



# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

## № 3, 2017

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

---

### Редакционная коллегия:

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

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

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

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

В.В. Данцев, д. м. н. (Санкт-Петербург); И.Ф. Довгалюк, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); З.М. Загдын, к. м. н. (Санкт-Петербург);

Э.К. Зильбер, д. м. н. (Калининград); Е.А. Лядов (Новоалтайск); О.В. Мироненко, д. м. н. (Санкт-Петербург);

П.Е. Мусиенко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); А.Ю. Мушкин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); О.Б. Нечаева, д. м. н., проф. (Москва);

В.В. Романов, д. м. н. (Москва); Д.Ю. Рузанов, к. м. н., доц. (Гомель, Беларусь); Е.Г. Соколович, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);

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

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

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

### Редакционный совет:

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

А.М. Дыгай, д. м. н., проф., акад. РАН (Томск); Ричард Залескис (Латвия); А.М. Караськов, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск);

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

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

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

Т. Ульрихс, д. м. н., проф. (Германия); Ж.-П. Зеллвегер, проф. (Швейцария)

---

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011

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

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

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

Редактор Т.В. Руксина

Корректор Н.П. Першакова

Дизайн и верстка Н.Г. Комова

Менеджер по рекламе А.Е. Пиневиц

Подписано в печать 05.09.2017. Формат 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 12. Тираж 3000 экз. № заказа 1709370

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



# MEDICAL ALLIANCE

## N 3, 2017

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

---

### Editorial Board:

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

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

V.G. Biron, PhD, MD (Science editor) (Moscow); G.S. Balasanajnc, PhD, professor (St. Petersburg); D.V. Vakhrusheva, PhD (Ekaterinburg); A.A. Vigel, PhD, MD, professor (Kazan); T.I. Vinogradova, PhD, MD, professor (St. Petersburg); L.M. Grinberg, PhD, professor (Ekaterinburg); V.V. Dantsev, PhD (St. Petersburg); I.F. Dovgaluk, PhD, MD, professor (St. Petersburg); Z.M. Zagdyn, PhD MD (St. Petersburg); E.K. Zilber, PhD, MD (St. Petersburg); E.A. Lyadov (Novoaltaysk); O.V. Mironenko, PhD, MD (St. Petersburg); P.E. Musienko, PhD, professor (St. Petersburg); A.Yu. Mushkin, PhD, MD, professor (St. Petersburg); O.B. Nechaeva, PhD, professor (Moscow); V.V. Romanov, PhD, MD (Moscow); D.U. Ruzanov, PhD, MD (Gomel, Belarus); E.G. Sokolovich, PhD, MD, professor (St. Petersburg); A.A. Starshinova, PhD (St. Petersburg); V.A. Stahanov, PhD, MD (Moscow); M.S. Serdobincev, PhD, MD, professor (St. Petersburg); O.N. Titova, PhD (St. Petersburg); V.I. Trofimov, PhD, MD, professor (St. Petersburg); I.E. Tyurin, PhD, professor (Moscow); V.A. Zinserling, PhD, professor (St. Petersburg); N.V. Eismont, PhD (Moscow); A.A. Yakovlev, PhD, MD, professor (St. Petersburg)

### Editorial Council:

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

---

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011.

Founder/publisher National association of Phthisiatricians. 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  
Advertising Manager A.E. Pinevich

Signed print 05.09.2017. Format 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Offset printing. Paper coated. Pr. list 12. 3000 copies. N 1709370  
Journal published by OOO «Lesnik-Print». 192007, Saint-Petersburg, Ligovsky pr., 201/ A, 3H

# Наука должна взять на себя ответственность за улучшение здравоохранения во всем мире

**Д. Гантен**

Университетская клиника Шарите, Берлин, Германия

## Science should take responsibility for improving health worldwide

**D. Ganten**

University Clinic Charite, Berlin, Germany



© Д. Гантен, 2017 г.

### Резюме

Профессор Детлев Гантен является президентом Всемирного саммита здоровья и одним из ведущих в мире ученых в области заболеваний сердечно-сосудистой системы. В статье профессор обращает внимание на необходимость взаимодействия ученых, политиков, бизнесменов и гражданского общества, чтобы победить инфекции, от которых до сегодняшнего дня умирают люди в разных уголках мира. Решения должны быть поддержаны на региональном, государственном и, прежде всего, международном уровне. Одной из значимых организаций, которая воплощает идеи взаимодействия на международном уровне, может считаться Всемирный саммит здоровья, созданный в 2009 г. по случаю 300-летнего юбилея Шарите.

**Ключевые слова:** здравоохранение, инфекции, микроорганизмы, сотрудничество

### Summary

Professor Detlev Ganten is a president of World Health Summit and one of the leading scientists in the field of cardio-vascular diseases. In article professor is paying attention on necessity of cooperation between scientists, politicians, businessmen and civil society, in order to defeat infectious diseases that are the reason of many people deaths worldwide. One of the significant organizations that incarnate ideas of cooperation on international level is World Health Summit, founded in 2009 on the occasion of the 300<sup>th</sup> anniversary of Charite.

**Keywords:** healthcare, infectious diseases, microorganisms, cooperation

Никогда ранее нам не было известно больше о болезнях, их причинах, способах предотвращения и лечения, чем сегодня. Цифровая эпоха и глобализация дают новые возможности для сотрудничества. Несмотря на это, менее половины всего человечества пользуется прогрессом и современными до-

стижениями в этой области. Миллиарды людей проживают на планете без достаточного медицинского обслуживания, а часть не имеет доступа даже к самой элементарной медицинской инфраструктуре. Это плохо для всех тех, кто, к примеру, страдает переносимыми заболеваниями, такими как холера, малярия,

ВИЧ или туберкулез, или должны переносить последствия войны, террора и природных катаклизмов. В то же время такие непереносимые заболевания, как гипертензия, диабет и рак, приобретают масштабы эпидемии, тогда как микробы с лекарственной устойчивостью способны отбросить нас назад в «допенициллиновый» век, а вирусы Эбола и Зика без прикрас указывают нам на границы наших возможностей оказания помощи в чрезвычайных ситуациях.

## Международное сотрудничество

Как же мы можем противостоять этим огромным международным вызовам? Ключом является широкомасштабное сотрудничество, преодолевающее политические, географические и тематические границы. Большинство непереносимых заболеваний мы в состоянии заблаговременно предотвратить посредством просветительской работы, тем самым «разгружая» порядком «нагруженные» системы здравоохранения. Это задачи для сфер образования, просвещения, коммуникации, а также для политического руководства. Микробы с устойчивостью к антибиотикам можно победить лишь путем значительного снижения глобального использования антибиотиков и, одновременно с этим, усиления и концентрации научно-исследовательской работы. На эпидемии Эбола и Зика или недавнюю эпидемию холеры в Йемене требуется глобально скоординированный ответ, при даче которого важная роль отводится ВОЗ, которая не ограничивается одной политикой, но должна тесно координироваться с работой гуманитарных организаций в гражданском обществе. Успешное решение задач в перечисленных примерах во всех случаях зависит от того, могут ли задействованные стороны работать совместно на равных, доверяя и уважая друг друга. Наука, политика, бизнес и гражданское общество должны взаимодействовать сообща и хотеть учиться друг у друга на региональном, государственном и, прежде всего, международном уровне.

## Меньше медицины, больше здоровья

Сотрудничество, как обрисовано ранее, может быть только частью решения по долгосрочному улучшению здравоохранения на глобальном уровне. Параллельно с этим должна смениться парадигма в нашем мышлении и образовании. В дискуссиях, преимущественно в богатых странах, слишком большой акцент делается на медицине. Как врачи мы постоянно принимаем решения о том, как помочь пациентам и, так сказать, инвестируем, применяя дорогостоящую медицину. Это необходимо. Нужно поощрять научные

исследования всех случаев применения, что, несомненно, дорого. Однако не существует лучшей инвестиции денег, чем в здравоохранение индивидуума и общества.

Нам непременно нужно подумать и о том, как сохранить здоровье здоровых людей. Нужна профилактика посредством просвещения о взаимосвязи между питанием, средой, спортом и состоянием здоровья. И здесь необходимо взаимодействие всех: как политиков, так и ученых, учителей, спортсменов, родителей и т.д. Когда, например, в эволюционной медицине и трансляционной медицине ищут ответы на вопросы почему наши биологические системы функционируют и реагируют именно так, а не как-то иначе, и как быстрее доставить результаты исследования из лаборатории пациенту, а также здоровым персонам, то, с одной стороны, это практическое знание, а с другой — научное исследование.

## Наука должна взять на себя ответственность: Всемирный саммит здоровья

Накопленное знание и новые научные завоевания должны быть доступны врачам и населению в будущем. Всемирный саммит здоровья, созданный в 2009 г. по случаю 300-летнего юбилея Шарите, является идеальной площадкой для этой цели. На Саммите собираются ученые, политики, бизнесмены и представители гражданского общества для обсуждения тем на высочайшем уровне и совместного поиска путей решения в условиях полной свободы и независимости. Образуются, к примеру, рабочие группы, которые занимаются вопросами модернизации медицинского образования в таких различных странах, как Австралия, Бразилия, Германия, а также в странах Африки. Благодаря этому звучат конкретные призывы к действию в адрес политиков. Всемирный саммит здоровья находится в уникальном положении, располагая в виде Альянса M8 (M8 Alliance) международной сетью партнеров и «лабораторией идей», в которую, помимо больших академических центров здоровья и вузов, входит InterAcademy Partnership (IAP) for Health. В последней сотрудничают все Национальные академии медицины и наук. Они консультируют свои правительства на высочайшем научном уровне по актуальным вопросам и являются идеальным каналом для распространения наших идей и решений. По вопросам здравоохранения академии консультируют руководителей стран-членов «Большой Семерки» и «Большой Двадцатки», как случилось и в текущем году при подготовке Саммита в Гамбурге. Российская академия наук также является членом M8 Alliance и IAP, принимающим участие в Саммите. В программе Все-

---

мирного саммита здоровья, который состоится с 15 по 17 октября 2017 г., примут участие фонд «Сколково» и «Сколтех». Отмечу большую и достойную восхищения российскую традицию проведения медицинских исследований и оказания медицинской помощи. Мы рады предстоящему дискурсу и обмену мнениями с нашими российскими коллегами.

### **Должны последовать дела**

Очень хорошим знаком было обсуждение представителями политического руководства участвующих стран вопросов здравоохранения на повестке Саммита «Большой Двадцатки» в июле в Гамбурге, ведь раньше здравоохранение не было для политической повестки столь высокоприоритетным. Но одного этого недостаточно, и должны последовать дела. В интересах не только обыкновенных людей, но и политических систем. Если что-то представляет угрозу для здоровья, то это не только угроза здоровью отдель-

ного индивидуума, но и угроза безопасности, экономическому развитию и социальным системам целых регионов. Мы обязаны работать совместно на благо человека.

Альянс М8 и Всемирный саммит здоровья демонстрируют, что это не пустые идеалистические мечты, а возможная реальность. В рамках Альянса М8 сотрудничают университет и НИИ из США, России, Японии, Бразилии, Турции, Ирана, Европы и многих других стран. В его работу включены представители политических кругов, бизнеса и гражданского общества. Там, где мы можем оказать помощь и укрепить доверие, появится общественное признание и уверенность, а с ними можно добиться и более здоровой жизни большого числа людей.

Мы стоим перед большими вызовами и сложными темами. И справиться мы сможем, только объединив наши усилия. И поэтому наши двери открыты для всех, кто хочет принять участие в этом большом проекте: [www.worldhealthsummit.org](http://www.worldhealthsummit.org)

**Поступила в редакцию 23.06.2017 г.**

---

### **Информационная справка**

Детлев Гантен (род. в 1941 г.) — профессор, доктор медицинских наук, президент Всемирного саммита здоровья. По образованию врач-фармаколог и специалист по молекулярной медицине; является одним из ведущих в мире ученых в области заболеваний сердечно-сосудистой системы. Он был президентом Объединения им. Гельмгольца, членом Национального совета по этике, председателем правления университетской клиники Шарите, а также Центра молекулярной медицины им. Макса Дельбрюка в Берлине (Бухе). Его научно-исследовательская работа была многократно отмечена международными наградами.

Всемирный саммит здоровья под патронажем канцлера ФРГ Ангелы Меркель и президента Европейской Комиссии Жан-Клода Юнкера состоится с 15 по 17 октября 2017 г. в здании кинотеатра «Космос» по адресу: Karl-Marx-Allee 131a, Berlin. Ожидается приезд порядка 1600 участников из более чем 80 стран мира. Считается наиважнейшим стратегическим форумом по глобальным вопросам здравоохранения. Центральными темами 2017 г. являются: политика здравоохранения G7/G20, разработка новых вакцин, дигитализация и большие объемы данных (big data), безопасность здоровья, здоровье в городской среде, Африка и цели устойчивого развития ООН.

**Сайт: [www.worldhealthsummit.org](http://www.worldhealthsummit.org)**

# Содержание

- 3 *Д. Гантен*  
Наука должна взять на себя ответственность за улучшение здравоохранения во всем мире

---

## Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины

---

- 8 *А.Ю. Мушкин*  
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии как центр AOSpine
- 11 *В.Д. Куликов, О.Н. Титова, О.А. Суховская, Н.Д. Колпинская*  
Особенности медико-психологического статуса при высокой степени никотиновой зависимости

---

## Фтизиатрия

---

- 17 *П.В. Гаврилов, И.А. Баулин, О.В. Лукина*  
Стандартизованная интерпретация и контроль выявленных одиночных образований в легких по системе Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™)
- 28 *О.Г. Комиссарова, Р.Ю. Абдуллаев, А.М. Михайловский*  
Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты
- 35 *Ф.М. Гусейнова, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных, Б.М. Ариэль, Д.А. Ниаури, Н.М. Юдинцева, М.Л. Витовская, П.К. Яблонский*  
Влияние клеточной терапии мезенхимными клетками стромы костного мозга на процессы репарации при экспериментальном туберкулезном сальпингите
- 45 *М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, Л.И. Арчакова, Е.С. Ершова, И.В. Чернохаева, Е.В. Истомина, О.В. Лушина, А.Н. Кадука*  
Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда

- 52 *С.С. Иванова, М.А. Смирнова, Л.И. Арчакова*  
Личностный адаптационный потенциал больных туберкулезом легких

- 58 *Ф.М. Гусейнова, Т.В. Кольцова*  
Ошибки диагностики генитального туберкулеза при врожденных аномалиях развития матки (описание клинических случаев)

- 64 *Д.Б. Маламашин, О.Н. Зубрий, В.Ю. Журавлев, А.Ю. Мушкин*  
Нетуберкулезный микобактериальный спондилит у ребенка (редкое клиническое наблюдение)

---

## Пульмонология

---

- 71 *Н.В. Багишева, М.В. Моисеева, А.В. Мордык, О.Г. Иванова, Д.А. Сулим*  
Прогностические параметры диагностики патологии бронхолегочной системы у пациентов пожилого и старческого возраста
- 78 *Ю.С. Зинченко, Б.М. Ариэль, Т.А. Степаненко, В.А. Волчков*  
Генерализованный саркоидоз с вовлечением сосудов и ANCA-ассоциированный васкулит как нозология: к вопросу дифференциальной диагностики (описание клинического случая)

---

## Хирургия, трансплантология

---

- 84 *М.С. Наркулов, С.Н. Пардаев, А.Ж. Каршибоев, С.Т. Мелибоев*  
Туннелизация при поясничных спондилодисцитах

---

## Сообщения

---

- 92 Информация учебного отдела Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии
- 94 Информация консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака
- 95 Правила для авторов

# Content

- 3** *D. Ganten*  
Science should take responsibility for improving health worldwide

---

## Public health and healthcare, history of medicine

---

- 8** *A. Mushkin*  
St. Petersburg Scientific Research Institute of Physiopulmonology as AOSpine Center
- 11** *V. Kulikov, O. Titova, O. Sukhovskaya, N. Kolpinskaya*  
Peculiarities of medical-psychological status high degree of nicotine dependence

---

## Phthisiatry

---

- 17** *P. Gavrilov, I. Baulin, O. Lukina*  
Standardized interpretation and control of identified single lung nodule by the Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™)
- 28** *O. Komissarova, R. Abdullaev, A. Michaylovskiy*  
Diabetes mellitus as a risk factor for tuberculosis: pathophysiological aspects
- 35** *F. Guseinova, T. Vinogradova, N. Zabolotnykh, B. Ariel, D. Niaury, N. Yudintceva, M. Vitovskaya, P. Yablonskiy*  
The impact of cellular therapy with mesenchymal stem cells of bone marrow on reparation at experimental tuberculous sapingitis
- 45** *M. Pavlova, N. Sapozhnikova, L. Archakova, E. Ershova, I. Chernokhaeva, E. Istomina, O. Lushina, A. Kaduka*  
The effectiveness of treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis with the use of drugs of the third row

- 52** *S. Ivanova, M. Smirnova, L. Archakova*  
Personal adaptive capacity of patients with pulmonary tuberculosis

- 58** *F. Guseinova, T. Koltsova*  
Mistakes in diagnostic of genital tuberculosis in women with congenital anomalies of the uterus (description of clinical cases)

- 64** *D. Malamashin, O. Zubrii, V. Zhuravlev, A. Mushkin*  
Spondylitis caused by mycobacterium marinum in adolescent (case report with a 2-years post-op follow up)

---

## Pulmonology

---

- 71** *N. Bagisheva, M. Moiseeva, A. Mordyk, O. Ivanova, D. Sulim*  
Prognostic parameters of pathology diagnosis of bronchopulmonary system in elderly and senile patients
- 78** *Y. Zinchenko, B. Ariel, T. Stepanenko, V. Volchkov*  
Systemic sarcoidosis with blood vessel involvement and ANCA-associated vasculitis as a nosology: to the question of differential diagnostics (clinical case)

---

## Surgery, transplantology

---

- 84** *M. Narkulov, S. Pardayev, A. Karshiboyev, C. Meliboyev*  
Tunnelization in lumbar spondylodiscitis

---

## Messages

---

- 92** Information of educational department St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology
- 94** Information of the advisory telephone center help in refusal of tobacco consumption
- 95** Rules for authors

УДК 614.2

# Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии как центр AOSpine

**А.Ю. Мушкин**

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## St. Petersburg Scientific Research Institute of Physiopulmonology as AOSpine Center

**A. Mushkin**

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© А.Ю. Мушкин, 2017 г.

### Резюме

С марта 2017 г. Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии получил статус AOSpine-центра и включен в список клиник, рекомендуемых европейским советом AOSpine для стажировок специалистов по патологии позвоночника. Миссией AOSpine-центров является непрерывное развитие образовательных и учебных программ, а также обмен опытом специалистов-вертебрологов, базирующихся в своей работе на принципах доказательной и пациент-ориентированной медицины. Всех, кто открыт для новой информации и овладения современными техническими решениями в диагностике, хирургическом и реабилитационном лечении пациентов с заболеваниями позвоночника, мы приглашаем к открытому сотрудничеству.

**Ключевые слова:** патология позвоночника, хирургия позвоночника, AOSpine, образование

### Summary

Since March 2017 Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmoology had received «AOSPINE Center» title and was included into the list of clinics which recommend by AOSPINE as educational and fellowship center for spinal specialists. The AOSPINE missions are continuous education and development of programs for spinal specialists who based in practical work on the principles of evidence-based and patient-oriented medicine. All colleagues who open to accept a new information and who meet with current technics in diagnosis, surgery and rehabilitation focused on spinal pathology we are glad to invite for collaboration

**Keywords:** spinal pathology, spinal surgery, AOSPINE, education

4 марта 2017 г. европейский совет AOSpine официально уведомил Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии о включении его в список спинальных центров, рекомендуемых для стажировок членов AOSpine.

**AOSpine** — одно из самостоятельных направлений, выделившееся около 15 лет назад в рамках международной ассоциации **AO-Foundation** (Ассоциации

по остеосинтезу), целью которого стало непрерывное усовершенствование образовательных и исследовательских программ, направленных на изучение патологии позвоночника, а также обмена опытом специалистов, занимающихся хирургическим лечением его заболеваний и повреждений.

Хирургическая вертебрология является одним из наиболее динамично развивающихся направлений

современной медицины. Позвоночник как основной орган осевого скелета неизбежно находится в сфере внимания разных специалистов — хирургов и ортопедов, травматологов и нейрохирургов, функциональных и лучевых диагностов, неврологов и реабилитологов. Именно поэтому любой, кто принимает решение направить свой опыт и знания на оказание помощи пациентам с заболеваниями и повреждениями позвоночника, должен быть хорошо ориентирован в современных трендах различных направлений клинической медицины.

