galvanic currents in its occurrence. *Fiziologija cheloveka* 2011; 37 (4): 90–97. (In Russ.).]
4. Правдивцев В.А., Шашмурина В.Р., Кириллов С.К., Савашинская Н.С., Иванов А.В., Морозова Г.А. Патологические процессы, инициированные металлокерамическими зубными протезами. *Российский стоматологический журнал* 2013; 3: 30–34. [Pravdivtsev V.A., Shashmurina V.R., Kirillov S.K., Savashinskaja N.S., Ivanov A.V., Morozova G.A. Pathological processes initiated metal-ceramic crowns. *Rossiiskii stomatologicheskij zhurnal* 2013; 3: 30–34 (In Russ.).]
5. Банченко Г.В., Флейшер Г.М., Суворов К.А. Электромагнитная аллергия — гальваноз. *Медицинский алфавит* 2012; 2 (7): 42–51. [Banchenko G.V., Fleisher G.M., Suvorov K.A. Electromagnetic allergy-galvanosis. *Medicinskii alfavit* 2012; 2 (7): 42–51 (In Russ.).]
6. Рединов И.С., Кожевников С.В. Критерии непереносимости металлических конструкций в полости рта. *Институт стоматологии* 2010; 4 (49): 40–41. [Redinov I.S., Kozhevnikov S.V. The criteria for intolerance of metal constructions in oral cavity. *Institut stomatologii* 2010; 4 (49): 40–41 (In Russ.).]

7. Лебедев К.А., Митронин А.В., Понякина И.Д. Полиаллергия к стоматологическим материалам: механизмы возникновения и профилактика. Кафедра 2015; 44: 46–54 [Lebedev K.A., Mitronin A.V., Ponjakina I.D. Polyallergy to stomatologic materials: mechanisms of occurrence and preventive maintenance. Kafedra 2015; 44: 46–54 (In Russ.)].
8. Ramos L., Cabral R., Gonçalo M. Allergic contact dermatitis caused by acrylates and methacrylates—a 7-year study. Contact Dermatitis 2014; 71 (2): 102–107. doi: 10.1111/cod.12266.
9. Mittermülle P., Hille K.A., Schmal G., Buchalla W. Five hundred patients reporting on adverse effects from dental materials: Frequencies, complaints, symptoms, allergies dental materials. Dental materials 2018. 34 (12): 1756–1768. doi: 10.1016/j.dental.2018.09.012.
10. Рединов И.С., Кожевников С.В. Интерпретация стоматологической и соматической характеристик пациентов с непереносимостью металлических включений в полости рта. Институт стоматологии 2012; 4 (57): 70–71. [Redinov I.S., Kozhevnikov S.V. Dental and somatic characteristics of patients intolerant of metal structures in the mouth. Institut stomatologii 2012; 4 (57): 70–71 (In Russ.)].
11. Величко Л.С., Ящиковский Н.В. Гиперестезии полости рта электрогальванического происхождения. Профилактика и лечение. Современная стоматология 2017; 2 (67): 40–43. [Velichko L.S., Jashhikovskij N.V. Hyperesthesia of the oral cavity of electrogalvanic origin. Prevention and treatment. Sovremennaja stomatologija 2017; 2 (67): 40–43 (In Russ.)].
12. Трезубов В.В., Долгодворов А.Ф., Сапронова О.Н., Медведев А.Ю., Паршин Ю.В., Паршин В.В., Привалов А.В. Особенности ортопедического лечения больных с непереносимостью протетических материалов. Институт стоматологии 2011; 3 (52): 60–61. [Trezubov V.V., Dolgodvorov A.F., Sapronova O.N., Medvedev A.Ju., Parshin Ju.V., Parshin V.V., Privalov A.V. Features of prosthetic treatment of patients with intolerance prosthetic materials. Institut stomatologii 2011; 3 (52): 60–61 (In Russ.)].
13. Мирсаев Т.Д., Медведева Ю.В., Иваненко М.В., Хонина Т.Г., Жолудев С.Е. Исследование дезактивирующей способности различных адгезионных гелевых основ по отношению к метилметакрилату. Проблемы стоматологии 2017; 13 (1): 35–40. [Mirsaev T.D., Medvedeva Ju.V., Ivanenko M.V., Honina T.G., Zholudev S.E. An investigation of the deactivating ability exhibited by various adhesive gel bases towards methyl methacrylate. Problemy stomatologii 2017; 13 (1): 35–40 (In Russ.)].
14. Чижов Ю.В., Маскадынов Л.Е., Алямовский В.В., Чаптыков С.Ю., Багинский А.Л. Методика удаления свободных мономеров из базисных акриловых пластмасс (экспериментальное исследование). Dental Forum 2016; 1 (60): 12–15. [Chizhov Ju.V., Maskadynov L.E., Aljamovskij V.V., Chaptikov S.Ju., Baginskij A.L. he method of removing free monomers from basic acrylic resins (experimental study). Dental Forum 2016; 1 (60): 12–15 (In Russ.)].
15. Тебенова Г.М., Астахова И.А., Сафаров Т.С., Баянбаев М.А. Использование полимерного покрытия для изоляции металлических зубных протезов в полости рта в диагностике непереносимости к металлическим конструкциям. Здравоохранение Кыргызстана 2014; 1: 100–103. [Тебенова Г.М., Астахова И.А., Сафаров Т.С., Баянбаев М.А. THE Possibility of the use of a polymer coating for further insulation of metal dentures in the mouth cavity in diagnosing intolerance to metal constructions. Zdravoohranenie Kyrgyzstana 2014; 1: 100–103 (In Russ.)].
16. Утюз А.С., Юмашев А.В., Михайлова М.В. Лечение пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом ортопедическими конструкциями на основе титановых сплавов по технологии CAD / CAM. Новая наука: Стратегии и векторы развития 2016; 2-2 (64): 44–48. [Utjuzh A.S., Jumashiev A.V., Mikhailova M.V. Treatment of patients with an allergological history with prosthetic constructions based on titanium alloys using CAD / CAM technology. Novaja nauka: Strategii i vektory razvitiya 2016; 2-2 (64): 44–48 (In Russ.)].
17. Михайлова Е.С. Использование покрытий оксида тантала для лечения непереносимости стоматологических конструкционных материалов. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2013; 1 (5): 18–23. [Mikhailova E.S. Use the cover of tantalum oxide in the treatment intolerance of the stomatological construction materials. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova 2013; 1 (5): 18–23 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 02.12.2019 г.