Развитие имплантационных технологий, средств визуализации и операционного контроля в последние 10–15 лет привело к значительному расширению круга медицинских учреждений, в которых проводится хирургическое лечение больных с патологией позвоночника. Это сделало доступным для значительно большего числа пациентов получение квалифицированной помощи не только при рутинных, но и при редких и тяжелых заболеваниях позвоночника. В этих условиях все более значимым становится соответствие уровня оказываемой помощи современным требованиям, учитывающим и принципы доказательной медицины, и пациент-ориентированный подход при выборе оптимальной лечебной тактики.

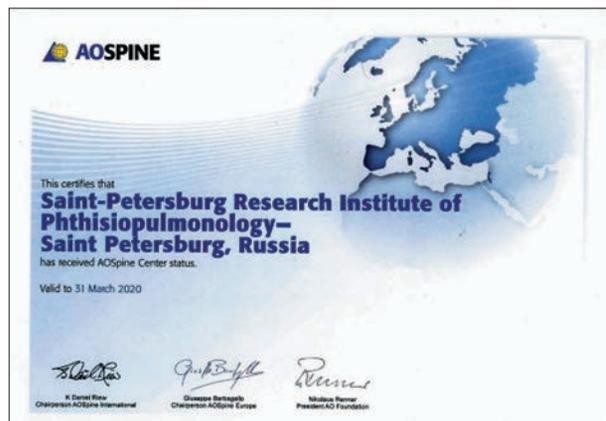
Исторически Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (СПб НИИФ) пользуется репутацией ведущего медицинского учреждения по хирургическому лечению ряда наиболее тяжелых заболеваний позвоночника — его хронических инфекционных поражений и их осложнений. Сегодня спектр патологии, при которой в СПб НИИФ оказывается помощь больным, значительно шире — это дегенеративные заболевания, травмы и их последствия, опухоли и врожденные пороки развития позвонков и спинного мозга. Наличие в структуре института двух отделений костно-суставного туберкулеза для взрослых (№ 6 и 7) и Клиники детской хирургии и ортопедии, в которых проходят лечение пациенты с вертебральной патологией, позволяет не только учесть возрастные особенности, но и обеспечить преемственность в ведении пациентов, анализе патологии, выборе методов лечения. В институте традиционно проводятся исследования по лучевой диагностике заболеваний позвоночника и двигательной реабилитации спинальных больных, регулярно выполняются диссертационные исследования. Только за последние годы их результаты были представлены на многочисленных ведущих спинальных форумах как в Российской Федерации, так и в других странах — Аргентине, Чехии, Турции, Эмирате Дубаи, Италии и др.



Титульный лист аккредитационной презентации и Официальное уведомление Европейского совета, подтверждающие присвоение СПб НИИФ статуса центра AOSpine

Именно поэтому решение **AOSpine** — ассоциации, объединяющей более 2 тысяч спинальных хирургов и около 6 тысяч врачей во всем мире — предоставить **ФГБУ СПб НИИФ** статус **Центра AOSpine («AOSPINE Center»)** не только является знаковым, но и подтверждает соответствие высокого уровня работы клиник института методологическим и профессиональным требованиям ассоциации. Сегодня в Российской Федерации еще только два учреждения — Новосибирский НИИТО им. Я.Л. Цивьяна и РНЦ ВТО им. Г.А. Илизарова (г. Курган) — имеют подобный статус.

Основная миссия **центров AOSpine** — улучшение результатов лечения пациентов с патологией позвоночника на основе непрерывного образования и общения специалистов в данной области как одного из неотъемлемых компонентов непрерывного профессионального обучения. И поэтому мы приглашаем к



Сертификат СПб НИИФ — центра AOSpine

открытому сотрудничеству всех, кто готов к получению новой информации и овладению современными техническими решениями в диагностике, хирургическом и реабилитационном лечении пациентов с заболеваниями позвоночника.

**Центр AOSpine СПб НИИФ** готов и получать новые знания, и делиться ими. На наш взгляд, научные конгрессы и тематические конференции, обучение в ординатуре и аспирантуре, семинары и учебные курсы, публикации статей и их обсуждение, в том числе и на страницах журнала «Медицинский альянс», должны стать площадками для нашего общения и образования.

**«Знаний никогда не бывает слишком много».**

Поступила в редакцию 19.07.2017 г.

#### Сведения об авторе:

*Мушкин Александр Юрьевич* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, координатор направления «Внелегочный туберкулез», руководитель клиники детской хирургии и ортопедии, программный руководитель AOSpine-центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Политехническая ул., д. 32; e-mail: aymushkin@mail.ru.

**МЕД** НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
**Альянс**

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

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

УДК 613.846

# Особенности медико-психологического статуса при высокой степени никотиновой зависимости

**В.Д. Куликов<sup>1</sup>, О.Н. Титова<sup>1</sup>, О.А. Суховская<sup>1,2</sup>, Н.Д. Колпинская<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Peculiarities of medical-psychological status high degree of nicotine dependence

**V. Kulikov<sup>1</sup>, O. Titova<sup>1</sup>, O. Sukhovskaya<sup>1,2</sup>, N. Kolpinskaya<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Research Institution of Pulmonology at Pavlov First St. Petersburg State Medical University<sup>2</sup> St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

В статье рассматриваются особенности медико-психологического статуса мужчин и женщин при высокой степени никотиновой зависимости. Обследованы 148 курящих с высокой степенью никотиновой зависимости в возрасте от 25 до 74 лет (68 женщин и 80 мужчин). Критерии исключения: психические заболевания и расстройства, алкогольная, наркотическая зависимости. Установлено, что мужчины в среднем на 3 года раньше начинали курить, они значительно больше выкуривали в день сигарет; имели более низкую мотивацию к отказу от курения, чем женщины. У курящих мужчин и женщин с высокой степенью никотиновой зависимости достоверно чаще отмечался сниженный уровень личностного адаптационного потенциала; у них не регистрировался высокий уровень показателей поведенческой регуляции и личностного адаптационного потенциала. Рекомендовано обязательное включение психотерапевтических и психологических мероприятий в оказание помощи при отказе от курения при высокой степени никотиновой зависимости вне зависимости от гендерных различий как в период активного лечения, так и в период реабилитации для предотвращения рецидивов табакокурения.

**Ключевые слова:** медико-психологический статус, никотиновая зависимость, отказ от табакокурения, когнитивно-поведенческая терапия

### Summary

The article considers the peculiarities of the medical and psychological status of tobacco dependence in men and women with a high degree of nicotine dependence. 148 smoking patients with a high degree of nicotine dependence aged from 25 to 74 years (68 women and 80 men) were examined. Exclusion criteria: mental illness and disorders, alcohol, drug dependence. It was found that men, on average, started smoking three years earlier than women and they smoked significantly more cigarettes per day; had a lower motivation to quit smoking than women. Smoking men and women with a high degree of nicotine dependence had significantly reduced the level of personal adaptive capacity; they had not a high level of indicators of behavioral regulation and personal adaptive capacity. It is necessary to include the inclusion of psychotherapeutic and psychological measures in the provision of assistance in quitting smoking with a high degree of nicotine dependence to all persons regardless of gender differences, both during active treatment and during rehabilitation to prevent relapse of tobacco smoking.

**Keywords:** medico-psychological status, nicotine dependence, smoking cessation, cognitive-behavioral therapy

## Введение

В работах ряда авторов в отношении гендерных различий в табачной зависимости (ТЗ) отмечается, что мужчины курят больше, чтобы получить наркотический эффект при потреблении табака, в то время как у женщин цель курения — отвлечься, улучшить плохое настроение; мужчины быстрее привыкают к курению, у них быстрее формируется никотиновая зависимость (НЗ), чем у женщин [1, 2]. Отмечалось, что инициация курения женщин, часто начинающаяся в подростковом возрасте, в значительной мере зависит от курения родителей и окружения [1, 3–5] и необходимо учитывать социальные аспекты и поведенческие факторы при разработке эффективных мер отказа от курения, особенно при беременности [1, 6–8]. Среди курильщиков, предпринимающих попытку отказа от курения, женщины могут иметь больше трудностей, чем мужчины, по крайней мере, в течение первого месяца самостоятельного (без лекарственной терапии) отказа.

Учитывая данные литературы о роли когнитивно-поведенческой терапии в лечении НЗ [9–12], представляется актуальным обоснование необходимости обязательного включения психотерапевтических и психологических мероприятий в оказание помощи при отказе от табакокурения (ТК) при высокой степени НЗ.

**Цель исследования:** изучить особенности медико-психологического статуса курящих с высокой степенью никотиновой зависимости и обосновать необходимость проведения для них когнитивно-поведенческой терапии.

## Материалы и методы исследования

Обследованы 148 курящих с высокой степенью НЗ (НЗ >5 по тесту Фагерстрема) в возрасте от 25 до 74 лет (далее по тексту: курящих, мужчин, женщин, соответственно), из них 68 женщин и 80 мужчин (средний возраст  $44,4 \pm 1,1$  года, без значимых различий по возрасту между мужчинами и женщинами). Критерии исключения: психические заболевания и расстройства, алкогольная, наркотическая зависимости. Исследование проводилось при обращении за медицинской помощью для отказа от ТК и через 30 дней после группового информационного занятия и индивидуального консультирования. Исследование включало определение степени НЗ по тесту Фагерстрема, мотивации к отказу от курения (анкета В.Ф. Левшина), мотивации к курению (анкета Хорна), медико-социальных факторов, личностного адаптационного потенциала (МЛО «Адаптивность»), включающего личностный адаптационный потенциал (ЛАП), поведенческую регуляцию (ПР), коммуникативный потенциал (КП) и моральную

нормативность (МН). Статистическая обработка проведена с использованием программы SPSS.

## Результаты и их обсуждение

Характеристика групп по показателям статуса курения представлена в табл. 1. Степень НЗ по группе в целом составляла  $6,8 \pm 0,1$  балла:  $6,9 \pm 0,2$  у мужчин и  $6,7 \pm 0,2$  у женщин (значимо не различались ни по средним значениям, ни по дисперсиям). При этом курящие с высокой степенью НЗ выкуривали в среднем 23,7 сигареты в день (от 10 до 60 сигарет в день): женщины курили в среднем  $21,4 \pm 0,9$ , а мужчины —  $25,6 \pm 1,2$  сигареты в сутки (показатели значимо различались как по средним значениям, так и по дисперсии,  $p < 0,05$ ), то есть мужчины курили значимо больше и со значимо большим разбросом значений показателя «число выкуриваемых в день сигарет».

Длительность ТК в целом по группе была высокая —  $26,3 \pm 1,1$  года, без значимых различий по возрасту между мужчинами и женщинами. Однако средний возраст начала курения значимо различался у мужчин ( $16,3 \pm 0,8$ ) и женщин ( $19,8 \pm 0,8$ ). Мужчины в среднем на 3 года раньше начинали курить — фактически в период полового созревания, а женщины начинали курить после завершения полового созревания и, таким образом, для них начало курения было связано не с гормональной перестройкой организма, а с некими внешними факторами. Большинство курящих отмечали важность первой сигареты из числа выкуриваемых сигарет в течение дня (55% мужчин и 55% женщин). При этом отказаться от первой сигареты, а не от последующей было труднее большинству мужчин и женщин (75 и 71% соответственно). Достоверно ( $p < 0,05$  по критерию Пирсона) различались для мужчин и женщин ответы на вопрос «Курите ли Вы, когда больны?»: «Да» ответили 90% женщин и только 78% мужчин.

Таким образом, подтверждается ранее отмечаемое многими исследователями положение о том, что формирование высокой степени НЗ у мужчин и женщин определяется не только количеством никотина, поступающего в организм курильщика, но и гендерными особенностями его физиологического воздействия на нервную систему, в первую очередь центральную, что подтверждается данными нейрофизиологических исследований с применением компьютерной томографии [2, 13, 14]. В этих исследованиях показано, что сроки дофаминергических ответов на курение сигарет различались между мужчинами и женщинами: мужчины реагировали последовательно и быстро в вентральном стриатуме (*ventral striatum*), в то время как женщины реагировали быстрее в дорсальном стриатуме (*dorsal striatum*), ответственном за процесс формирования привычки.

## Характеристика групп и анализ значимости различий показателей табачной зависимости

Показатель	Курящие мужчины (n=80), (НЗ >5), Ср.±0ш.Ср.	Курящие женщины (n=68), (НЗ >5), Ср.±0ш.Ср.	Значимость различий по критерию равенства дисперсий Ливиня	Значимость различий по t-критерию равенства средних
Количество выкуриваемых в день сигарет, шт.	25,6±1,2	21,4±0,9	p<0,05*	p<0,05*
Длительность ТК, годы	27,2±1,5	25,3±1,6		
Возраст начала ТК, годы	16,3±0,8	19,8±0,8		p<0,05*
НЗ, баллы	6,9±0,2	6,7±0,2		
Фактор «Стимулирующий эффект курения»	8,4±0,4	7,4±0,5	0,08	0,13
Фактор «Манипулирование сигаретой»	7,7±0,4	7,8±0,5		
Фактор «Расслабляющий эффект курения»	9,8±0,3	9,3±0,4	0,2	0,3
Фактор «Поддержка при нервном напряжении»	11,4±0,4	12,7±0,4		0,1
Фактор «Привычка»	8,5±0,4	7,8±0,5	0,1	0,3
Фактор «Табачная зависимость»	11,3±0,3	11,1±0,4	p<0,05*	

\* Различия достоверны.

Среди психологических факторов, связанных с ТК, по анкете «Мотивация курения» (анкета Хорна) значимых различий между мужчинами и женщинами, имеющими высокую степень НЗ, отмечено не было. Так, «Стимулирующий эффект курения» у мужчин составил 8,4±0,4 балла, а у женщин — 7,4±0,5 при уровне значимости по средним значениям — 0,13 и по дисперсиям — 0,08.

Для всех курящих с НЗ больше 5 оценена мотивация к отказу от ТК в баллах. В среднем она составила 5,8±0,2 балла и различалась у мужчин (5,5±0,33) и женщин (6,1±0,2) по дисперсии с достаточно высоким уровнем достоверности — 0,006 и более низким уровнем достоверности для средних значений — 0,1. Таким образом, у мужчин отмечалась, как правило, более низкая мотивация к отказу от ТК, чем у женщин, при этом значения мотивации к отказу от ТК у них варьировали больше (среди них чаще встречались лица с низкой и очень высокой мотивацией к отказу от ТК).

При отказе от ТК выраженность синдрома отмены была в среднем по группе одинаково высокая — 79% (78% мужчин и 80% женщин отметили, что им было трудно отказаться от ТК, они отмечали сильную выраженность синдрома отмены). Наличие курящего окружения также было высоким по группе — 76% (у мужчин — 75% и у женщин — 77%).

При лечении пациентов должны учитываться их функциональные и адаптационные возможности. Для их оценки проведен анализ значимости различий по

казателей медико-социальных факторов по многофакторному личностному опроснику «Адаптивность» [15].

Интерпретация значений шкал опросника «Адаптивность» проводилась в соответствии с критериями, описанными в методике А.Г. Маклакова (табл. 2).

В соответствии с этими критериями у курящих средние показатели поведенческой регуляции (ПР) и личностного адаптационного потенциала (ЛАП) соответствовали низкому уровню и значимо не различались у мужчин и женщин ни по средним значениям, ни по дисперсии (табл. 3). Коммуникативный потенциал (КП) значимо не различался у мужчин и женщин по среднему уровню, а моральная нормативность (МН) у мужчин была выше, чем у женщин (p<0,05) и соответствовала низким значениям этого показателя (см. табл. 3). Низкие значения МН свидетельствуют о таких особенностях эмоционально-волевой сферы, как настойчивость, организованность — безответственность, неорганизованность и регуляция социального поведения (принятие или игнорирование общепринятых моральных правил и норм).

Снижение ПР и ЛАП свидетельствует о низкой нервно-психической устойчивости, о сложностях при изменении окружающей обстановки у большинства курящих людей, то есть курящие могут испытывать большие затруднения при переходе от курительного поведения к некурящему образу жизни и стресс, который они при этом испытывают, может влиять и на ухудшения состояния из здоровья [15]. Именно

## Интерпретация шкал МЛО «Адаптивность» в зависимости от расчетных баллов

Категории значений	Стены	ПР, баллы	КП, баллы	МН, баллы	ЛАП, баллы
Низкие	1	46 и более	27–31	18 и более	61 и более
	2	38–45	22–26	15–17	51–60
	3	30–37	17–21	12–14	40–50
Средние	4	22–29	13–16	10–11	33–39
	5	16–21	10–12	7–9	28–32
	6	13–15	7–9	5–6	22–27
Высокие	7	9–12	5–6	3–4	16–21
	8	6–8	3–4	2–3	11–15
	9	4–5	1–2	1–2	6–10
	10	0–3	0–1	0–1	1–5

Таблица 3

## Анализ значимости различий показателей медико-социальных факторов МЛО «Адаптивность»

Показатель	Пол	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Значимость различий по критерию равенства дисперсий Ливиня	Значимость различий по t-критерию равенства средних
Поведенческая регуляция	Мужской	34,513	1,8286	0,060	0,535
	Женский	35,985	1,4296	–	–
Коммуникативный потенциал	Мужской	15,128	0,5679	0,993	0,191
	Женский	14,059	0,5791	–	–
Моральная нормативность	Мужской	11,526	0,8101	0,228	0,011*
	Женский	9,118	0,3716	–	–
Личностный адаптационный потенциал	Мужской	60,462	2,4721	0,098	0,691
	Женский	59,176	1,9644	–	–

\* Различия достоверны.

поэтому курящие нуждаются в оказании помощи в отказе от курения для обучения поведенческим методикам снятия стресса и методам самопомощи при возникновении желания курить.

Анализ частоты различных уровней показателей ЛАП показал, что низкий уровень ПР встречался в 62% случаев у курящих: в 54% случаев у мужчин и в 72% случаев у женщин с достоверными различиями между ними ( $p < 0,05$ ). Низкий уровень КП отмечался у 35% (36% у мужчин и 32% у женщин,  $p > 0,05$ ), высокий уровень КП определялся в 1,4% случаев у курящих:

в 1,3% — у мужчин и в 1,5% у женщин ( $p > 0,05$ ). Низкие показатели МН определялись в 30% случаев: 38% у мужчин и 31% у женщин ( $p > 0,05$ ) соответственно. Высокий уровень МН определялся у курящих в 2,7% случаев: 1,3% у мужчин и 4,4% у женщин ( $p < 0,05$ ).

Значения интегрального показателя ЛАП коррелировали с уровнем ПР: низкий уровень определялся в 88% в группе всех курящих: в 86% случаев у мужчин и 90% у женщин ( $p > 0,05$ ). Высокий уровень определялся у курящих в 1,4% случаев: в 2,6% у мужчин и отсутствовал у женщин.

Таким образом, при высокой степени никотиновой зависимости достоверные различия между мужчинами и женщинами отмечались по частоте сниженных уровней ПР, КП и ЛАП. Сниженный уровень ЛАП свидетельствует о выраженной склонности большинства курящих к нервно-психическим срывам, к отсутствию адекватной самооценки, беспокойству и раздражительности, к острой эмоциональной реакции на стресс, особенно это относится к женщинам. В ряде ранее проведенных исследований [1, 9, 11] также было показано, что для курящих женщин более, чем для мужчин, характерны состояния тревоги и депрессии.

По этой причине в помощь курящим при отказе от ТК необходимо включать поддержку и обучение методам самопомощи при волнениях и стрессе. Обращает на себя внимание, что в целом у женщин достоверно чаще встречались низкие уровни поведенческой регуляции и адаптационных возможностей. При этом в обследованных группах не было значений выше 70 баллов по шкале достоверности, то есть полученные результаты анкетирования в соответствии с рекомендациями разработчиков опросника могут быть использованы при анализе данных.

Отсутствие значимых различий в психологических факторах курения показывает, что и мужчинам, и женщинам при высокой степени НЗ в равной степени необходима когнитивно-поведенческая терапия и лекарственная терапия НЗ, которая носит универсальный характер [3, 13].

Вопрос о гендерных различиях в подборе средств лекарственной терапии в данном исследовании не изучался, однако из данных литературы [12, 13] известно, что для женщин и мужчин эффективна и может быть применена и никотинозаместительная терапия, и агонисты и антагонисты ацетилхолиновых рецепторов.

Современные методики лечения НЗ с комбинированным применением когнитивно-поведенческой терапии и фармацевтических средств достаточно эффективны [3, 9, 14], однако длительность ремиссии НЗ у пролеченных пациентов оказывается разной, и большинство из них возвращается к ТК. Связано это с

тем, что устойчивая ремиссия при НЗ наступает только через год после отказа от ТК и, как правило, при смене прежнего образа жизни, включающей отказ от потребления алкоголя, исключение пассивного ТК, приобщение к занятиям физкультурой и спортом. Таким образом, профилактику рецидивов ТК должен обеспечивать длительный процесс медико-социальной реабилитации, направленный на устранение, прежде всего, психологической и социальной зависимости от ТК и формирование здорового образа жизни, что особенно актуально для женщин [12].