Сведения об авторе:

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

Табакокурение и грипп (обзор)

О.Н. Титова¹, В.Д. Куликов¹, О.А. Суховская^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Tobacco smoking and influenza (review)

O. Titova¹, V. Kulikov¹, O. Sukhovskaya^{1,2}

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

² St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

В обзоре обобщены данные о рисках заражения гриппом и тяжелого течения у курильщиков табака по сравнению с некурящими. Заболеваемость гриппом в РФ в 2018 г. составила 26,33 на 100 тыс. населения и была на 24,5% ниже таковой в 2017 г. (34,86 на 100 тыс.) благодаря тому, что в последние годы был существенно увеличен охват населения профилактическими прививками против гриппа. Данные метаанализов свидетельствуют, что у нынешних курильщиков вероятность заболевания гриппом выше, чем у некурящих. Отмечается, что курение может повысить риск госпитализации у курильщиков (OR 1,32–2,18 в различных метаанализах) и бывших курильщиков после заражения вирусом гриппа. Установлено, что табакокурение увеличивает риск смерти от гриппа среди пожилых людей. В то же время есть и исследование факторов риска тяжелых исходов у пациентов, госпитализированных с пандемическим гриппом H1N1 2009 года, в котором курение не было фактором риска тяжелых исходов. В эпидемический период по гриппу курильщики и бывшие курильщики должны получить прививку от гриппа и быть проинформированы о риске госпитализации, им также настоятельно рекомендуется отказ от курения.