Существующие подходы к лечению ТЗ не рассматривают период реабилитации как составную часть периода лечения ТЗ, а этот период для полного излечения ТЗ может длиться от года до трех лет. Для отказавшихся от ТК в период ремиссии когнитивно-поведенческая терапия и психологическая поддержка не проводятся, и это способствует возникновению большого числа рецидивов ТК [12].

## Выводы

1. При изучении статуса курения лиц с никотиновой зависимостью высокой степени было установлено, что мужчины в среднем на 3 года раньше начинали курить, выкуривали большее число сигарет в день; имели, как правило, более низкую мотивацию к отказу от ТК, чем женщины.
2. У курящих мужчин и женщин с высокой степенью никотиновой зависимости достоверно чаще отмечался сниженный уровень личностного адаптационного потенциала; у них не регистрировался высокий уровень показателей поведенческой регуляции и личностного адаптационного потенциала.
3. Необходимо обязательное включение проведения психотерапевтических и психологических мероприятий в оказание помощи при отказе от курения при высокой степени НЗ всем лицам вне зависимости от гендерных различий как в период активного лечения, так и в период реабилитации для предотвращения рецидивов ТК.

## Список литературы

1. Суховская О.А., Лаврова О.В., Шаповалова Е.А. и др. Социальные аспекты табакокурения женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. LX, № 2. С. 115–120. Sukhovskaya O.A., Lavrova O.V., Shapovalova E.A. et al. Social'nye aspekty tabakokureniya zhenshchin // Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2011. T. LX, N 2. S. 115–120.
2. Cosgrove K.P., Shuo Wang, Su-Jin Kim et al. Sex Differences in the Brain's Dopamine Signature of Cigarette Smoking // J. Neurosci. 2014. Vol. 34. N 50. P. 16851–16855. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3661-14.2014.
3. Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А. Пассивное курение и болезни органов дыхания // Медицинский альянс. 2016. № 3. С. 73–77. Titova O.N., Kulikov V.D., Sukhovskaya O.A. Passivnoe kurenie i bolezni organov dyhaniya // Medicinskij al'jans. 2016. N 3. S. 73–77.
4. Shpiegel S., Sussman S., Sherman S.E., Shahawy O. Smoking Behaviors Among Adolescents in Foster Care: A Gender-Based Analysis // Subst Use Misuse. 2017. N 3. P. 1–9. doi: 10.1080/10826084.2017.1285315.

5. *Sylvestre M.P., Wellman R.J., O'Loughlin E.K. et al.* Gender differences in risk factors for cigarette smoking initiation in childhood // *Addict Behav.* 2017. Vol. 72. P. 144–150. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.04.004.
6. *Carpenter M.J., Saladin M.E., LaRowe S.D. et al.* Craving, cue reactivity, and stimulus control among early-stage young smokers: effects of smoking intensity and gender // *Nicotine Tob. Res.* 2014. Vol. 16. P. 208–215. doi: 10.1093/ntr/ntt147.
7. *Muscatello M.R., Scimeca G., Lorusso S. et al.* An Investigation of Heavy and Moderate Smokers // *Subst. Use Misuse.* 2017. Vol. 52, N 5. P. 587–593. doi: 10.1080/10826084.2016.1245343.
8. *Smith P.H., Kasza K.A., Hyland A. et al.* Gender differences in medication use and cigarette smoking cessation: results from the International Tobacco Control Four Country Survey // *Nicotine Tob. Res.* 2015. N 17. P. 463–472. doi: 10.1093/ntr/ntu212.
9. *Куликов В.Д., Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г.* Анализ эффективности отказа от курения больных с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия депрессивных симптомов // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2013. № 2. С. 18–21. *Kulikov V.D., Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kozirev A.G.* Analiz ehffektivnosti otkaza ot kureniya bol'nyh s hronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkih v zavisimosti ot nalichiya depressivnyh simptomov // *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah.* 2013. N 2. S. 18–21.
10. *Суховская О.А., Смирнова М.А.* Сочетанное применение никотинсодержащей жевательной резинки и когнитивно-поведенческой терапии при отказе от табакокурения // *Профилактическая медицина.* 2015. № 5. С. 70–75. *Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A.* Sochetannoe primenenie nikotinsoderzhashchej zhevatel'noj rezinki i kognitivno-povedencheskoj terapii pri otkaze ot tabakokureniya // *Profilakticheskaja medicina.* 2015. N 5. S. 70–75.
11. *Суховская О.А., Смирнова М.А.* Совместное применение варениклина и когнитивно-поведенческой терапии методом телефонного консультирования при оказании помощи в отказе от табакокурения // *Медицинский совет.* 2015. № 11. С. 110–112. *Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A.* Sovmestnoe primenenie nikotinsoderzhashchej zhevatel'noj rezinki i kognitivno-povedencheskoj terapii pri otkaze ot tabakokureniya // *Medicinskij совет.* 2015. N 11. S. 110–112.
12. *Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А.* Медико-социальные проблемы реабилитации никотинозависимых // *Здоровье населения и среда обитания.* 2016. Т. 7, № 280. С. 4–7. *Titova O.N., Kulikov V.D., Sukhovskaya O.A.* Mediko-social'nye problemy reabilitacii nikotinozavisimyh // *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija.* 2016. T. 7, N 280. S. 4–7.
13. *Beltz A.M., Berenbaum S.A., Wilson S.J.* Sex differences in resting state brain function of cigarette smokers and links to nicotine dependence // *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2015. Vol. 23. N 4. S. 247–254. doi: 10.1037/pha0000033.
14. *Cosgrove K.P., Esterlis I., Sandiego C. et al.* Imaging Tobacco Smoking with PET and SPECT // *Curr. Top Behav. Neurosci.* 2015. Vol. 24. P. 1–17. doi: 10.1007/978-3-319-13482-6\_1.
15. Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО-АМ) А.Г. Маклакова и С.В. Чермянина. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие / под ред. Д.Я. Райгородского. Самара: Издательский Дом «БАХРАХ-М», 2006. 672 с. *Mnogourovnevyy lichnostnyj oprosnik «Adaptivnost'» (MLO-AM) A.G. Maklakova i S.V. Chermjanina.* Prakticheskaja psikhodiagnostika. Metodiki i testy. Uchebnoe posobie / pod red. D.Ya. Raigorodskogo. Samara: Izdatel'skij Dom «BAKhRAKh-M», 2006. 672 s.

Поступила в редакцию 10.04.2017 г.

### Сведения об авторах:

*Куликов Валерий Дмитриевич* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела экологической и социальной пульмонологии НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44; e-mail: vdkulikov@mail.ru;

*Титова Ольга Николаевна* — доктор медицинских наук, директор НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44; e-mail: pulmorg@mail.ru;

*Суховская Ольга Анатольевна* — доктор биологических наук, руководитель отдела экологической и социальной пульмонологии НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44; руководитель центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: olga.sukhovskaia@mail.ru;

*Колпинская Наталия Дмитриевна* — младший научный сотрудник отдела экологической и социальной пульмонологии НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44; e-mail: pulmorg@mail.ru.

УДК 616.24-073

# Стандартизованная интерпретация и контроль выявленных одиночных образований в легких по системе Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™)

П.В. Гаврилов<sup>1,2</sup>, И.А. Баулин<sup>1</sup>, О.В. Лукина<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

## Standardized interpretation and control of identified single lung nodule by the Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™)

P. Gavrilov<sup>1,2</sup>, I. Baulin<sup>1</sup>, O. Lukina<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

В данной статье представлен алгоритм оценки одиночных очаговых образований в легких, разработанный Американским радиологическим обществом Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™). Эта система является инструментом для обеспечения качества стандартизации и интерпретации данных КТ и облегчения мониторинга результатов в различных медицинских учреждениях. Данная система — составная часть множества стандартов, посвященных трактовке лучевых изображений (BI-RADS, CAD-RADS, LI-RADS и др.). Эти стандарты описания — необходимый инструмент, который помогает врачам лучевой диагностики и клиницистам понять друг друга.

**Ключевые слова:** очаги в легких, компьютерная томография (КТ), Lung-RADS, стандарт описания

### Summary

This paper presents an algorithm for the evaluation of single focal lesions in the lungs developed by the American Radiological Society Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™). This system is a tool for ensuring the quality of standardization and interpretation of CT data and facilitating the monitoring of results in various medical institutions. This system is an integral part of a set of standards dedicated to the interpretation of ray images (BI-RADS, CAD-RADS, LI-RADS, etc.). These standards are a necessary tool that helps radiologists and clinicians to understand each other.

**Keywords:** nodules in the lungs, computed tomography (CT), Lung-RADS, standard of interpretation

## Введение

Важнейшей задачей, стоящей перед лучевым диагностом и, более того, венчающей всю его работу, является написание протокола исследования, отражающего анализ изображений, и формулирование заключения. При этом анализ не просто должен быть достоверным и понятным, но и опираться на общепринятые суждения, однозначно трактуемые и принимаемые другими коллегами — специалистами по лучевой диагностике, клиницистами, независимо от того, где они работают: в одном учреждении, в другом городе, стране, на другом континенте. Крайне важной является достоверность заключения, опирающегося на общепринятую критериальную базу [1].

Очаги в легких являются распространенной находкой у пациентов при скрининговых исследованиях, особенно в популяции высокого риска развития рака легкого, при этом, по различным данным, по меньшей мере у 8–51% обследованных выявляется по крайней мере один очаг [2–4]. По результатам дальнейшего скрининга, биопсии или же оперативного вмешательства 95% очагов, обнаруженных при скрининге, оказываются доброкачественными [2, 5, 6].

Таким образом, в задачи лучевой диагностики на современном этапе ее развития должно входить не только выявление наличия очагов в легких, но и определение потенциальной злокачественности находок, их количественная и качественная характеристика, стандартизация интервалов между контрольными сканированиями. Применение современных стандартизированных алгоритмов позволяет повысить качество медицинской помощи и снизить количество ненужных повторных исследований, регламентируя их четкими критериями [7].

## Определения

Синдром округлого образования (круглой тени, очага) — традиционное определение для группы различной анатомической основы, шаровидных, овоидных, неправильной шаровидной или овоидной формы объемных образований, различной анатомической основы.

При этом следует отметить, что существуют некоторые расхождения в трактовке понятия очагового образования в классической отечественной и зарубежной литературе.

*Российская Федерация:*

- очаг в легких определяется как локальный участок уплотнения легочной ткани округлой или близкой к ней формы диаметром до 1 см;

- при размерах более чем 1 см это принято описывать как инфильтрат, фокус или образование.

*Международное определение:*

- одиночный очаг в легких определяется как локальный участок уплотнения легочной ткани округлой или близкой к ней формы диаметром до 3 см (nodule);
- при размерах более чем 3 см это образование (mass).

Разница в определениях объясняется тем, что в РФ за основу была взята фтизиатрическая классификация (туберкулезный очаг до 1,0 см), а за рубежом — онкологическая (стадия T1 опухолевого роста).

Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™) разработана Американским радиологическим обществом как система описания, обработки и стандартизации данных компьютерной томографии органов грудной полости, при обнаружении единичных очаговых образований. Эта система является инструментом для обеспечения качества скрининга рака легких, стандартизации и интерпретации данных КТ и облегчения мониторинга результатов в различных медицинских учреждениях. Принятая в настоящее время версия 1.0 (Lung-RADS™) содержит категории оценки и рекомендации по ее использованию.

## Компьютерно-томографические характеристики одиночных очагов и фокусов в легких

Компьютерная томография позволяет оценить множество параметров при выявлении одиночного очага или образования в легких. К таким параметрам относятся: локализация (сегмент легкого); размеры (см, мм, мм<sup>3</sup>); форма (округлая, овальная, полуокруглая, вытянутая); тип округлого образования (образования солидного типа, частично солидного типа и по типу «матового» стекла); плотностные характеристики (HU); контуры (по форме — ровные, неровные, полициклические и по четкости — четкие, нечеткие); структура (однородная, зоны распада, плотные включения); состояние окружающей легочной ткани (легочная ткань интактна, очаговые образования, рубцовые изменения, зона лимфангита, симптомы «дорожки» к корню и плевре), васкуляризация (характер накопления контрастирующего вещества).

Для оценки типа образования по системе Lung-RADS™ как наиболее значимые параметры используются размеры, тип очага, его структура и контуры [8].

Размер выявляемого очагового образования является одним из важнейших факторов при его дальнейшей трактовке. Так, в результате исследования

Swensen и соавт. [9], из 2038 узлов с размером менее 4 мм не оказалось ни одного злокачественного, и только 1% злокачественных новообразований был найден у пациентов с размером очага от 4 до 7 мм. Риск злокачественности повышается до 15% при выявлении очагов с размером от 8 до 20 мм и резко увеличивается до 75% при выявлении очага более 20 мм. Соответственно, вывод из результатов данного исследования следующий: чем меньше узел в размерах, тем больше вероятность, что процесс доброкачественный. Более чем 2000 узлов размером в диаметре менее 4 мм оказались доброкачественными, и среди них не было выявлено ни одного злокачественного. При выявлении изменений более 3 см в диаметре они рассматриваются как злокачественные образования, пока не будет доказано обратное.

Также Lung-RADS™ четко регламентирует правила измерения и критерии роста очагов (округлых образований):

- измерения размера проводятся в легочном окне, средний диаметр округляется до ближайшего целого числа; для круглых очагов достаточно измерения только диаметра;
- при наличии множественных очагов для скрининга необходимо выделить основные очаги с определением их категории и впоследствии определять их изменения при контрольных сканированиях;
- рост: увеличением размера очага принято считать его увеличение на 1,5 мм и более.

Другим принципиальным фактором при оценке очагового образования является его тип.

По плотностным характеристикам в настоящее время все образования делятся на три типа (рис. 1):

- 1) солидные очаги (solid lung nodule);
- 2) субсолидные очаги (частично солидные очаги, part-solid lung nodule, subsolid nodule);
- 3) очаги плотностью по типу матового стекла (ground glass nodule).

Солидные очаги — очаговые образования с плотностными характеристиками, близкими к характеристикам мягких тканей (30–80 HU). Морфологическая основа солидных образований крайне разнообразна (новообразования, злокачественные и доброкачественные, воспаление, гранулемы и т.д.). Солидный тип может встречаться практически при любом патологическом процессе в легком (рис. 2).

Субсолидный очаг — очаговое образование с плотными центральными отделами и умеренным повышением плотности легочной ткани в периферических отделах (рис. 3). Морфологической основой при злокачественных образованиях является инвазия за счет поверхностного роста, при воспалительных — интерстициальное воспаление. Наиболее часто

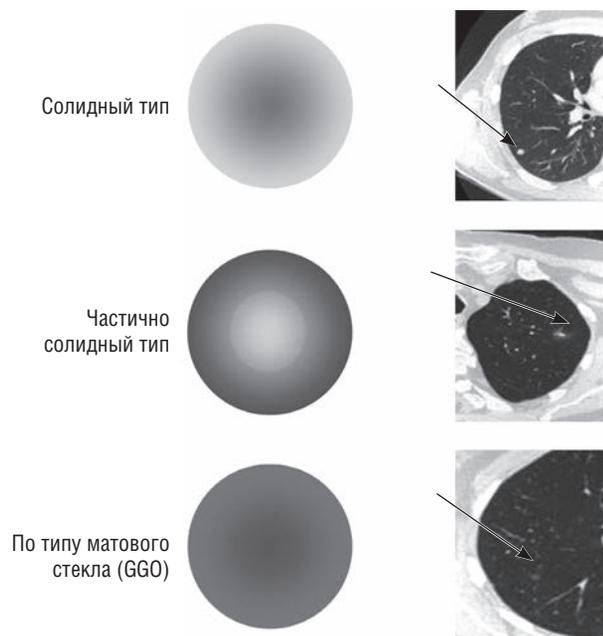


Рис. 1. Типы очагов в легких (по плотностным характеристикам)

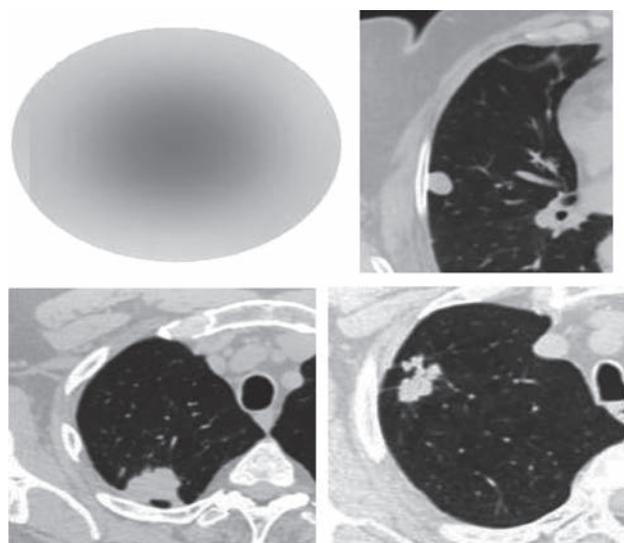


Рис. 2. Солидный очаг в легком

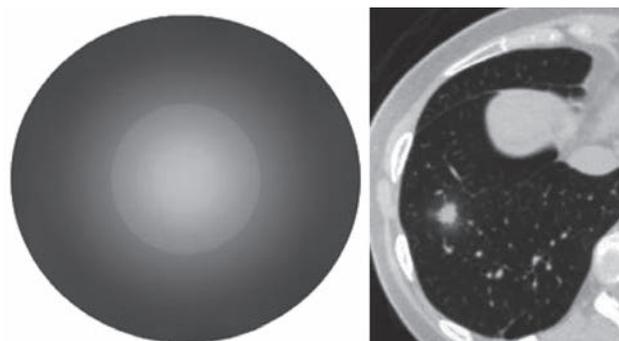


Рис. 3. Субсолидный очаг в легком

субсолидные образования встречаются при аденокарциномах легких, но такой тип образований также характерен и для неспецифических воспалительных процессов, вызванных атипичным возбудителем (микоплазменная, хламидийная пневмония) и грибковой инфекцией.

Очаг плотностью по типу «матового стекла» — очаговое образование с умеренным повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны элементы легочного рисунка (рис. 4). Морфологической основой его наиболее часто является утолщение межальвеолярных перегородок. Дифференциальная диагностика при выявлении такого типа очага проводится между высококодифференцированной аденокарциномой, неспецифическим воспалительным процессом, вызванным атипичным возбудителем (микоплазменная, хламидийная пневмония), атипичной аденоматозной гиперплазией, поствоспалительными изменениями и локальным респираторным бронхолитом.

Принципиальным в разделении всех образований на три типа является риск злокачественности процесса при различных типах периферических образований в легких. Так, при образованиях солидного типа по данным литературы он составляет не более 7%, при частично солидных он наибольший — 63% и при образованиях по типу «матового стекла» риск злокачественности составляет 18% [10].

Также частично-солидные образования отличаются более быстрым ростом и требуют большей частоты наблюдений, а образования по типу «матового стекла» требуют более длительного наблюдения, чем солидные и субсолидные очаги, при этом частота наблюдений может быть реже [11–13].

Следующим признаком, значимо влияющим на категорию образования по системе Lung-RADS™, явля-

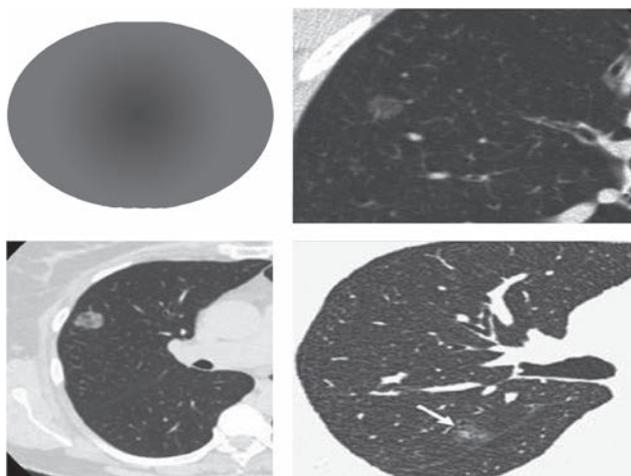


Рис. 4. Очаг плотностью по типу «матового стекла»

ются структурные изменения (кальцинация, жировые включения) и контуры очагов (образований).

Выделяют 6 типов кальцинации в образованиях:

- 1) тотальная кальцинация очага (рис. 5);
- 2) центральные участки кальцинации;
- 3) кальцинаты по типу «попкорна» (рис. 6);
- 4) кальцинация в виде концентрических кругов (рис. 7);
- 5) крупная эксцентрично расположенная (глыбчатая) кальцинация в округлом образовании в легком (рис. 8);
- 6) аморфная кальцинация.