Ключевые слова: курение, грипп, факторы риска, госпитализация

Summary

The review analyzed data on the risks of influenza infection and severe course in tobacco smokers compared with non-smokers. The incidence of influenza in the Russian Federation in 2018 amounted to 26.33 per 100 000 people, and was 24% lower than the incidence in 2017 (34.86 per 100 000) due to the fact that in recent years the coverage of the population with preventive vaccinations has been significantly increased against the flu. Meta-analyzes shows that current smokers are more likely to get the flu than non-smokers. It is noted that smoking may increase the risk of hospitalization in smokers (OR 1.32–2.18 in various meta-analyzes) and former smokers after infection with the influenza virus. Tobacco has been found to increase the risk of death from influenza among older people. At the same time, there is a study of risk factors for severe outcomes in patients hospitalized with the 2009 H1N1 pandemic flu, in which smoking was not a risk factor for severe outcomes. During the influenza epidemic, smokers and former smokers should be given the flu shot and be informed of the risk of hospitalization, and they are also strongly advised to stop smoking.

Keywords: smoking, flu, risk factors, hospitalization

Грипп — это острая высококонтагиозная вирусная инфекция дыхательных путей, связанная со значительной заболеваемостью и смертностью. По оценкам

ВОЗ, во всем мире ежегодные эпидемии гриппа приводят к 3–5 миллионам случаев тяжелых заболеваний и до 650 тыс. случаев смерти [1]. Болезнь варьирует

от легкой до тяжелой формы, требующей госпитализации [2, 3]. Основным способом профилактики во многих странах является ежегодная вакцинация против гриппа, ориентированная на тех людей, которым грозит риск осложнений или тяжелых заболеваний, в первую очередь внебольничной пневмонии [4–6].

Заболеваемость гриппом в РФ в 2018 г. составила 26,33 на 100 тыс. населения и была на 24,5% ниже таковой в 2017 г. (34,86 на 100 тыс.) благодаря тому, что в последние годы был существенно увеличен охват населения профилактическими прививками против гриппа. Так, в преддверии эпидемического сезона 2018–2019 гг. против гриппа было привито около 70,9 млн человек, что составило 49% численности населения страны [7].

В 2016 г. курили 30% взрослого населения в России, то есть свыше 30 млн человек: 49,5% среди мужчин и 14,4% среди женщин (ГАСТ, 2016) [8]. У курильщиков значительно повышен риск развития хронических респираторных заболеваний и острых респираторных инфекций [2, 6, 9]. Сигаретный дым вызывает структурные изменения в дыхательных путях, нарушает иммунную защиту дыхательных путей. Эти изменения включают перибронхиолярное воспаление и фиброз, повышенную проницаемость слизистой оболочки, нарушение мукоцилиарного клиренса, изменения в адгезии патогенных микроорганизмов и вирусов, нарушение функций эпителия органов дыхания. Табакокурение (ТК) также связано с различными негативными изменениями в иммунной системе, которые могут предрасполагать к развитию поражений органов дыхания, в частности сигаретный дым индуцирует экспрессию IL-17A в легких и ингибирует γ -Т-опосредованные защитные противовирусные иммунные ответы [10–12], способствуя заражению вирусом гриппа и развитию наиболее частых инфекционных осложнений, в частности, пневмонии.

Связь ТК с гриппозной инфекцией не очень хорошо изучена. Однако опубликованный в 2019 г. метаанализ [2] показал, что курящие имели на 34% выше риск развития гриппа по сравнению с некурящими: RR 1,34; 95% ДИ 1,13–1,59. Отмечено, что эта связь была выражена намного сильнее во всех исследованиях, в которых заболевание гриппом было подтверждено лабораторно, а не только на основании клинического обследования: RR 5,69; 95% ДИ 2,79–11,60.