К признакам доброкачественности процесса относятся: тотальная кальцинация очага, центральные участки кальцинации, кальцинаты по типу «попкорна», кальцинация в виде концентрических кругов.

Сложности в дифференциальной диагностике кальцинированных очагов вызывают метастазы остеогенной саркомы, метастатические очаги железистого рака толстой кишки и яичников после химиотерапии и легочные карциноиды.

Следует помнить, что отдельные виды кальцинации не являются 100% признаком доброкачественно-

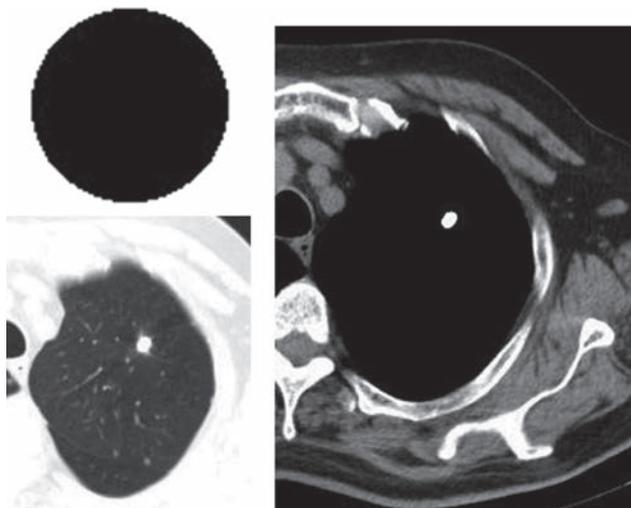


Рис. 5. Тотальная кальцинация очага в легких



Рис. 6. Кальцинаты по типу «попкорна»

сти процесса и могут встречаться при злокачественных процессах. К ним относятся:

- крупная эксцентрично расположенная (глубчатая) кальцинация в округлом образовании в легком (рис. 9);
- кальцинация аморфного типа (рис. 10).

Включения жировой плотности в округлом образовании (рис. 11) (включения в структуре образования с плотностью, близкой к жировой [от  $-40$  до  $-120-100$  HU]) наиболее часто встречаются в доброкачественных образованиях (гамартомы, гамартохондромы, липомы). Также включения жировой плотности визуализируются в первичных липомах легких, в метастазах липосарком и железистых опухолей почек.

Основными КТ-признаками злокачественности процесса являются: наличие спикул — «корона злокачественности»; очаги плотностью по типу «матового

стекла», увеличившиеся в размерах в два раза за один год; а также увеличенные регионарные лимфатические узлы.

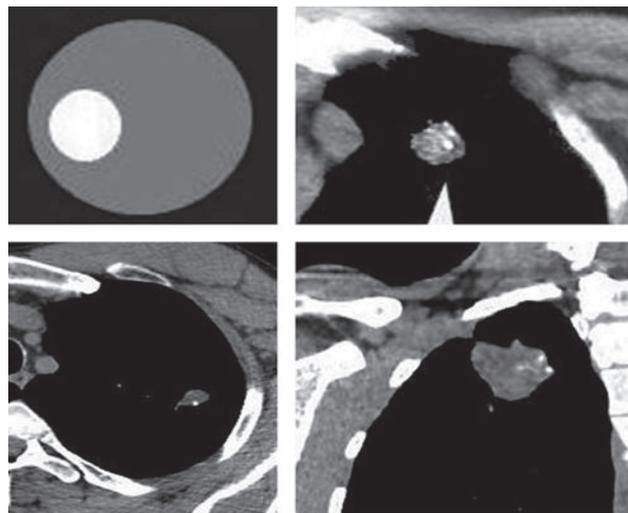


Рис. 9. Крупная эксцентрично расположенная (глубчатая) кальцинация в очагах

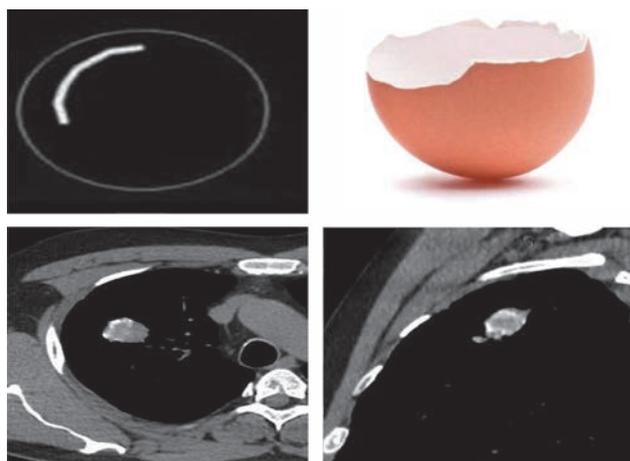


Рис. 7. Кальцинация в виде концентрических кругов (слоистая, скорлупообразная)

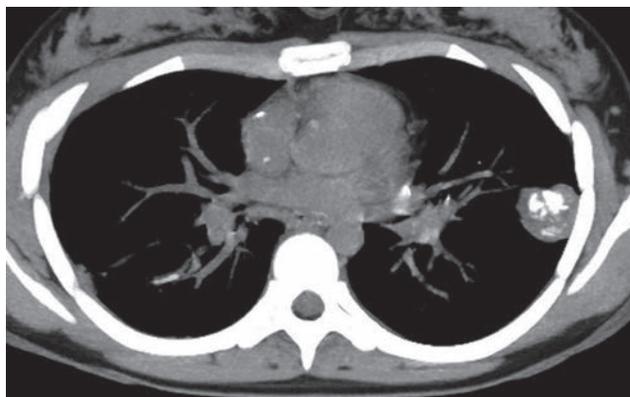


Рис. 8. Крупные эксцентричные обызвествления в метастазе хондробластической остеосаркомы

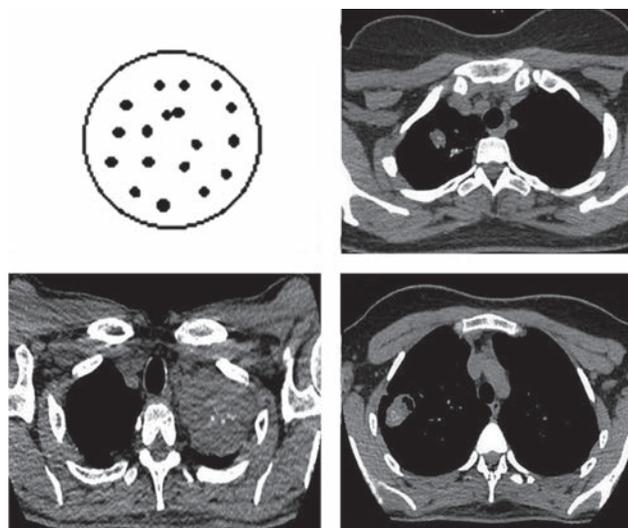


Рис. 10. Аморфная кальцинация

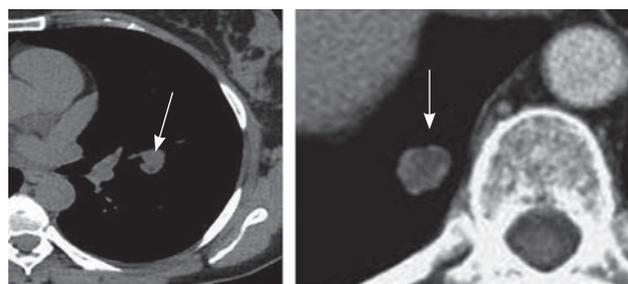


Рис. 11. Очаги, содержащие включения жира

## Классификация единичных очагов в легких по Lung-RADS

*Категория 0 (для анализа представлены неполные данные):*

- предыдущие КТ выполнялись, но недоступны для сравнения;
- легкие не вошли полностью в зону сканирования.

*Категория 1 (негативные, <1% вероятность злокачественности новообразования):*

- без признаков очаговых изменений в паренхиме легких;
- очаг(и) в легких со специфическими признаками доброкачественности;
- тотальная кальцинация очага;
- центральные участки кальцинации;
- кальцинаты по типу «попкорна»;
- кальцинация в виде концентрических кругов;
- очаги, содержащие включения жира.

*Категория 2 (доброкачественные, <1% вероятность злокачественности новообразования):*

- очаги:
  - ◊ <6 мм;
  - ◊ новый очаг <4 мм;
- субсолидный очаг:
  - ◊ <6 мм при первичном исследовании;
- очаг плотностью по типу «матового стекла»:
  - ◊ <20 мм;
  - ◊ ≥20 мм без признаков роста или медленно растущий;
- очаги 3, 4 категорий, которые остаются неизменными ≥3 мес.

*Категория 3 (возможно доброкачественные, 1–2% вероятность злокачественности новообразования):*

- солидный очаг:
  - ◊ от ≥6 мм до <8 мм при первичном сканировании;
  - ◊ новый очаг от 4 мм до <6 мм;
- субсолидный очаг:
  - ◊ полный размер очага ≥6 мм, размер солидной части <6 мм;
  - ◊ новый очаг общим диаметром <6 мм;
- очаг плотностью по типу «матового стекла» ≥20 мм при первичном КТ или вновь появившийся.

*Категория 4А (подозрительный, 5–15% вероятность злокачественности новообразования):*

- солидный очаг:
  - ◊ от ≥8 мм до <15 мм при первичном исследовании;
  - ◊ растущий очаг <8 мм;
  - ◊ новый очаг 6 мм до <8 мм;

- субсолидный очаг:
  - ◊ общий диаметр ≥6 мм с размером солидного компонента от ≥6 мм до <8 мм;
  - ◊ новый или растущий очаг с солидным компонентом <4 мм;
  - ◊ эндобронхиальный очаг.

*Категория 4В (подозрительный, >15% вероятность злокачественности новообразования):*

- солидный очаг:
  - ◊ ≥15 мм;
  - ◊ новый или увеличившийся в размерах ≥8 мм;
- субсолидный очаг:
  - ◊ солидный компонент ≥8 мм;
  - ◊ новый или увеличившийся в размерах ≥4 мм солидный компонент.

*Категория 4Х (подозрительный, >15% вероятность злокачественности новообразования):*

- очаги 3 или 4 группы с дополнительными признаками злокачественности процесса, включающими:
  - ◊ наличие спикул — «корона злокачественности»;
  - ◊ очаги плотностью по типу «матового стекла, увеличившиеся в размерах в два раза за один год;
  - ◊ увеличенные регионарные лимфатические узлы.

*Модифицированные категории*

- [X]S (например, «3S») при наличии клинически значимых или потенциально значимых находок, не связанных с раком легкого [X]C (например, «3C»), для пациентов с раком легких в анамнезе, которые возвращаются для дальнейшего скрининга.

## Рекомендации по контрольным исследованиям

*Категория 0:*

- сравнение с предыдущими результатами, полученными до стадирования по Lung-RADS.

*Категория 1:*

- продолжать ежегодный скрининг НДКТ.

*Категория 2:*

- продолжать ежегодный скрининг НДКТ.

*Категория 3:*

- контроль НДКТ через 6 мес.

*Категория 4:*

- контроль НДКТ через 3 мес;
- ПЭТ/КТ может быть использована при размерах солидного компонента ≥8 мм.

Таблица

## Оценка очаговых изменений в легочной ткани согласно критериям Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS™)

Категория изменений	Описание категории	№ категории	КТ-характеристики	Тактика динамического наблюдения	Вероятность злокачественности	Оценка распространенности в популяции
Недостаточные данные для анализа	Для анализа представлены неполные данные	0	Предыдущие КТ выполнялись, но результаты недоступны для сравнения Легкие не вошли полностью в зону сканирования	Сравнение с предыдущими результатами, полученными до стадирования по Lung-RADS		1%
	Отсутствие очагов или очаги доброкачественного характера	1	Очагов нет Очаг(и) с obavезвлениями в структуре: • полностью кальцинированные очаги; • очаги с obavезвлением в центре; • очаги с кольцевидным периферическим obavезвлением; • очаги с глыбчатыми obavезвлениями. Очаги с жировыми включениями в структуре	Однократный НДКТ-контроль через 12 мес	<1%	90%
Доброкачественные изменения	Очаги с низким риском малигнизации ввиду их размеров или отсутствия увеличения размеров	2	Солидный очаг(и) <6 мм или вновь выявленный очаг <4 мм			
			Субсолидный очаг(и) <6 мм в диаметре по данным первичного исследования			
Возможно доброкачественные	Более вероятно доброкачественные изменения, при которых показано краткосрочное наблюдение. В эту группу входят очаги с низким риском малигнизации	3	Очаг(и) полностью по типу «матового стекла» <20 мм или ≥20 мм без признаков роста или медленно растущий. Очаги 3, 4 категории, которые остаются неизменными ≥3 мес	Контроль НДКТ через 6 мес	1–2%	5%
			Солидный очаг(и): • от ≥6 до <8 мм при первичном сканировании; • новый очаг от 4 до <6 мм Субсолидный очаг(и): • полный размер очага ≥6 мм, размер солидной части <6 мм; • новый очаг общим диаметром обоих компонентов <6 мм Очаг(и) полностью по типу «матового стекла» ≥20 мм при первичном КТ или вновь появившийся			

Категория изменений	Описание категории	№ категории	КТ-характеристики	Тактика динамического наблюдения	Вероятность злокачественности	Оценка распространенности в популяции
Подозрительные на злокачественность изменения	Изменения, при выявлении которых рекомендовано проведение дополнительной диагностической биопсии	4А	Солидный очаг(и):	Контроль НДКТ через 3 мес. ПЭТ/КТ может быть использована при размерах солидного компонента более $\geq 8$ мм	5–15%	2%
			<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 8</math> мм <math>&lt; 15</math> мм при первичном исследовании;</li> <li>растущий очаг <math>&lt; 8</math> мм;</li> <li>новый очаг от <math>\geq 6</math> до <math>&lt; 8</math> мм</li> </ul>			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Субсолидный очаг(и)</li> <li><math>\geq 6</math> мм, общий диаметр с размером солидного компонента от <math>\geq 6</math> до <math>&lt; 8</math> мм;</li> <li>новый или растущий очаг с размером солидного компонента <math>&lt; 4</math> мм</li> </ul>	Эндобронхиальный узелок			
		4В	Солидный очаг(и):	КТ выполняется нативно либо в режиме ангиографии ПЭТ/КТ и/или исследования ткани опухоли, в зависимости от вероятности малигнизации и наличия сопутствующих заболеваний (ПЭТ/КТ может быть использована при размерах солидного компонента $\geq 8$ мм)	$> 15\%$	2%
			<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 15</math> мм;</li> <li>новый или увеличившийся в размерах <math>\geq 8</math> мм</li> </ul>			
		4Х	<ul style="list-style-type: none"> <li>Очаги 3 или 4 группы с дополнительными признаками злокачественности процесса, включающими:</li> <li>наличие спикул — «корона злокачественности»;</li> <li>очаги плотностью по типу «матового стекла», увеличившиеся в размерах в два раза за один год;</li> <li>увеличенные регионарные лимфатические узлы</li> </ul>			
Модифицированные группы	При наличии клинически значимых или потенциально значимых находок, не связанных с раком легких	S				
	Рак легких в анамнезе, больные возвращаются для дальнейшего скрининга	C				

**Категория 5:**

- КТ выполняется нативно или в режиме ангиографии;
- ПЭТ/КТ и/или исследование ткани опухоли, в зависимости от вероятности малигнизации и наличия сопутствующих заболеваний (ПЭТ/КТ может быть использована при размерах солидного компонента  $\geq 8$  мм).

Для рутинного использования наиболее удобна сводная таблица, в которой отражены категории пациентов и критерии диагностики, а также особенности стадирования и прогноз злокачественности (таблица).

### Важные примечания по использованию Lung-RADS

- Отсутствие признаков рака легкого при компьютерной томографии на момент исследования не свидетельствует о его отсутствии.
- Измерения размера проводятся в легочном окне, средний диаметр округляется до ближайшего целого числа; для круглых очагов достаточно измерения диаметра.
- При наличии множественных очагов, для скрининга необходимо выделить основные очаги с определением их категории и впоследствии определять их изменения.
- Рост: увеличением размера очага принято считать его увеличение на 1,5 мм и более.
- При выявлении множественных очагов категория оценивается по очагу с большей категорией, то есть более подозрительному на малигнизацию.
- Модифицированные категории S и C могут присваиваться пациентам любой основной категории от 0 до 4.
- Категория 4B: основывается на вероятности злокачественности процесса с учетом данных анамнеза и наличия в анамнезе факторов риска возникновения рака легкого.
- Пациенты со стабильными очагами 3 и 4A категорий переходят в категорию 2 с проведением скрининга с интервалом в 12 мес.

### Клинические примеры описания очагов (округлых образований) со стадированием по системе Lung-RADS (рис. 12, 13)

**Описание КТ-картины:**

- В S8 правого легкого выявлено образование округлой формы, с четкими ровными контурами, диаметром в аксиальной проекции 9 мм

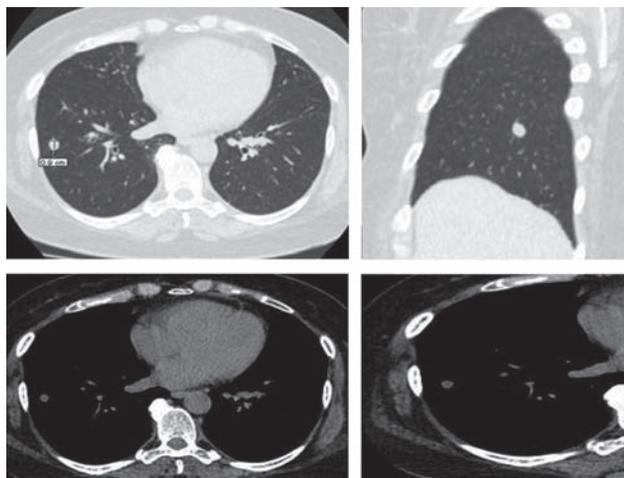


Рис. 12. Образование нижней доли правого легкого

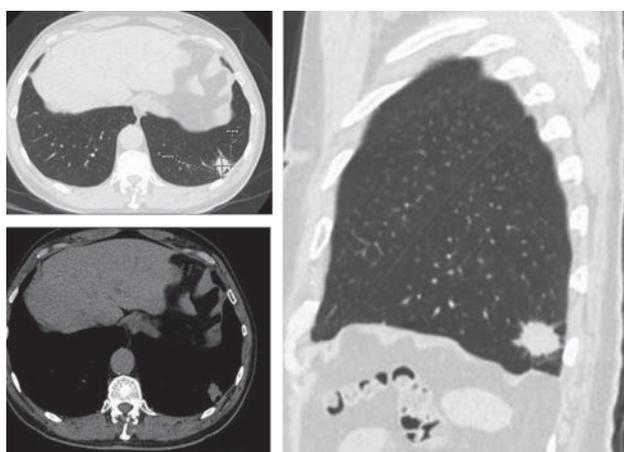


Рис. 13. Образование нижней доли левого легкого

(*im 214, легочное окно*), денситометрическими параметрами  $-98...+28$  HU (включения жировой плотности), расположенное на фоне неизменной легочной ткани.

**Вариант заключения:**

- КТ-признаки наиболее характерны для доброкачественного округлого образования S8 правого легкого (гамартохондромы). Рекомендовано динамическое КТ-наблюдение.

**Примечание:**

- Категория 1 Lung-RADS (если данный пациент участвует в скрининге рака легкого). КТ-контроль через год.

**Описание КТ-картины:**

- В S10 левого легкого субплеврально определяется образование неправильной округлой формы размерами  $25 \times 20$  (аксиальное сечение, *im 325, легочное окно*), с нечетким, лучистым

контуром (наличие спикул — «корона злокачественности»), мягкотканной плотности. Структура его однородна. В окружающей легочной ткани очаговые и инфильтративные изменения не определяются. Отмечается локальное утолщение прилежащей костальной плевры.

*Вариант заключения:*

- КТ-картина более характерна для периферического новообразования нижней доли левого легкого. Рекомендована морфологическая верификация.

*Примечание:*

- Категория 4X Lung-RADS (если данный пациент участвует в скрининге рака легкого).

## Обсуждение результатов и заключение

Стандартизованная интерпретация и контроль выявленных одиночных образований в легких по системе Lung-RADS™ является стройной системой, способной спрогнозировать риск злокачественности выявленных изменений в легких и предложить, опираясь на общепринятую критериальную базу, дальнейшую тактику обследования пациента (в первую очередь лучевого) и четкие критерии отбора пациентов на морфологическую верификацию. Безусловно, ни один алгоритм не может охватить все возможные варианты тактики обследования и наблюдения пациентов.