Экспериментальные данные, полученные на животных моделях и на клеточной культуре человека, позволяют предположить, что компоненты табачного дыма могут ингибировать противовирусный иммунитет, что приводит к снижению уровня гамма-интерферона и лимфоцитов CD4, таким образом, облегчая инфицирование вирусами гриппа и способствуя утяжелению заболевания [13]. Исследование, сравнивающее местные реакции слизистой оболочки носа на живой аттенуированный вирус у здоровых взрослых,

показало подавленный ответ IL-6 и повышение вирусной РНК в клетках назального лаважа у курильщиков по сравнению с некурящими [14].

Опубликованные эпидемиологические данные о тяжести гриппа у курящих противоречивы. К.А. Ward и соавт. показали, что взрослые, которые курят в настоящее время или были в прошлом курильщиками, имели в два раза больший риск госпитализации по поводу гриппа А H1N1 2009 г. по сравнению с некурящими (у курящих OR 2,0 (95% ДИ 1,3–3,2) [15]. В Испании было проведено многоцентровое исследование случай-контроль пациентов старше 18 лет (947 случаев), госпитализированных по поводу гриппа, подтвержденного методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Среди больных, нуждающихся в госпитализации, было больше курящих (30,9% против 17,1%) и бывших курильщиков (29,3% против 25,3%). Курение повышало риск госпитализации в 2 раза (OR 2,18; ДИ 95% 1,23–3,87). Авторы делают вывод о необходимости как отказа от ТК, так и о вакцинации курящих [16]. В метаанализе 2016 г. риск госпитализаций у курящих был выше в 1,32 раза (95% ДИ 1,04–1,68), при этом эффективность вакцины против гриппа в профилактике госпитализации составила 21% (95% ДИ от 2 до 39) у нынешних/бывших курильщиков и 39% у некурящих (95% ДИ 22–52). Вывод: вероятно, сокращение числа курильщиков поможет уменьшить число госпитализаций из-за гриппа, а поскольку эпидемии гриппа происходят каждый год и затрагивают большое количество людей, такое сокращение может привести к снижению числа госпитализаций и значительной экономии средств [3]. С.М. Wong и соавт. в 2013 г. установили, что ТК увеличивает риск смерти от гриппа среди пожилых людей [3]. Во время пандемии гриппа H1N1 в 2009 г. курение было связано с более чем двукратным повышением риска госпитализации беременных и женщин в послеродовом периоде (OR 2,77; 95% ДИ 1,19–6,45) [17].

В 2009 г. было проведено исследование факторов риска тяжелых исходов у пациентов, госпитализированных с пандемическим гриппом H1N1, в котором ТК не было фактором риска тяжелых исходов, и противоречивые данные были получены даже в течение года пандемии [18].

Наличие сопутствующих заболеваний, ассоциированных с ТК, таких как хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность, затрудняет оценку роли табакокурения в повышении тяжести заболевания гриппом.

Для пожилых людей в возрасте старше 65 лет риск госпитализации по поводу гриппа был на 30% выше у пациентов с историей ТК (курильщики и бывшие курильщики) [3]. Вакцина против гриппа была эффективной в предотвращении госпитализации, но у курильщиков и бывших курильщиков ее эффективность

была ниже, чем у некурящих (21% у курящих и 39% у некурящих) [3].

Выводы

Табакокурение может повысить риск госпитализации у курильщиков и бывших курильщиков после

заражения вирусом гриппа. Курильщики и бывшие курильщики должны быть проинформированы о риске госпитализации и должны получить прививку от гриппа и настоятельную рекомендацию отказаться от табакокурения, поскольку потребление табака снижает эффективность вакцины против гриппа.

Список литературы

1. WHO/Influenza (Seasonal) [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
2. Lawrence H., Hunter A., Murray R. et al. Cigarette smoking and the occurrence of Influenza — Systematic Review. *J. Infect.* 2019; 50:163–4453(19)30254–3. doi: 10.1016/j.jinf.2019.08.014.
3. Godoy P., Castilla J., Soldevila N. et al. Smoking may increase the risk of influenza hospitalization and reduce influenza vaccine effectiveness in the elderly. *Eur. Journal of Public Health* 2018; 28 (1): 150–155. doi.org/10.1093/eurpub/ckx130.
4. Vaccines against influenza. WHO position paper 2012; 87 (47): 461–476.
5. Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д. Табакокурение и внебольничная пневмония. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение* 2019; (9-1): 34–37. [Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D. Tobacco smoking and hospital pneumonia. *Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie* 2019; (9-1): 34–37 (In Russ.)].
6. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Гембицкая Т.Е., Петрова М.А., Козырев А.Г., Куликов В.Д., Черменский А.Г., Шкляревич Н.А. Внебольничная пневмония в Санкт-Петербурге: основные итоги и тенденции в 2009–2016 гг. *Здравоохранение Российской Федерации* 2018; 62 (5): 228–233. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Gembitskaya T.E., Petrova M.A., Kozyrev A.G., Kulikov V.D., Chernemsky A.G., Shklyarevich N.A. Community-acquired pneumonia in St. Petersburg: the main results and trends in 2009–2016 *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii* 2018; 62 (5): 228–233 (In Russ.)].
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2019: 254 [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. М.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka 2019: 254 (In Russ.)].
8. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Краткий обзор, 2016 http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/349997/Global_express_int_VOZ-2509.pdf [Global Adult Tobacco Survey: Overview 2016 (In Russ.)].
9. Almirall J., Serra-Prat M., Bolibar I., Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies Respiration; international review of thoracic diseases 2017; 94 (3): 299–311, doi: 10.1159/000479089.
10. Feng Y., Kong Y., Barnes P.F. et al. Exposure to cigarette smoke inhibits the pulmonary T-cell response to influenza virus and Mycobacterium tuberculosis. *Infect. Immun.* 2011; 79 (1): 229–237. doi: 10.1128/IAI.00709-10.
11. Hong M.J., Gu B.H., Madison M.C. et al. Protective role of $\gamma\delta$ T cells in cigarette smoke and influenza infection. *Mucosal Immunol.* 2018; 11 (3): 894–908. doi: 10.1038/mi.2017.
12. Wang X., Wu W., Zhang W. et al. RIG-I overexpression decreases mortality of cigarette smoke exposed mice during influenza A virus infection. *Respir. Res.* 2017. Sep 2; 18 (1): 166. doi: 10.1186/s12931-017-0649-z.
13. Epstein M.A., Reynaldo S., El-Amin A.N. Is Smoking a Risk Factor for Influenza Hospitalization and Death?, *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201 (5): 794–795, doi: 10.1086/650469.
14. Noah T.L., Zhou H., Monaco J. et al. Tobacco smoke exposure and altered nasal responses to live attenuated influenza virus. *Environ Health Perspect* 2011; 119 (1): 78–83. doi: 10.1289/ehp.1002258.
15. Ward K.A., Spokes P.J., McAnulty J.M. Case-control study of risk factors for hospitalization caused by pandemic (H1N1) 2009. *Emerging infectious diseases* 2011; 17 (8): 1409–1416, doi: 10.3201/eid1708.100842.
16. Wong C.M., Yang L., Chan K.P. et al. Cigarette smoking as a risk factor for influenza-associated mortality: evidence from an elderly cohort. *Influenza and other respiratory viruses* 2013; 7 (4): 531–539, doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00411.x.
17. Varner M.W., Rice M.M., Anderson B. et al. Influenza-like illness in hospitalized pregnant and postpartum women during the 2009–2010 H1N1 pandemic. *Obstetrics and gynecology* 2011; 118 (3): 593–600, doi: 10.1097/AOG.0b013e318229e484.
18. Nguyen-Van-Tam J.S., Openshaw P.J., Hashim A. et al. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009). *Thorax* 2010; 65 (7): 645–651, doi: 10.1136/thx.2010.135210.

Поступила в редакцию 10.12.2019 г.

Сведения об авторах:

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: pulmorg@mail.ru; ORCID 0000-0002-1551-9038;

Куликов Валерий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела экологической и социальной пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: vdkulikov@mail.ru; ORCID 0000-0002-1551-9038;

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.