Эта система является инструментом для обеспечения качества стандартизации и интерпретации данных КТ и облегчения мониторинга результатов в

различных медицинских учреждениях. Она является составной частью множества стандартов, посвященных трактовке лучевых изображений (BI-RADS, CAD-RADS, LI-RADS и др.). Данные стандарты описания — необходимый инструмент, который помогает врачам лучевой диагностики и клиницистам понять друг друга. Применение стандарта помогает оптимизировать контрольные лучевые исследования у пациентов с впервые выявленными очагами и, что самое главное, стандартизирует проводимые исследования.

Следует отметить, что стандарты трактовки очагов (образований) в легких написаны по результатам множества исследований в странах с низким бременем туберкулеза, имеют онкологическую **направленность** и не учитывают инфекционную патологию. При анализе данных пациентов, поступивших на дифференциальную диагностику в СПб НИИФ за 2012–2017 гг., с достаточно высокой частотой в одиночных округлых образованиях (очагах) размером более 1,0 см верифицирован активный туберкулезный процесс. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью оценки возможности динамического наблюдения впервые выявленных очагов, попадающих под категорию 4A и более по Lung-RADS в странах с высоким бременем туберкулезной инфекции. Следует помнить, что малоинвазивные методы морфологической верификации являются высокоэффективными средствами диагностики туберкулеза [14].

Еще одним важным критерием их использования является применение к пациентам, выявленным при периодических скрининговых исследованиях и не имеющим клинической симптоматики.

## Список литературы

1. Трофимова Т.Н., Мищенко А.В., Минько Б.А. и др. Современные стандарты анализа лучевых изображений: руководство для врачей / под ред. проф. Т.Н. Трофимовой. СПб., 2017. 300 с. Trofimova T.N., Mishchenko A.V., Min'ko B.A. et al. Sovremennyye standarty analiza luchevykh izobrazheniy: rukovodstvo dlya vrachei / pod red. T.N. Trofimovoi. St. Petersburg, 2017. 300 s.
2. Aberle D., Duan F., Apgar C.K. et al. Comments on National Coverage Analysis (NCA) for Lung Cancer Screening with Low Dose Computed Tomography (CAG-00439N) Provided by members of the National Lung Screening Trial Research Team. Available at: Accessed October 13, 2014.
3. Хоружик С.А., Богусевич Е.В., Спринджук М.В., Снежко Э.В., Ковалев В.А., Тузиков А.В. Компьютер-ассистированная диагностика узловых образований в легких // Вопросы онкологии. 2011. Т. 57, № 1. С. 25–35. Khoruzhik S.A., Bogushevich E.V., Sprindzhuk M.V., Snezhko E.V., Kovalev V.A., Tuzikov A.V. Komp'yuter-assistirovannaya diagnostika uzlovykh obrazovaniy v legkikh // Voprosy onkologii. 2011. T. 57, N 1. S. 25–35.
4. Панченко И.Н., Гаврилов П.В., Арчакова Л.И. Значение флюорографического обследования в выявлении различных форм и фаз туберкулеза легких (на примере республики Коми) // Торакальная радиология. Силлабус Международной конференции и школы для врачей / под ред. И.Е. Тюрина. СПб., 2010. С. 220–221. Panchenko I.N., Gavrilov P.V., Archakova L.I. Znacheniye flyuorograficheskogo obsledovaniya v vyavlenii razlichnykh form i faz tuberkuleza legkikh (na primere respubliky Komu) // Torakal'naya radiologiya Sillabus Mezhdunarodnoi konferentsii i shkoly dlya vrachei. St. Petersburg, 2010. S. 220–221.
5. Тюрин И.Е. Одиночные очаги в легких: критерии дифференциальной диагностики // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2013. Т. 3. № 3. С. 50–52. Tyurin I.E. Oдиночные ochagi v legkikh: kriterii differentsial'noi diagnostiki // Rossiiskii elektronnyy zhurnal luchevoi diagnostiki. 2013. T. 3, N 3. S. 50–52.
6. Brandman S., Ko J.P. Pulmonary nodule detection, characterization, and management with multidetector computed tomography // J. Thorac. Imaging. 2011. Vol. 26. P. 90–105.
7. Михайлов С.М., Карачевцева М.А., Кечаева Н.В., Соколова О.П. Экспертиза качества медицинской помощи как составная

- часть оценки качества во фтизиатрии // Медицинский альянс. 2015. № 3. С. 32–35. *Mikhailov S.M., Karachevtseva M.A., Kechaeva N.V., Sokolova O.P.* Ekspertiza kachestva meditsinskoi pomoshchi kak sostavnaya chast' otsenki kachestva vo ftiziatrii // Meditsinskii al'yans. 2015. N 3. S. 32–35.
8. ACR. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS). Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS.pdf>. Accessed October 14, 2014.
  9. *Swensen S.J. et al.* CT Screening for Lung Cancer: Five-year Prospective Experience // *Radiology*. 2005. Vol. 235. P. 259–265. doi.org/10.1148/radiol.2351041662.
  10. *Henschke C.I. et al.* CT Screening for Lung Cancer // *AJR*. 2002. Vol. 178. P. 1053–1057.
  11. *Yankelevitz D.F. et al.* CT Screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds // *Radiology*. 2015. Vol. 277. P. 555–564.
  12. *Lee et al.* Pure Ground-Glass Opacity Neoplastic Lung Nodules Histopathology, Imaging, and Management // *AJR*. 2014. Vol. 202. P. 224–233.
  13. *Oda S. et al.* Ground-Glass Opacities on Thin-Section Helical CT: Differentiation Between Bronchioloalveolar Carcinoma and Atypical Adenomatous Hyperplasia // *AJR*. 2008. Vol. 190. P. 1363–1368. doi: 10.2214/AJR.07.3101.
  14. *Яблонский П.К., Васильев И.В., Соколов Е.Г.* Роль хирургии в диагностике и лечении туберкулеза легких // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2016. № 3. С. 64–70. *Yablonskiy P.K., Vasil'ev I.V., Sokolovich E.G.* Rol' hirurgii v diagnostike i lechenii tuberkuleza legkih // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Medicina*. 2016. N 3. S. 64–70.

Поступила в редакцию 28.08.2017 г.

### Сведения об авторах:

*Гаврилов Павел Владимирович* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лучевая диагностика» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: [spbniifrentgen@mail.ru](mailto:spbniifrentgen@mail.ru);

*Баулин Иван Александрович* — кандидат медицинских наук, заведующий отделом лучевой диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: [ivanbaulin@yandex.ru](mailto:ivanbaulin@yandex.ru);

*Лукина Ольга Васильевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделением Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: [griluk@yandex.ru](mailto:griluk@yandex.ru).

# Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты

О.Г. Комиссарова<sup>1,2</sup>, Р.Ю. Абдуллаев<sup>1</sup>, А.М. Михайловский<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер

## Diabetes mellitus as a risk factor for tuberculosis: pathophysiological aspects

O. Komissarova<sup>1,2</sup>, R. Abdullaev<sup>1</sup>, A. Michaylovskiy<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> Orenburg Regional Antituberculosis Clinic

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

В настоящем обзоре приведены данные из разных регионов мира, свидетельствующие, что сахарный диабет является фактором риска развития туберкулеза. Кроме того, освещены данные литературы об иммунологических и биохимических механизмах восприимчивости туберкулезу при сахарном диабете. Анализ результатов многочисленных исследований позволяет заключить, что наличие сахарного диабета ассоциируется с отсроченным иммунным ответом при инфицировании МБТ. Гипергликемия вызывает нарушение функции макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. В частности, снижается хемотаксическая и фагоцитарная функция макрофагов, блокируется экспрессия сигналов от инфицированных макрофагов, снижается скорость миграции лимфоцитов и нейтрофилов, а также уровень цитокинов, связанных с врожденным и приобретенным иммунитетом. Комбинация всех этих процессов на протяжении первых 2 нед после заражения создает условия для быстрого размножения МБТ и тем самым повышает риск развития туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез, сахарный диабет, иммуносупрессия, активированные формы кислорода, конечные продукты гликирования

### Summary

This review presents data from various regions of the world indicating that diabetes is a risk factor for the development of tuberculosis. In addition, the literature data on the immunological and biochemical mechanisms of susceptibility to tuberculosis in diabetes mellitus are given. Analysis of the results of some studies suggest that the presence of diabetes mellitus is associated with a delayed immune response when infected with *M. tuberculosis*. Hyperglycemia causes a disturbance in the function of macrophages, lymphocytes and neutrophils. In particular, the chemotactic and phagocytic function of macrophages decreases, the expression of signals from infected macrophages is blocked, the rate of migration of lymphocytes and neutrophils decreases, as well as the level of cytokines associated with congenital and acquired immunity. The combination of all these processes during the first two weeks after infection creates conditions for rapid multiplication of the *M. tuberculosis* and thereby increases the risk of tuberculosis.

**Key words:** tuberculosis, diabetes mellitus, immunosuppression, reactive oxygen species, glycation end products

В настоящее время туберкулез остается глобальной проблемой современной медицины. Ситуация по туберкулезу в мире остается напряженной. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. 10,4 млн человек заболели туберкулезом и 1,4 млн умерли от этой болезни [1]. Наиболее сложная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу складывается в развивающихся странах, на которые приходится 99% смертельных исходов и 95% новых случаев туберкулеза [1]. Напряженность эпидемической ситуации по туберкулезу усугубляется неуклонным ростом числа больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. В 2015 г. у 580 000 людей в мире развился туберкулез с МЛУ-МБТ. При этом среди впервые выявленных больных МЛУ-МБТ выявлялись в 3,3%, а среди ранее леченых пациентов — в 20% случаев. Более половины больных МЛУ туберкулезом проживают в Индии, Китае и Российской Федерации (РФ). У 9,7% больных МЛУ туберкулезом были идентифицированы МБТ с широкой лекарственной устойчивостью [1].

В последние годы в Российской Федерации отмечается значительное снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза. Заболеваемость туберкулезом в РФ в 2015 г. по сравнению с 2008 г. снизилась в 1,47 раза (если в 2008 г. заболеваемость туберкулезом составляла 85,1, то в 2015 г. — 57,7 человек на 100 тыс. населения). Показатель смертности уменьшился в 2 раза — с 18,4 в 2008 г. до 9,2 в 2015 г. [2].

Несмотря на снижение отдельных эпидемиологических показателей, ситуация по туберкулезу в Российской Федерации продолжает оставаться напряженной. Обусловлено это, с одной стороны, ростом распространенности МЛУ туберкулеза, а с другой — увеличением числа пациентов туберкулезом с сопутствующими заболеваниями. Большой вклад в ухудшение эпидемиологической обстановки по туберкулезу вносят ВИЧ-инфекция и сахарный диабет. Если в 2009–2013 гг. имела место стабилизация показателя заболеваемости МЛУ туберкулезом на уровне 4,0–4,1, то в 2014 г. этот показатель составил 4,6, а в 2015 г. — 5,2 случая на 100 тыс. населения. Кроме того, отмечается рост доли больных МЛУ туберкулезом среди бактериовыделителей от 13,0 в 2009 до 23,0 в 2015 г. (1,77 раза) [2].

Сложность эпидемической ситуации по туберкулезу обусловлена также значительным ростом числа больных с сопутствующим сахарным диабетом. Сахарный диабет (СД) по темпам распространения опережает все неинфекционные заболевания. По данным Международной диабетической федерации (МДФ), в 2015 г. в мире насчитывалось 415 млн больных СД (мужчин 215,2 млн, женщин — 199,5 млн) [3].

В настоящее время каждый 11-й человек на Земле болен СД. По прогнозам МДФ, в 2040 г. число больных СД достигнет 642 млн человек и каждый 10-й будет болеть СД (мужчин — 328,4 млн, женщин — 313,3 млн) [3]. 80% случаев СД регистрируется в странах с низким и средним уровнем доходов, где наблюдается и высокая заболеваемость ТБ. В странах с высоким уровнем доходов 91% больных страдают СД 2-го типа.

Последние годы в РФ отмечается неуклонный рост заболеваемости СД. РФ по числу больных СД в мире занимает пятое место. Если в 2000 г. по данным Госрегистра в РФ было зарегистрировано 2,043 млн пациентов СД, то в 2015 г. эта цифра составила 4,3 млн человек (рост в 2,1 раза). В 2015 г. в РФ зарегистрировано 4 300 563 больных СД (СД 1-го типа — 227 530, СД 2-го типа — 3 988 718, другие типы — 54 435) [4].

Значимость проблемы сахарного диабета для фтизиатров обусловлена тем, что наряду с другими факторами СД является фактором риска развития туберкулеза [5]. Некоторые крупномасштабные продольные когортные исследования убедительно свидетельствуют об этом. Так, С.С. Leung и соавт. (2008) в когортном исследовании 42 116 больных, находившихся в стационарах Гонконга в период 2000–2005 гг., установили, что наличие СД является фактором риска развития активного туберкулеза легких с бактериовыделением. При этом риск развития туберкулеза в значительной степени был связан с декомпенсированностью СД [6]. При уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7% риск развития туберкулеза был низким (относительный риск равнялся 0,68; 95% ДИ 0,33–1,36). Напротив, у пациентов с плохой контролируемостью гликемии (HbA1c >7%) риск развития туберкулеза был значительно выше (ОР=2,56; 95% ДИ 1,95–3,35) [6].

В Южной Корее 3-летнее продольное исследование с участием 800 000 государственных служащих показало, что относительный риск развития туберкулеза у больных сахарным диабетом по сравнению с недиабетическим контролем составил 3,47 (95% ДИ 2,98–4,03) [7].

В Индии, по данным V. Viswanathan и соавт. (2012), нарушение углеводного обмена наблюдается у 49% пациентов туберкулезом легких. Из них у 25% был выявлен СД и у 24% — пограничные нарушения углеводного обмена (ПНУО) [8].

V. Hall и соавт. (2011) установили, что в странах Африки к югу от Сахары распространенность туберкулеза, сочетанного с СД, колеблется в пределах от 1% (в Уганде) до 12% (в Кении) [9].

В Австралии, в стране с низким бременем туберкулеза (заболеваемость туберкулезом составляет 5,8 на 100 тыс. населения), риск развития туберкулеза среди

больных СД умеренный (с поправкой относительный риск составляет 1,48; 95% ДИ 1,04–2,10) [10].

По данным А. Perez и соавт. (2006), в штате Техас (США) среди жителей, болеющих СД в приграничных с Мексикой регионах, туберкулез развивается в 3,1 раза чаще по сравнению с жителями без СД (95% ДИ 2,27–4,26) [11].

S.S. Jick и соавт. (2006), изучив все случаи туберкулеза в Великобритании в период 1990–2001 гг., установили, что отношение шансов для туберкулеза среди больных СД с учетом возраста, пола и специальности составляет 3,8 (95% ДИ 2,3–6,1) [12].

C.Y. Jeon и соавт. (2010) при метаанализе 12 исследований по скринингу туберкулеза у больных СД установили, что распространенность туберкулеза у лиц с СД колеблется в пределах от 1,7 до 36% [13].

СД является наиболее значимым фактором риска развития туберкулеза, чем ВИЧ-инфекция, поскольку число людей, страдающих диабетом, значительно больше. Так, S. Gupta и соавт. (2011) по результатам ретроспективного исследования установили, что СД являлся фактором риска для развития туберкулеза легких в 30,9% случаев, а ВИЧ-инфекция — лишь в 10,6% [14]. По данным E. Corbett и соавт. (2003), развитию туберкулеза СД способствовал в пять раз чаще, чем ВИЧ-инфекция (25% против 5%) [15].

Эти крупные исследования с участием нескольких тысяч пациентов убедительно показывают, что сахарный диабет является значимым фактором риска развития активного туберкулеза.

Отношения между ТБ и СД являются двунаправленными. Туберкулез может привести к развитию нового случая СД [13, 16].

Туберкулез нарушает толерантность к глюкозе и вызывает гипергликемию [13, 17]. По данным ряда авторов, СД у больных туберкулезом развивается в 3–5 раз чаще, чем у остального населения [5, 17, 18]. D. Christopher и соавт. (2014) при обследовании больных туберкулезом легких у 23,8% из 1980 человек выявили нарушения углеводного обмена. У 91,5% пациентов был диагностирован СД 2-го типа, у 1,5% — СД 1-го типа и у 7,0% — пограничные нарушения углеводного обмена [16]. По данным B.I. Restrepo и соавт. (2011), в штате Техас (США) нарушение углеводного обмена среди больных туберкулезом диагностировалось у 39%, а в Мексике — у 36% [19]. Метаанализ 18 исследований по скринингу нарушений углеводного обмена у больных туберкулезом показал, что распространенность СД у этой категории пациентов высока и варьирует в диапазоне от 1,9 до 35%. [13].

Несмотря на то, что причиной нарушения углеводного обмена при туберкулезе может быть тяжелый стресс, связанный с самой инфекцией, основным фактором в этом процессе является гипопункция

поджелудочной железы [13, 18]. Активный туберкулез является известной причиной панкреатита, который может проявить себя только после развития сахарного диабета. В эксперименте на кроликах установлено, что при развитии туберкулеза на фоне уже существующего аллоксанового диабета наблюдается уменьшение размеров поджелудочной железы и уменьшение числа бета-клеток [5, 18].

Касаясь вопроса последовательности возникновения СД и туберкулеза при их сочетании, следует отметить, что в большинстве случаев туберкулез присоединяется к диабету (75–85%), в 5–10% туберкулез предшествует диабету и в 15–20% случаев оба заболевания выявляются одновременно. Наиболее тяжелое течение приобретает первый вариант сочетания заболеваний [5, 18].

В последние десятилетия распространенность туберкулеза, сочетанного с СД, в странах с низким и средним уровнем дохода резко возросла и представляет серьезную угрозу для глобального здравоохранения, что заставляет уделять большое внимание этой проблеме. На протяжении последних 5 лет на конференциях Всемирного Союза по борьбе с легочными заболеваниями, а также на конгрессах Европейского респираторного общества одной из главных обсуждаемых тем является туберкулез у больных с сопутствующим СД. Кроме того, в Бали (Индонезия) 2–3 ноября 2015 г. при поддержке международного союза по борьбе с туберкулезом и Всемирного фонда по диабету был проведен первый Международный саммит, посвященный туберкулезу у больных СД. По завершении этого саммита была подписана декларация Бали по принятию эффективных мер для борьбы с надвигающейся ко-эпидемией — туберкулез и сахарный диабет [20].

Повышенная восприимчивость к туберкулезу показана также на моделях животных с сочетанной патологией — туберкулез и сахарный диабет. O. Saiki и соавт. (1980) при инфицировании мышей с гипергликемией, вызванной с использованием стрептозотцина (разрушает инсулин-синтезирующие клетки), установили, что через 3 мес после инфицирования более 90% мышей умерли [21]. В группе мышей, инфицированных МБТ без гликемии, к этому сроку умерло менее 10% животных.

В основе повышенной чувствительности больных с СД к туберкулезу лежат нарушения процессов, связанных с врожденным и адаптивным иммунным ответом на присутствие в организме МБТ. В литературе имеется определенный объем информации, посвященной изучению нарушения функций иммунных клеток (моноциты/макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы) при гипергликемии. Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в защите от туберкулезной инфекции.

Имеются данные о том, что при СД нарушается процесс распознавания, захвата и проглатывания МБТ моноцитами/макрофагами. Так, D. Gomez и соавт. (2013) установили, что у больных СД по сравнению со здоровыми скорость захвата и проглатывания МБТ моноцитами/макрофагами значительно ниже. Эти нарушения особенно выражены у пациентов с плохим гликемическим контролем [22].

Ряд авторов наблюдали снижение бактерицидной функции альвеолярных макрофагов при туберкулезе, сочетанном с СД. Так, I. Sugawara и соавт. (2008) установили, что при гипергликемии альвеолярные макрофаги (AM) крыс производят меньше оксида азота (NO) после инкубации с МБТ по сравнению с AM крыс без гликемии [23]. С.Н. Wang и соавт. (1999) показали, что альвеолярные макрофаги от пациентов с туберкулезом, сочетанным с СД, в ответ на форбол 12-миристант 13-ацетат производят меньше  $H_2O_2$ , чем клетки пациентов без гликемии [24].

По данным Т.Ф. Смуровой и С.И. Ковалевой (2007), липемия и кетоз, которые наблюдаются у больных сахарным диабетом, нарушают фагоцитарную функцию макрофагов [18]. При повышении концентрации триглицеридов в крови часть их задерживается в мезенхимальных элементах легкого и захватывается альвеолярными макрофагами. При недостаточности липолитической активности в альвеолярных макрофагах накапливается большое количество липидов, что приводит к нарушению их фагоцитарной активности.

Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в регуляции адаптивного иммунного ответа. В литературе имеется ряд экспериментальных и клинических работ, где повышенную восприимчивость к туберкулезу при СД связывают с задержкой иммунной реакции на присутствие инфицированных микобактериями альвеолярных макрофагов. Так, T. Vallerskog и соавт. (2010) в эксперименте установили, что у мышей без гипергликемии через 2 нед после аэрозольного заражения в тканях легких вокруг инфицированных микобактериями альвеолярных макрофагов скапливались миелоидные клетки [25]. У мышей с гипергликемией в аналогичных условиях вокруг инфицированных МБТ AM наблюдалось лишь небольшое количество миелоидных клеток. По мнению авторов, причиной медленной миграции лейкоцитов при СД являются нарушение (задержка) экспрессии сигналов от МБТ инфицированных макрофагов и поздняя миграция ИФН- $\gamma$ -продуцирующих Т-клеток [25].

G.W. Martens и соавт. (2007) в эксперименте на мышах изучали влияние гипергликемии на восприимчивость туберкулеза [26]. Мышей линии C57BL/6 для создания гипергликемии обрабатывали со стреп-

тозотоцином и затем заражали *M. tuberculosis* штамма Erdman. Контрольную группу составили мыши без гликемии. Установлено, что через 8 и 16 нед после заражения у мышей с гипергликемией наблюдается более высокая бактериальная нагрузка с большим объемом воспалительных процессов в легких по сравнению с мышами без гипергликемии. При этом абсолютные количества  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-клеток, макрофагов и нейтрофилов, а также уровни интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ), ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  в легочной ткани через 16 нед после заражения были выше у мышей с гипергликемией. По экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота различия между группами не выявлены. Как видно из приведенных данных, несмотря на избыток всех основных типов иммунокомпетентных клеток и цитокинов, которые обычно ассоциируются с успешной защитой от туберкулеза, специфический процесс протекал тяжелее. И поэтому авторы в другом эксперименте проводили отслеживание иммунного ответа, начиная с 7-го дня после заражения, и установили, что наиболее низкие уровни ИФН- $\gamma$  в легких у мышей с гипергликемией наблюдаются в период первых 2 нед после заражения МБТ, и именно в этот период обнаруживается значительное повышение бактериальной нагрузки в легких. Эта разница в ранней продукции ИФН- $\gamma$  между животными с гипергликемией и без нее нивелировалась к 4-й неделе после заражения. В более поздние сроки после заражения в легких у мышей с гипергликемией число иммунокомпетентных клеток было больше и выявлялись более высокие уровни цитокинов [26].

S. Yamashiro и соавт. (2005) установили, что число колониеобразующих единиц (КОЕ) МБТ в легочной ткани мышей с гипергликемией (обработанных стрептозотоцином) через 14 дней после внутривенного заражения *M. tuberculosis* штамма H37Rv значительно возросло. При этом уровень ИФН- $\gamma$  в гомогенате легочной ткани у животных с гипергликемией был значительно меньше. Через 35 дней после заражения число КОЕ МБТ было в 3 раза больше по сравнению с предыдущим сроком. К этому сроку наблюдался рост уровня ИФН- $\gamma$ . В группе животных, гипергликемию которых, начиная со 2-го дня после заражения, лечили инсулином, бактериальная нагрузка через 35 дней была значительно ниже по сравнению с животными, не получившими инсулин [27].

В литературе имеется ряд клинических исследований, посвященных изучению нарушений врожденного и приобретенного иммунного ответа. В.І. Restrepo и соавт. (2008) показали, что при СД нарушается регуляция синтеза цитокинов, связанных с врожденным (ИЛ-1 $\beta$ ; ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8) и приобретенным иммунитетом (ИЛ-10, ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ ), особенно

у пациентов с повышенным уровнем гликированного гемоглобина [28]. По данным N.P. Kumar (2013), у больных туберкулезом и СД повышаются уровни цитокинов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-5 и ИЛ-17А по сравнению с недиабетическими пациентами [29]. Q. Zhang и соавт. (2011) установили, что больные туберкулезом, сочетанным с СД, имели более высокий процент NK-клеток в периферической крови и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) по сравнению с больными туберкулезом без СД [30].

В литературе имеются немногочисленные работы, посвященные изучению роли нейтрофилов при СД. Установлено, что гипергликемия способствует повышению адгезии, снижению хемотаксиса, дефекту фагоцитоза, а также снижению бактерицидной активности нейтрофилов [31, 32]. Обнаружено, что гликированный коллаген препятствует миграции нейтрофилов [32]. Эти данные позволяют заключить, что при гипергликемии из-за развития определенных барьеров наблюдается отсроченная воспалительная реакция.

В настоящее время в качестве одного из факторов, способствующих повышенной восприимчивости туберкулезу у больных СД, рассматривается эпигенетическое перепрограммирование, приводящее к посттрансляционной модификации хроматина, которая влияет на экспрессию генов. По данным F. Giacco, M. Brownlee и соавт., при СД происходит опосредованное активированными формами кислорода (АФК) повреждение ДНК моноцитов периферической крови, одним из последствий которого является укорочение теломера, что способно ускорить их старение [33].

В литературе накопился определенный объем информации о биохимических механизмах, участвующих в регуляции иммунных реакций и играющих важную роль в восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете. При гипергликемии нарушается физиологический механизм утилизации глюкозы и, соответственно, включаются альтернативные пути ее окисления, в процессе которых вырабатывается избыток АФК, первым и главным из которых является супероксиданион ( $O_2^-$ ) [33–35]. Являясь мощными окислителями, АФК способны изменять структуру белков и нуклеиновых кислот, а также инициировать перекисное окисление мембранных липидов [34]. Под влиянием АФК увеличивается содержание полиолов и гексозааминов, повышается активность протеинкиназы С (ПКС), возрастает уровень конечных продуктов гликирования (КПГ) и усиленно экспрессируются их рецепторы. Полиолы, потребляя НАДФН, снижают уровень одного из важных компонентов глутатион-редокс системы — восстановленного глу-

татиона. В результате снижается скорость процессов нейтрализации АФК и увеличивается окислительный стресс [25, 35]. Гексозамин способствует гиперпродукции уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамина, который, в свою очередь, может вызывать изменение функции ядерных и цитоплазматических белков, включая факторы транскрипции [35]. Метилглиоксаль (конечный продукт гликирования) способствует апоптозу макрофагов, инфицированных с МБТ [35]. Под влиянием АФК ингибируется активность глицеральдегид-фосфатдегидрогеназы, что приводит к повышению внутриклеточного уровня триозафосфата, который является предшественником диацилглицерина (активатора ПКС). В результате происходит патологическое повышение активности  $\beta$ - и  $\delta$ -изоформ ПКС [35]. Установлено, что АФК стимулируют экспрессию не только рецепторов КПГ, но и к белкам, участвующим во внутриклеточных процессах дифференцировки [35].

## Заключение

Проблеме туберкулеза у больных сахарным диабетом в последние годы уделяется все большее внимание. Повышенный интерес обусловлен объективными факторами: с одной стороны — ростом числа больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, наличие которой является одним из ведущих факторов, снижающих эффективность этиотропной терапии, с другой — неуклонным увеличением распространенности сахарного диабета. Эпидемия СД может привести к всплеску туберкулеза в эндемичных районах (странах Азии и Африки, РФ). Данная объективная реальность объясняет актуальность проблемы сочетанной патологии, а также необходимость правильного понимания механизмов развития туберкулезного процесса у этой категории больных.

Результаты приведенных многочисленных исследований позволяют заключить, что наличие СД ассоциируется с отсроченным иммунным ответом при инфицировании МБТ. Гипергликемия вызывает нарушение функции макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. В частности, снижается хемотаксическая и фагоцитарная функция макрофагов, блокируется экспрессия сигналов от инфицированных макрофагов, снижается скорость миграции лимфоцитов и нейтрофилов, а также уровень цитокинов, связанных с врожденным и приобретенным иммунитетом. Комбинация всех этих процессов на протяжении первых 2 нед после заражения создает условия для быстрого размножения МБТ и тем самым повышает риск развития туберкулеза.

## Список литературы

1. WHO/HTM/TB/2016.13 Global Tuberculosis report 2016. [Electronic resource]. WHO [Official website]. URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en).
2. Нечаева О.Б. Предварительные результаты эпидемиологических показателей по туберкулезу за 2015 год. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России [Официальный сайт]. <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html>. Nechaeva O.B. Predvaritel'nye rezul'taty epidemiologicheskikh pokazatelei po tuberkulezu za 2015 god.
3. IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition revision 2015. IDF [Official website]. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
4. Госрегистр. Данные 2000–2015. <http://diaregistry.ru>.
5. Комиссарова О.Г. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 11. С. 3–7. Komissarova O.G. Tuberkulez legkikh u bol'nykh sakharnym sakharnym diabetom // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2012. N 11. S. 3–7.
6. Leung C.C., Lam T.H., Chan W.M. et al. Diabetic Control and Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 167, N 12. P. 1486–1494.
7. Kim S.J., Hong Y.P., Lew W.J. et al. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics // *Tuberc. Lung Dis.* 1995. Vol. 76. P. 529–533.
8. Viswanathan V., Kumpatla S., Aravindalochanan V. et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes and associated risk factors among tuberculosis patients in India // *PLoS Med.* 2012. Vol. 7. P. e41367.
9. Hall V., Thomsen R., Henriksen O., Lohse N. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999–2011: epidemiology and public health implications. A systematic review // *BMC Public Health.* 2011. Vol. 11. P. 564.
10. Dobler C.C., Flack J.R., Marks G.B. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study // *BMJ Open.* 2012. Vol. 2. P. e000666.
11. Perez A., Brown H.S. 3<sup>rd</sup>, Restrepo B.I. Association between tuberculosis and diabetes in the Mexican border and non-border regions of Texas // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006. Vol. 74. P. 604–611.
12. Jick S.S., Lieberman E.S., Rahman M.U., Choi H.K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 55. P. 19–26.
13. Jeon C.Y., Harries A.D., Baker M.A. et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review // *Trop. Med. Int. Health.* 2010. Vol. 15, N 11. P. 1300–1314.
14. Gupta S., Shenoy V., Mukhopadhyay C. et al. Role of risk factors and socio-economic status in pulmonary tuberculosis: a search for the root cause in patients in a tertiary care hospital, South India // *Trop. Med. Int. Health.* 2011. Vol. 16. P. 74–78.
15. Corbett E., Watt C., Walker N. et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 169. P. 1009–1021.
16. Christopher D., Mitras S., Sarojini Y. et al. Burden of diabetes among patients with tuberculosis: ten-year experience in an Indian tertiary care teaching hospital // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014. Vol. 18, N 11 (Suppl.1). P. 136.
17. Niazi A.Kh., Kalra S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control // *J. Diabetes Metabolic Disorders.* 2012. Vol. 11. P. e28.
18. Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. М.: Медкнига, 2007. 317 с. Smurova T.F., Kovaleva S.I. Tuberkulez i sakharnyi diabet. M.: Medkniga, 2007. 317 s.
19. Restrepo B.I., Camerlin A., Rahbar M. et al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases // *Bull World Health Organ.* 2011. Vol. 89. P. 352–359.
20. WDF. Bali Declaration calls for action against TB-diabetes co-epidemic. [Electronic resource]. WDF [Official website]. [www.worlddiabetesfoundation.org/news/bali-declaration](http://www.worlddiabetesfoundation.org/news/bali-declaration).
21. Saiki O., Negoro S., Tsuyuguchi I., Yamamura Y. Depressed immunological defence mechanisms in mice with experimentally induced diabetes // *Infect. Immun.* 1980. Vol. 28. P. 127–131.
22. Gomez D., Twahirwa M., Schlesinger L., Restrepo B. Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control // *Tuberculosis.* 2013. Vol. 93. P. 192–197.
23. Sugawara I., Mizuno S. Higher susceptibility of type 1 diabetic rats to Mycobacterium tuberculosis infection // *Tohoku. J. Exp. Med.* 2008. Vol. 216. P. 363–370.
24. Wang C.H., Yu C.T., Lin H.C. et al. Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis // *Tuber. Lung Dis.* 1999. Vol. 79. P. 235–242.
25. Vallerskog T., Martens G., Kornfeld H. Diabetic mice display adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 6275–6282.
26. Martens G.W., Arian M. C., Lee J. et al. Tuberculosis Susceptibility of Diabetic Mice // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2007. Vol. 37. P. 518–524.
27. Yamashiro S., Kawakami K., Uezu K. et al. Lower expression of Th1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus infected with Mycobacterium tuberculosis // *Clin. Exp. Immunol.* 2005. Vol. 139. P. 57–64.
28. Restrepo B.I., Fisher-Hoch S.P., Pino P.A. Tuberculosis in Poorly Controlled Type 2 Diabetes: Altered Cytokine Expression in Peripheral White Blood Cells // *Clin Infect. Dis.* 2008. Vol. 47, N 5. P. 634–641.
29. Kumar N.P., Sridhar R., Banurekha V.V. et al. Type 2 diabetes mellitus coincident with pulmonary tuberculosis is associated with heightened systemic type 1, type 17 and other proinflammatory cytokines // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013. Vol. 10. P. 441–449.
30. Zhang Q., Xiao H., Sugawara I. Tuberculosis complicated by Diabetes Mellitus of Shanghai Pulmonary Hospital, China // *Jpn. Infect. Dis.* 2009. Vol. 62. P. 390–391.
31. Tater D., Tepaut B., Bercovici J.P., Youinou P. Polymorphonuclear cell derangements in type I diabetes // *Horm Metab. Res.* 1987. Vol. 19. P. 642–647.
32. Wykretowicz A., Wierusz-Wysocka B., Wysocki J. et al. Impairment of the oxygen-dependent microbicidal mechanisms of polymorphonuclear neutrophils in patients with type 2 diabetes is not associated with increased susceptibility to infection // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1993. Vol. 19. P. 195–201.
33. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature.* 2001. Vol. 414. P. 813–820.
34. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного

диабета на течение туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 5–10. *Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu.* Patofiziologicheskie predposylki neblagopriyatnogo vliyaniya sakharnogo diabeta na techenie

tuberkuleza legkikh // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014. N 3. S. 5–10.  
35. *Martinez N., Kornfeld H.* Diabetes and immunity to tuberculosis. Eur. J. Immunol. 2014. Vol. 44, N 3. P. 617–626.

Поступила в редакцию 27.07.2017 г.

#### Сведения об авторах:

*Комиссарова Оксана Геннадьевна* — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, профессор кафедры фтизиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, тел.: (499) 785-90-60; e-mail: okriz@rambler.ru;

*Абдуллаев Ризван Юсиф оглы* — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, заведующий лабораторией биохимии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, тел.: (499) 748-30-23; e-mail: rizvan0403@yandex.ru;

*Михайловский Александр Мадестович* — заведующий патологоанатомическим отделением Оренбургского областного клинического противотуберкулезного диспансера, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Оренбургского государственного медицинского университета; 460041, Оренбург, Нежинское шоссе, д. 6, тел.: (922) 627-75-22; e-mail: michailovsky2007@yandex.ru.

УДК 615.361:618.12-002.5

# Влияние клеточной терапии мезенхимными клетками стромы костного мозга на процессы репарации при экспериментальном туберкулезном сальпингите

Ф.М. Гусейнова<sup>1</sup>, Т.И. Виноградова<sup>1</sup>, Н.В. Заболотных<sup>1</sup>, Б.М. Ариэль<sup>1</sup>,  
Д.А. Ниаури<sup>2,4</sup>, Н.М. Юдинцева<sup>3</sup>, М.Л. Витовская<sup>1</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup> Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

## The impact of cellular therapy with mesenchymal stem cells of bone marrow on reparation at experimental tuberculous salpingitis

F. Guseinova<sup>1</sup>, T. Vinogradova<sup>1</sup>, N. Zabolotnykh<sup>1</sup>, B. Ariel<sup>1</sup>, D. Niaury<sup>2,4</sup>,  
N. Yudintceva<sup>3</sup>, M. Vitovskaya<sup>1</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup> Institute of cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

<sup>4</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

Целью данного исследования явилась оценка эффективности использования аллогенных мезенхимных клеток стромы костного мозга (МСК) (5 млн/мл однократно) в сочетании со специфической терапией при экспериментальном туберкулезе женских половых органов у кроликов. Показано, что присоединение МСК к противотуберкулезной терапии снижает степень сенсбилизации и активность специфического воспалительного процесса, предотвращает деформацию ампулярного отдела маточной трубы, способствует восстановлению ее структурно-функциональной целостности, препятствует раннему фиброзированию

и обеспечивает реэпителизацию внутренней выстилки маточной трубы.

**Ключевые слова:** мезенхимные клетки стромы костного мозга, экспериментальный туберкулезный сальпингит, репарация, избыточное фиброзирование

### Summary

The objective of this study was to evaluate the effectiveness of the usage of allogenic mesenchymal stem cells of the bone marrow (MSCs) (5 million/ml once) in combination with the specific therapy for experimental female genital tuberculosis in rabbits. It is shown that the

addition of MSCs to anti-tuberculous therapy reduces the severity of sensibilization and the activity of a specific inflammatory process, prevents the deformation of the ampulla of the fallopian tube, contributes to the restoration of its structural and functional integrity, prevents early

fibrosis and provides re-epitelization of the inner lining of the fallopian tube.

**Keywords:** mesenchymal stem cells of bone marrow, experimental tuberculous salpingitis, reparation, excess of fibrosis

## Введение

Есть все основания полагать, что живейший интерес, проявляемый в мире к стволовым клеткам, является неслучайным. Он вполне оправдывается как в чисто теоретическом (биологическом), так и в сугубо практическом (медицинском) отношении. Найдется сравнительно немного медицинских проблем, покоящихся на столь же солидном биологическом фундаменте. В 60-х гг. XX века в экспериментальных работах А.Я. Фриденштейна [1, 2] было убедительно показано, что в костном мозге, тимусе и селезенке мышей имеются клетки *sui generis*, сохраняющие высокий пролиферативный потенциал и способность к дифференцировке в фибробласты, а также в кость, хрящ и клетки стромы кроветворных органов. Это позволило рассматривать такие клетки в качестве стволовых клеток стромы, поскольку их способность к дифференцировке сохранялась после длительного культивирования *in vitro*. Тем самым получили практическое воплощение гипотезы А.А. Максимова [3] и А.А. Заварзина [4], согласно которым недифференцированные клетки мезенхимы сохраняются в ходе онтогенеза, составляя надежный источник формирования различных клеток соединительной ткани, прежде всего фибробластов, и во взрослом организме.

В настоящее время получила широкое признание и нашла живой отклик концепция А. Каплана [5], закрепившая за мезенхимной стволовой клеткой роль всеобщего предшественника клеток некроветворных тканей мезенхимного генеза. В то же время, согласно рекомендации Международного общества клеточной терапии, популяции плюрипотентных фибробластоподобных клеток называются «мультипотентными мезенхимными клетками стромы» (МСК), тогда как популяции мезенхимных клеток, удовлетворяющие критериям стволовых клеток *sensu strictu*, называются «мезенхимными стволовыми клетками» [6]. Это, по определению, клетки мезенхимного генеза, способные расплываться на стекле в культуре и экспрессирующие специфические поверхностные антигены (CD105(+)/CD90(+)/CD73(+), CD34(-)/CD45(-)/CD11b(-) или CD14(-)/CD19(-) или CD79α(-)/HLA-DR1(-).

Функциональные потенции МСК остаются в настоящее время менее известными, чем их структурные особенности и генез, однако их способность прини-

мать участие в воспалительном процессе не вызывает сомнений. Накоплен опыт их использования для восстановления целостности костной и хрящевой тканей, при иммунодефицитах и различных иммунологических конфликтах, в том числе при аутоиммунной патологии и болезни «трансплантат против хозяина», в невропатологии и при сердечно-сосудистых заболеваниях, при сахарном диабете 1-го типа и др. [7]. Имеется опыт применения МСК и в гинекологической практике. В работе С.В. Nagori и соавт. [8] сообщается о восстановлении пролиферативного потенциала эндометрия после применения аутологичных МСК костно-мозгового происхождения у пациентки с синдромом Ашермана, первичным бесплодием и неэффективностью длительной гормональной терапии.

Есть данные, что МСК могут успешно применяться при лечении больных туберкулезом органов дыхания [9, 10]. Механизм действия МСК мало известен, особенно если речь идет об аллогенных МСК, попадающих в очаг воспаления. С одной стороны, они могут оказывать явный позитивный эффект, усиливая паракринные реакции благодаря продукции биоактивных молекул [5, 7]. С другой стороны, не исключены и иммунологические конфликты того или иного рода, когда собственные МСК повреждаются в той или иной степени и даже погибают [5].

Все это оправдывает проведение дальнейших исследований функциональных способностей МСК в воспалительной реакции, когда, как хорошо известно по классическим трудам А.А. Заварзина, Н.Г. Хлопина, В.Г. Гаршина и многих других петербургских морфологов, эти особенности вскрываются наиболее отчетливо.

**Целью настоящей работы** явилось изучение терапевтической эффективности клеточного продукта на основе стромальных клеток костного мозга (МСК) и особенностей репарации при его использовании в лечении экспериментального генитального туберкулеза.

## Материалы и методы исследования

Опыты поставлены на 26 половозрелых кроликах-самках породы «шиншилла» (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская область), животных содержали в условиях сертифици-

цированного вивария ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «ETS No. 123. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes Strasbourg, 18.III. 1986». Под общим обезболиванием препаратом для анестезии золетилом (золезепам + тилетамин, «Вирбак СА», Франция) в дозе 25 мг/кг в сочетании с 2% раствором миорелаксанта рометар (Xylazinum, «Биовет», Чехия) в объеме 1,0 мл после лапаротомии 20 эстрогенизированным животным вводили под серозную оболочку левой маточной трубы суспензию вирулентных микобактерий *M. tuberculosis Erdman* (МБТ), чувствительных к противотуберкулезным препаратам (ПТП), — стандартизированный штамм из коллекции ФГБУ «Научный Центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России»; доза заражения составила  $10^7$  КОЕ/0,2 мл [11]. С целью профилактики послеоперационных осложнений проводили курс неспецифической антибиотикотерапии цефамезином (20 мг/кг, внутримышечно, 5 дней).

Контроль инфекционного процесса осуществляли комплексно на основании результатов лучевых и лабораторных исследований: компьютерная томография, гистеросальпингография и лапароскопия, Диаскинтест (аллерген туберкулезный рекомбинантный, ДСТ, ЗАО «Генериум», Россия) — внутрикожно в области спины кролика, содержание лейкоцитов и С-реактивного протеина в периферической крови, бактериологическое исследование слизистой оболочки маточных труб.

Модельные животные были разделены на 4 группы: 1-я группа (n=6) — интактные животные; 2-я группа (n=6) — зараженные без последующего лечения (контроль заражения); 3-я группа (n=7) — леченные только ПТП; 4-я группа (n=7) — получавшие ПТП в комплексе с мезенхимными клетками костного мозга. Противотуберкулезную терапию начинали при положительных результатах кожной пробы Диаскинтест (в виде эритемы размером  $15,7 \pm 3,5$  мм) через 1 мес от момента заражения с использованием изониазида (ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко», Россия, внутримышечно, 10 мг/кг), рифампицина («Маклеодз Фармсьютикалз ЛТД», Индия, внутривентрикулярно, 10 мг/кг), этамбутола («Люпин ЛТД», Индия, внутривентрикулярно, 20 мг/кг) и перхлората тиауреидоиминометилпиридиния перхлорат, ОАО «Фармасинтез», Россия, внутривентрикулярно, 15 мг/кг). Клетки костного мозга получали из гребня подвздошной кости половозрелого здорового кролика, выделение и культивирование МСК проводили по стандартной методике [12], иммунофенотипирование клеток третьего пассажа — с помощью моноклональных

антител Abscam (США) на проточном цитофлуориметре Epics XL (Beckman Coulter). Относительное количество позитивных клеток по иммунофенотипическим маркерам CD90 и CD105, характерным для МСК, составило 81 и 92% соответственно, гемопоэтический маркер CD45 отсутствовал. Аллогенные МСК, окрашенные прижизненно PKH-26 (1kit Lot 122k0428 PKH26 RED- Fluorescent-cell linker mini kit, Sigma-Aldrich, США) по стандартной методике, в концентрации 5 млн/мл трансплантировали однократно под серозную оболочку левого маточного рога через 2 мес от начала химиотерапии (см. рис. 2, а).

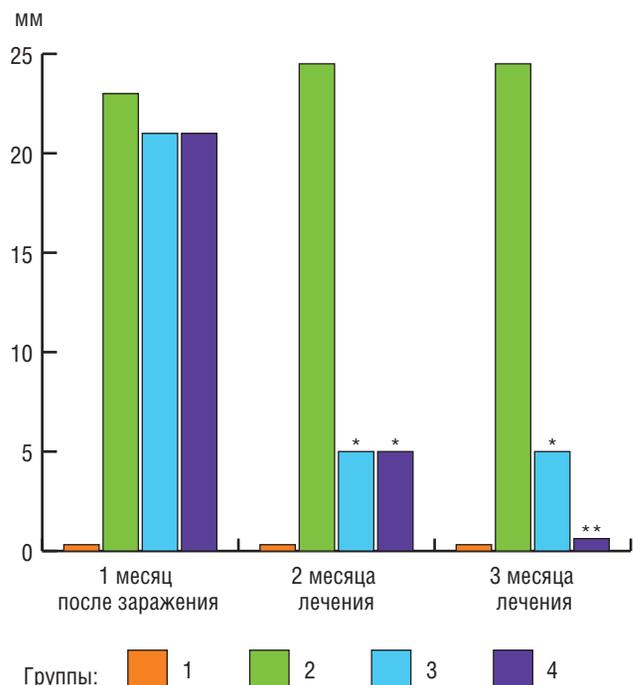
Животных выводили из опыта через 4 мес от начала комплексной этиотропной терапии путем введения в латеральную вену уха препарата для анестезии золетила в дозе, в 5 раз превышающей терапевтическую. Меченые МСК в маточной трубе определяли в криосрезах ткани (15–20 мкм), ядра клеток дополнительно окрашивали DAPI (4,6-диамидино-2-фенилиндол дигидрохлорид, Sigma-Aldrich, США). В качестве заключающей среды использовали Mountingmedium (Pharmacia Biotech, Швеция). Идентификацию окрашенных клеток проводили с помощью конфокального микроскопа Leica TCS SL (Zeiss, Германия) с использованием аргонового лазера (при длине волны 405 нм выявляли ядра; при длине волны 488 нм — PKH-26).

Для гистологического исследования оставшуюся часть маточной трубы фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Цилю–Нильсену. Для статистической обработки полученных данных использовали традиционные параметрические методы (вычисление средних арифметических, стандартных ошибок и достоверности различий при  $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования

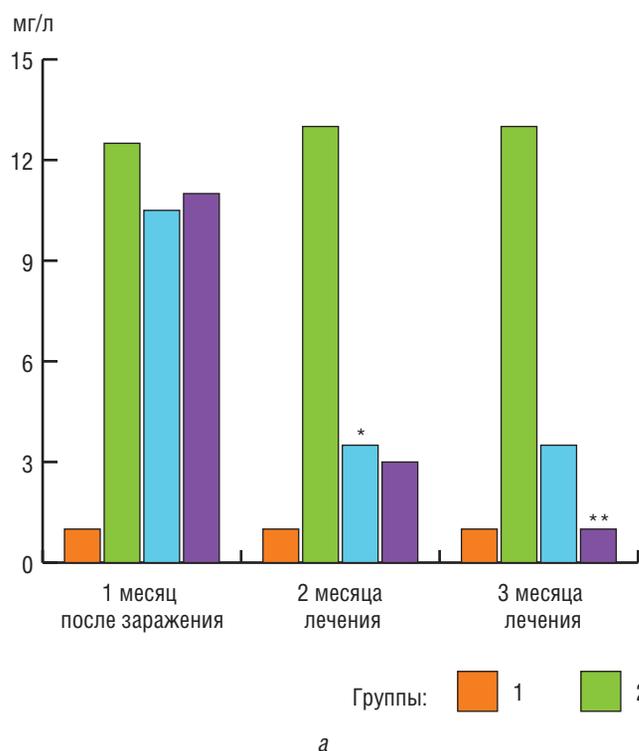
Данные обследования инфицированных нелеченных кроликов показали развитие у них тяжелого туберкулезного пансальпингита с облитерацией просвета маточных труб на всем протяжении.

По данным эндоскопического мониторинга брюшной полости нелеченных кроликов (контроль заражения) через 60 дней после заражения, на фоне отсутствия специфических изменений в легких по результатам компьютерной томографии, в области инфицированного маточного рога выявлена отечность, выраженная гиперемия и расширение ампулярного отдела маточной трубы. Специфический характер изменений подтвердили посевы гомогенатов слизистой оболочки, в которых отмечен рост МБТ, и данные внутрикожного Диаскинтеста (ДСТ, рис. 1),



**Рис. 1.** Средний размер эритроцита (мм) в ответ на введение Диаскинтеста кроликам на разных сроках наблюдения

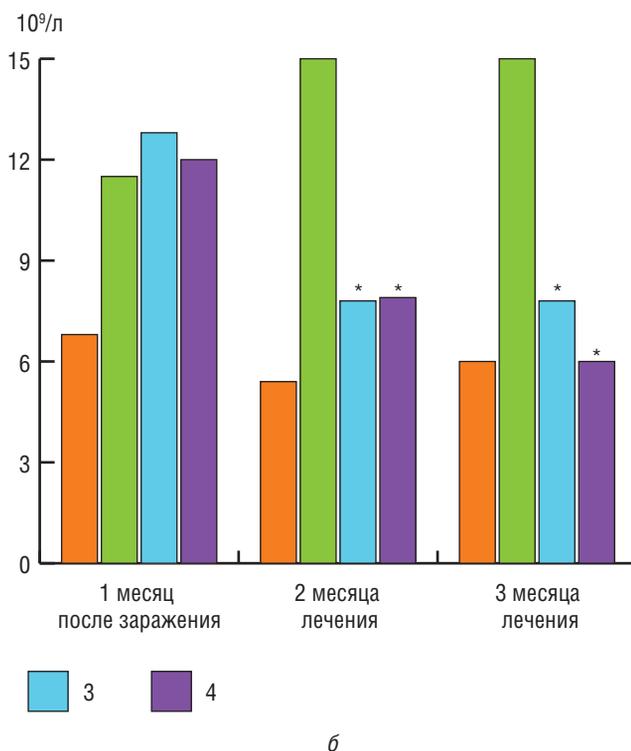
\* Достоверность различий по отношению к контролю заражения ( $p < 0,05$ ); \*\* достоверность различий между группами лечения ( $p < 0,05$ )



регистрирующего наличие сенсibilизации уже с 30-го дня после заражения. Об активности воспалительного процесса с этого же срока свидетельствовали и результаты определения уровня С-реактивного белка и содержания лейкоцитов в периферической крови (рис. 2).

При лапароскопической ревизии брюшной полости кроликов группы контроля заражения через 3 мес после инфицирования визуализировались плотные, хорошо васкуляризованные спайки, нарушающие анатомию малого таза. Маточные трубы были отечными, спаенными в единый конгломерат, деформированными, с образованием в 50% случаев сактосальпинксов. При гистеросальпингографии отмечена облитерация маточных труб и полная задержка выхода контрастного вещества в брюшную полость, что свидетельствует о непроходимости как инфицированной, так и коллатеральной маточных труб.

Под влиянием противотуберкулезной терапии показатели активности специфической инфекции существенно снизились. Через 2 мес лечения (соответственно 3 мес после заражения) у леченных ПТП кроликов не определялись МБТ в посевах гомогенатов слизистой оболочки маточных труб,



**Рис. 2.** Содержание С-реактивного белка (а) и лейкоцитов (б) в периферической крови экспериментальных животных на разных сроках наблюдения

\* Достоверность различий по отношению к контролю заражения ( $p < 0,05$ ); \*\* достоверность различий между группами лечения

достоверно уменьшился средний размер эритем в ДСТ (см. рис. 1), содержание С-реактивного белка (см. рис. 2, а) и лейкоцитов (см. рис. 2, б) в периферической крови.

Присоединение МСК обеспечило через 1 мес после проведения клеточной терапии (3 мес лечения соответственно) отрицательный результат ДСТ и значимое снижение уровня С-реактивного белка (см. рис. 1, рис. 2, а).

ПТП повлияла и на степень альтерации маточных труб. Уменьшилась отечность коллатеральной трубы, обе трубы лучше контурировались, в то время как их деформация и деформация брюшной стенки сохранялась. Спайки, хотя и множественные, были рыхлыми, узкими, задержка выхода контрастного вещества в брюшную полость при гистеросальпингографии — частичной. Образование сактосальпинксов в левых маточных трубах отмечено у 25% животных.

Сочетание специфической терапии с введением МСК привело у реципиентов клеточного продукта к дальнейшему уменьшению активности воспалительного процесса уже и в области инфицированной маточной трубы. Выявленные спайки были единичными, рыхлыми, узкими и не вызывали деформации передней брюшной стенки и маточных труб. При этом отмечено сохранение объема и рельефа ампулярного отдела маточной трубы без признаков инфильтрации, не обнаружено признаков организации фибрина.

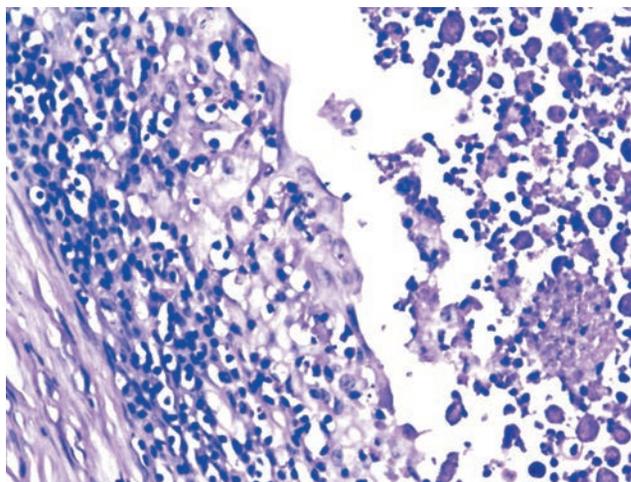
Через 5 мес после заражения микроскопическое исследование стенки зараженной трубы инфицированных нелеченных кроликов выявило тяжелые некробиотические изменения, максимально выраженные в эпителии. Весь эпителиальный пласт разрыхлялся, отмечалось образование мелких язвенных дефектов и эрозий, в дне которых определялись ядерный детрит и распадающиеся лейкоциты, эпителиоциты резко увеличивались в размерах и округлялись, цитоплазма их просветлялась и вакуолизировалась, а ядра уплощались и оттеснялись к периферии, под клеточную оболочку (рис. 3, а). Собственная пластинка слизистой оболочки была утолщена, полнокровна, разрыхлена и густо инфильтрирована вакуолизированными макрофагами, лимфоцитами, единичными псевдоэозинофильными лейкоцитами и немногочисленными фибробластами, плохо различимыми в окружающей клеточной массе. Обнаруживалась типичная гранулематозная реакция: казеозно-некротические очаги с ландкартообразными контурами, окруженные эпителиоидно-клеточным валом, скоплениями фибробластов, лимфоидных элементов и единичными клетками Лангханса. В просвете трубы — обильные некротические массы из распавшихся эпителиальных клеток, нейтрофи-

лов, макрофагов и ядерного детрита, в котором при окраске по Цилю–Нильсену выявлялось большое количество неравномерно расположенных микобактерий (рис. 3, б).

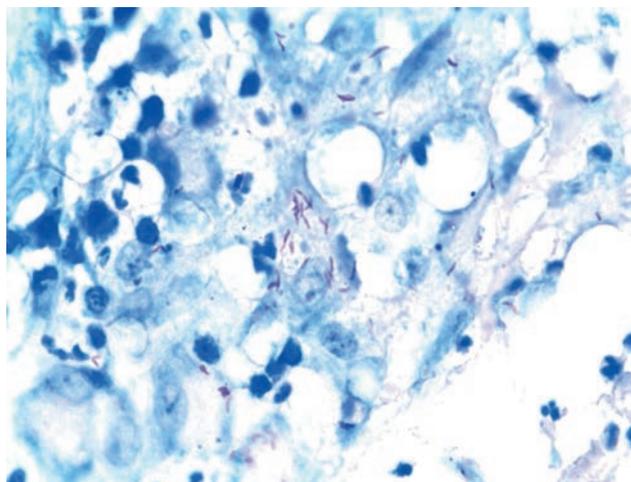
У кроликов, леченных только ПТП, наблюдалось отчетливое уменьшение признаков воспалительной реакции и некробиотических изменений. Не выявлено некробиотических изменений эпителиального пласта, гранулематозной реакции и микобактерий. Отсутствие некротических масс в просвете трубы свидетельствует о восстановлении ее перистальтики и эвакуаторной способности. В то же время во всех слоях стенки трубы выявлены признаки избыточного фиброзирования. В слизистой оболочке отмечалось формирование довольно грубых мало разветвленных сосочковых структур с фиброзированной стромой и сохраненной, хотя разрыхленной и часто истонченной эпителиальной выстилкой. Последняя состояла из уплощенных эпителиоцитов, среди которых определялись реснитчатые (в небольшом количестве) и фестончатые секреторные клетки цилиндрической формы, многочисленные лимфоидные элементы. Собственная пластинка была утолщенной с разросшимися своеобразными крупными многоотростчатыми клетками со светлой однородной цитоплазмой и средних размеров ядрами овальной формы, порою соединяющихся своими отростками в своеобразный синцитий, идентифицированными как миофибробласты (рис. 3, в). Определялись тяжи клеток, напоминавших зрелые фиброциты и ориентированных вдоль пучков новообразованных коллагеновых волокон разной толщины. Обнаружен аморфный неклеточный матрикс, окрашенный амфотильно (с легким преобладанием базофилии), с единичными атрофичными железами и мелкими сосудами с утолщенной гомогенизированной стенкой, что характерно для грануляционной ткани (рис. 3, г). Клеточные скопления и волокнистые структуры ориентировались местами хаотично, местами циркулярными тяжами, идущими параллельно мышечным волокнам внутреннего слоя.

Клеточная терапия МСК значительно изменила характер фиброзных изменений в маточной трубе. Конфокальная микроскопия криосрезов показала инкорпорацию маркированных МСК в различные слои стенки маточной трубы в конце эксперимента (через 2 мес после трансплантации, рис. 4, б, в).

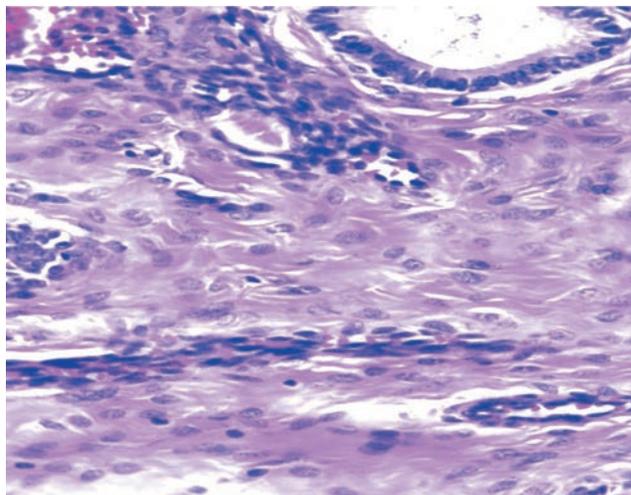
В слизистой оболочке маточной трубы кроликов после трансплантации МСК практически не отмечалось избыточной складчатости. Ее складки большей частью были тонко ветвящимися и лишь в некоторых местах такими же сросшимися, как у кроликов, леченных только ПТП. Эпителий располагался на тонкофибрилярной основе и был представлен се-



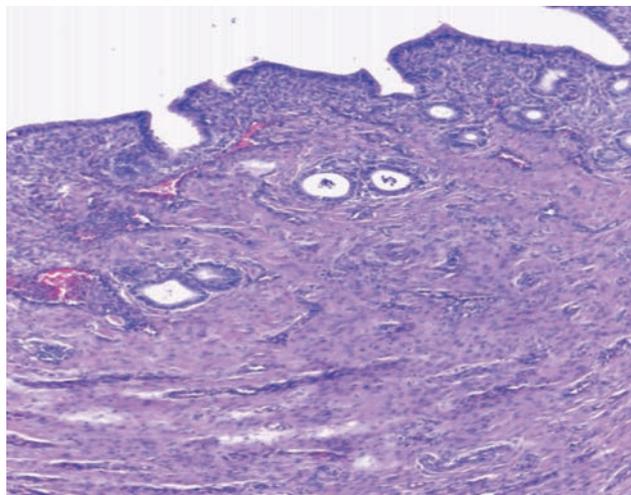
а



б



в



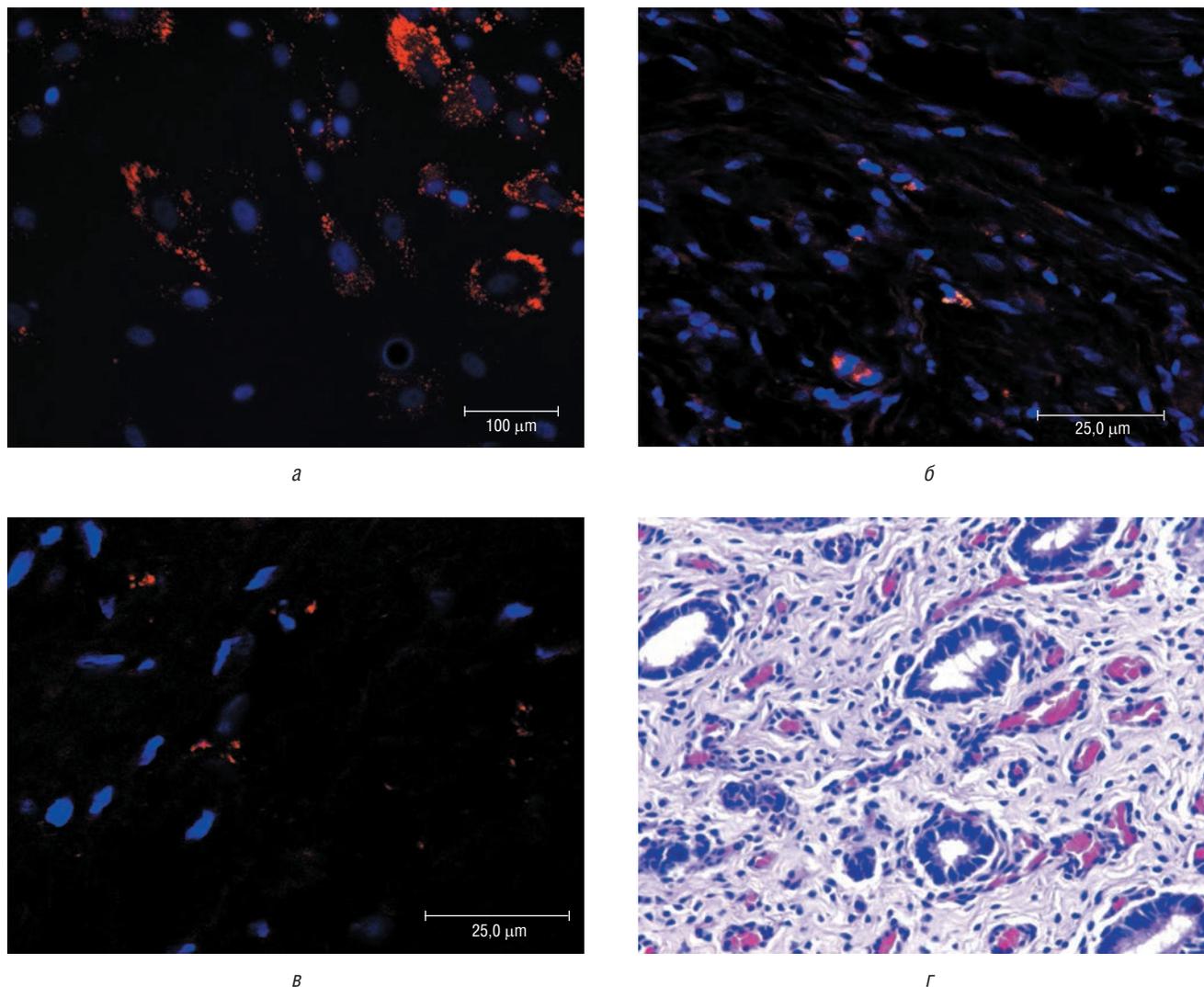
г

**Рис. 3.** Стенки маточной трубы через 5 мес после заражения: *а* — тяжелые некробиотические изменения у нелеченного зараженного животного, максимально выраженные в эпителии, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 450$ ; *б* — большое количество микобактерий в некротических массах в просвете трубы нелеченного животного, окраска по Цилю–Нильсену,  $\times 1100$ ; *в* — разрастание миофибробластов в собственной пластинке слизистой оболочки кролика через 4 мес терапии, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 450$ ; *г* — тяжи клеток типа фиброцитов и аморфный неклеточный матрикс, окрашенный амфифильно, в мышечной и серозной оболочке трубы через 4 мес терапии ПТП, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 280$

креторными и реснитчатыми клетками с явным преобладанием последних. В собственной пластинке подслизистой оболочки определялись тонкие, рыхло расположенные коллагеновые волокна и нежнобазофильный бесклеточный матрикс, на фоне которого выделялись фибробласты и немногочисленные миофибробласты, в этом случае почти не отличимые друг от друга по цитологическим нюансам. Между коллагеновыми волокнами и неклеточным матриксом были видны концевые отделы желез в виде правильно сформированных округлых железистоподобных образований, состоящих из секреторных и

реснитчатых клеток без каких-либо дистрофических и атрофических признаков (рис. 4, *з*). Определялись типичные элементы созревающей неспецифической грануляционной ткани в виде мелких новообразованных сосудов с утолщенной стенкой, сочным эндотелием и адвентициальными клетками.

Таким образом, у кроликов, которым на фоне терапии ПТП вводили МСК, наблюдалась завершающая стадия туберкулезного сальпингита с преобладанием регенераторной реакции в слизистой и подслизистой оболочках маточной трубы без признаков избыточного фиброобразования.



**Рис. 4.** Стенки маточной трубы самки кролика с туберкулезом половых органов, леченной МСК на фоне противотуберкулезной терапии: *а-в* — конфокальная микроскопия (ядра синего цвета),  $\times 40$ ; *г* — окраска гематоксилином и эозином,  $\times 450$ ; *а* — МСК в монослое *in vitro* окраска PKH-26 (Scalebar: 100  $\mu\text{m}$ ); *б, в* — МСК в криосрезках маточной трубы (Scalebar: 25  $\mu\text{m}$ ); *г* — единичные железистоподобные образования в серозной оболочке, состоящие из секреторных и реснитчатых клеток

## Обсуждение результатов

Поиск путей восстановления проходимости маточных труб и необратимого повреждения эндометрия, развивающихся как исход туберкулеза женских половых органов в 97% клинических наблюдений, является важнейшей задачей терапии последнего, поскольку генитальный туберкулез является важным этиологическим фактором бесплодия у женщин репродуктивного возраста [13, 14]. После проведения противотуберкулезной терапии восстановление фертильности отмечается чрезвычайно редко, менее чем в 5% случаев, результат не обеспечивает даже экстракорпоральное оплодотворение [13].

В нашей работе продемонстрировано, что тяжелый экспериментальный туберкулезный пансальпингит, развивающийся при введении кроликам МБТ в стенку маточной трубы, приводит по данным эндоскопической и гистопатологической оценки к развитию полной непроходимости маточных труб, лишь частично восстановленной после длительного (4 мес) курса противотуберкулезных препаратов.

Под влиянием противотуберкулезной терапии отмечено также снижение активности специфического воспаления, абациллирование, активация репаративной реакции, но параллельно и появление признаков избыточного фиброзирование. Инволюция туберкулезного поражения маточных труб у кроликов,

получавших только этиотропную терапию, сопровождалась выраженными фиброзными изменениями, а также множественными спайками, деформирующими маточные трубы и брюшную стенку. Эти процессы, вероятнее всего, и лежат в основе развития непроходимости маточных труб, характерной для обратного развития туберкулеза женских половых органов, леченного только противотуберкулезными препаратами [14].

Трансплантация МСК после двухмесячного курса противотуберкулезной терапии существенно снизила активность специфического воспалительного процесса по макроскопическим, клинико-лабораторным и морфотипическим признакам, предотвратила развитие раннего фиброобразования и обеспечила реэпителизацию внутренней выстилки маточной трубы, в результате чего в этой группе не отмечено деформации ампулярного отдела маточных труб и сохранена их эвакуаторная функция.

При этом необходимо подчеркнуть, что экспериментально подтверждено выживание МСК в тканях стенки маточной трубы кроликов-реципиентов в течение 2 мес после трансплантации, то есть на момент окончания эксперимента. Об их жизнеспособности свидетельствуют флуоресцентные очаги (см. рис. 2, б, в) свечения красного (мембрана МСК, меченная PKH-26) и синего (ядра, меченные красителем DAPI) цвета.

Действие клеточной терапии МСК на течение процессов воспаления и фиброобразования, скорее всего, можно связать с выявленным, по данным литературы, противовоспалительным эффектом МСК, проявляющимся, в частности, способностью уменьшать инфильтрацию нейтрофилами очага воспаления, и угнетать продукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  [15, 16].

В то же время благоприятное течение восстановления структурной целостности маточных труб, полученное нами при клеточной терапии, может быть обусловлено широко исследуемой в настоящее время способностью МСК ускорять процессы репарации и регенерации тканей. По данным литературы, МСК мультипотентны, обладают способностью мигриро-

вать к месту повреждения, закрепляться, дифференцироваться и осуществлять функцию замещенных клеток, стимулируют факторы роста [17, 18]. Установлена дивергентная дифференцировка МСК, которая происходит в направлении остеобластов, адипоцитов и нефагоцитирующих ретикулярных клеток [19], а также регулирующее влияние МСК на дифференцировку эндотелиальных клеток, остеокластов и макрофагов [17]. Отмеченное в нашем исследовании снижение активности воспалительного процесса и предотвращение развития раннего фиброобразования при введении МСК на стадии обратного развития экспериментального туберкулеза половых органов у кроликов (через 2 мес специфической терапии) может быть обусловлено как противовоспалительным эффектом МСК, так и их стимулирующим влиянием на факторы роста и дифференцировку основных клеток репарации.

Таким образом, клеточная терапия, основанная на трансплантации в пораженный орган мезенхимных клеток стромы костного мозга для стимуляции восстановительных процессов, определяет репаративный потенциал МСК для терапевтического использования и открывает широкие перспективы для их применения в клинической практике.

## Выводы

1. Присоединение клеточного продукта на основе мезенхимных клеток стромы костного мозга к противотуберкулезной терапии тяжелого туберкулезного пансальпингита у кроликов снижает степень сенсibilизации и активность специфического воспалительного процесса, предотвращает деформацию ампулярного отдела маточной трубы, способствует восстановлению ее структурно-функциональной целостности.
2. Клеточная терапия МСК при использовании на стадии обратного развития экспериментального туберкулеза женских половых органов у кроликов препятствует раннему фиброобразованию и обеспечивает реэпителизацию внутренней выстилки маточной трубы.

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

## Список литературы

1. *Friedenstein A.J., Gorskaja J.F., Kulagina N.N.* Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs // *Exp. Hematol.* 1976. Sep. 4 (5). P. 267–274.
2. *Friedenstein A.J., Piatetzky-Shapiro I.I., Petrakova K.V.* Osteogenesis in transplants of bone marrow cells // *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1966. Vol. 16 (3). P. 381–390.
3. *Maximow A.* Bindegewebe und blutbildende Gewebe // *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Men-*

- schen. 1927. Vol. 2/1. P. 232–583. doi: 10.1007/978-3-642-66441-0.
4. *Здродовский П.Ф.* Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. М.: Медгиз, 1963. 467 с. *Zdrodovskij P.F.* Problemy infekcii, immuniteta i allergii. Moscow: Medgiz, 1963. 467 p.
  5. *Caplan A.* Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine // *J. Cell. Physiol.* 2007. Vol. 213, N 2. P. 341–347. doi: 10.1002/jcp.21200.
  6. *Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytotherapy.* 2006. Vol. 8(4). P. 315–317. doi: 10.1080/14653240600855905.
  7. *Паюшина О.В.* Мезенхимные стромальные клетки из эмбриональных и дефинитивных источников: фенотипические и функциональные особенности: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2015. *Pajushina O.V.* Mezenhimnye stromal'nye kletki iz jembrional'nyh i definitivnyh istochnikov: fenotipicheskie i funkcional'nye osobennosti: avtoref. dis.... d-ra biol. nauk. Moscow, 2015.
  8. *Nagori C.B., Panchal S.Y., Patel H.* Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome // *J. Hum Reprod Sci.* 2011. Jan. 4(1). P. 43–48. doi: 10.4103/0974-1208.82360.
  9. *Parida S.K., Madansein R., Singh N. et al.* Cellular therapy in tuberculosis // *Int. J. Infect Dis.* 2015. Vol. 32. P. 32–38. doi: 10.1016/j.ijid.2015.01.016
  10. *Skrahin A., Ahmed R.K., Ferrara G. et al.* Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial // *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol. 2 (2). P. 108–122. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70234-0.
  11. *Гусейнова Ф.М., Ниаури Д.А., Виноградова Т.И. и др.* Патент РФ на изобретение № 2600926/ 27.10.16. Бюл. № 30. Способ моделирования туберкулеза женских половых органов. Доступно по [http://www1.fips.ru/fips\\_servl/fips\\_servlet?](http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?) *Guseynova F.M., Niauri D.A., Vinogradova T.I. et al.* Patent RF na izobretenie № 2600926/ 27.10.16. Bjul. N 30. Sposob modelirovanija tuberkuleza zhenskih polovyh organov. [http://www1.fips.ru/fips\\_servl/fips\\_servlet?](http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?)
  12. *Сахенберг Е.И., Николаенко Н.С., Пинаев Г.Н.* Исследование распластывания и организации актинового цитоскелета стромальных клеток костного мозга и клеток хряща при их раздельном и совместном культивировании на разных белках внеклеточного матрикса // *Цитология.* 2014. Т. 56, № 10. С. 708–716. *Sahenberg E.I., Nikolaenko N.S., Pinaev G.N.* Issledovanie rasplastyvanija i organizacii aktinovogo citoskeleta stromal'nyh kletok kostnogo mozga i kletok hrjashha pri ih razdel'nom i sovmestnom kul'tivirovanii na raznyh belkah vnekletochnoho matriksa // *Citologija.* 2014. T. 56, N 10. S. 708–716.
  13. *Ishrat S., Fatima P.* Genital tuberculosis in the infertile women — an update // *Mymensingh Med. J.* 2015. Vol. 24 (1). P. 215–220.
  14. *Sharma J.B.* Current diagnosis and management of female genital tuberculosis // *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2015. Vol. 65 (6). P. 362–371. doi: 10.1007/s13224-015-0780-z.
  15. *Bao X.J., Liu F.Y., Lu S. et al.* Transplantation of Flk-1+ human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes behavioral recovery and anti-inflammatory and angiogenesis effects in an intracerebral hemorrhage rat model // *Int. J. Mol. Med.* 2013. Vol. 31 (5). P. 1087–1096. doi: 10.3892/ijmm.2013.1290.
  16. *Hegyí B., Környei Z., Ferenczi S. et al.* Regulation of mouse microglia activation and effector functions by bone marrow-derived mesenchymal stem cells // *Stem Cells Dev.* 2014. Vol. 23(21). P. 2600–2612. doi: 10.1089/scd.2014.0088.
  17. *D'souza N., Rossignoli F., Golinelli G. et al.* Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies // *BMC Med.* 2015. Vol. 13. P. 186. doi: 10.1186/s12916-015-0426-0.
  18. *Орлова Н.В., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И. и др.* Экспериментальная реконструкция мочевого пузыря кролика с использованием аллогенных клеток различного тканевого происхождения // *Медицинский альянс.* 2016. № 1. С. 50–52. *Orlova N.V., Murav'ev A.N., Vinogradova T.I. et al.* Jeksperimental'naja rekonstrukcija mochevogo puzyrja krolika s ispol'zovaniem allogennyh kletok razlichnogo tkanevogo proishozhdenija // *Medicinskij al'jans.* 2016. N 1. S. 50–52.
  19. *Tamadon A., Mehrabani D., Zarezadeh Y. et al.* Caprine Endometrial Mesenchymal Stromal Stem Cell: Multilineage Potential, Characterization, and Growth Kinetics in Breeding and Anestrous Stages // *Vet. Med. Int.* 2017 (2017). Article ID 5052801. 7 p. doi: 10.1155/2017/5052801.

Поступила в редакцию 31.03.2017 г.

### Сведения об авторах:

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

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

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

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

*Ниаури Дарико Александровна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; отделение оперативной гинекологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; e-mail: d.niauri@mail.ru;

*Юдинцева Наталия Михайловна* — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологии клетки в культуре отдела клеточных культур Института цитологии РАН; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: yudintceva@mail.ru;

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

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; декан медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: glhirurgb2@mail.ru.

**ADVANCED TRADING**  
**ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ**

**ФТИЗАМАКС**

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

**ТУБОСАН**

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

на правах некоммерческой рекламы

УДК 616-002.5-085

# Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда

М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, Л.И. Арчакова, Е.С. Ершова,  
И.В. Чернохаева, Е.В. Истомина, О.В. Лушина, А.Н. Кадука

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## The effectiveness of treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis with the use of drugs of the third row

M. Pavlova, N. Sapozhnikova, L. Archakova, E. Ershova,  
I. Chernokhaeva, E. Istomina, O. Lushina, A. Kaduka

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

Статья посвящена эффективности лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя при применении в комплексной терапии Меронема. Меронем — антибиотик широкого спектра действия, препарат третьей группы, который используется для лечения наиболее тяжелых пациентов с туберкулезом органов дыхания. Наибольшая эффективность по клинико-рентгенологическим данным в основной группе достигнута к 4 мес терапии, что свидетельствует о целесообразности его применения при туберкулезе легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. Применение Меронема в комплексной химиотерапии позволяет купировать прогрессирование туберкулезного процесса и повысить эффективность лечения к концу интенсивной фазы. Переносимость препарата удовлетворительная.

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная и широкая лекарственная устойчивость, лечение, Меронем

### Summary

The article focuses on the effectiveness of treatment of drug-resistant tuberculosis the causative agent when used in complex therapy of meronem. Meronem — broad-spectrum antibiotic drug in the third group, which is used to treat the most severe patients with tuberculosis of respiratory organs. The greatest efficacy on clinical and radiological data in the main group reached to four months of therapy, which indicates the feasibility of its use in pulmonary tuberculosis with drug resistance of the pathogen. Meronem application in complex chemotherapy can stop the progression of the tuberculous process and increase the efficiency of treatment by the end of the intensive phase. Tolerability is satisfactory.

**Keywords:** tuberculosis, multiple and extensive drug resistance, treatment, Meronem

## Введение

В России наступила относительная стабилизация эпидемиологической ситуации по туберкулезу [1, 2]. Тем не менее в мире ежегодно регистрируются новые случаи туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ-МБТ) и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-МБТ) [2–4].

Лечение больных с мультирезистентными штаммами требует применения противотуберкулезных препаратов второго и третьего ряда, которые являются более токсичными и дорогостоящими [5–7]. Такие пациенты требуют длительной госпитализации, однако проводимая терапия нередко бывает неэффективной, с высоким уровнем инвалидизации и смертности [4, 8–10]. В этой связи остро стоит проблема поиска новых эффективных противотуберкулезных препаратов, к которым МБТ сохранили чувствительность [2, 10]. В настоящее время появились новые противотуберкулезные препараты, такие как бедаквилин, перхлорон, которые используются для лечения пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом [5, 6, 10–12].

Противотуберкулезная терапия при лекарственной устойчивости МБТ состоит из комбинации минимум шести противотуберкулезных препаратов, что нередко вызывает плохую переносимость пациентами данной терапии. Основным недостатком противотуберкулезной терапии является развитие токсических реакций со стороны органов и систем организма (печени, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и нервной системы) [3, 4, 5, 10].

Нежелательные реакции на прием противотуберкулезных препаратов являются нередко причиной снижения эффективности лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких [7, 13].

По своим фармакологическим свойствам препарат Меронем может быть использован для лечения туберкулеза органов дыхания с лекарственной устойчивостью возбудителя. В литературе имеются единичные публикации по применению в комплексной терапии Меронема. Данная работа посвящена эффективности и безопасности применения препарата Меронем у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя.

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием в комплексной терапии Меронема, препарата третьей группы.

## Материалы и методы исследования

Обследованы и пролечены 48 пациентов с впервые выявленным или рецидивом туберкулеза легких, с деструкцией легочной ткани и бактериовыделением, с установленной лекарственной устойчивостью МБТ.

Основную группу составили 26 пациентов, получавших комплексную терапию с включением Меронема: левофлоксацин, капреомицин, циклосерин, ПАСК, протинамид/этамбутол, амоксицилин, Меронем.

Группу сравнения составили 22 человека, получавших химиотерапию без включения Меронема: левофлоксацин, капреомицин, циклосерин, ПАСК, протинамид/этамбутол, амоксицилин/перхлорон.

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

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Степень связи между изучаемыми признаками определялась с помощью коэффициента корреляции по формуле точного метода Фишера для количественных данных.

## Результаты и их обсуждение

Среди обследованных пациентов преобладали мужчины — 28 (58,3%) человек, женщин было 20 (41,7%). Более половины пациентов — 36 (75,0%) — были в трудоспособном возрасте от 18 до 40 лет.

Пациенты госпитализированы в институт из разных регионов России: жители Санкт-Петербурга составили 12 (25,0%) человек, Ленинградской области — 14 (29,2%), из других регионов России — 22 (45,8%) человека.

Социальный состав пациентов в обеих исследуемых группах был относительно одинаковым.

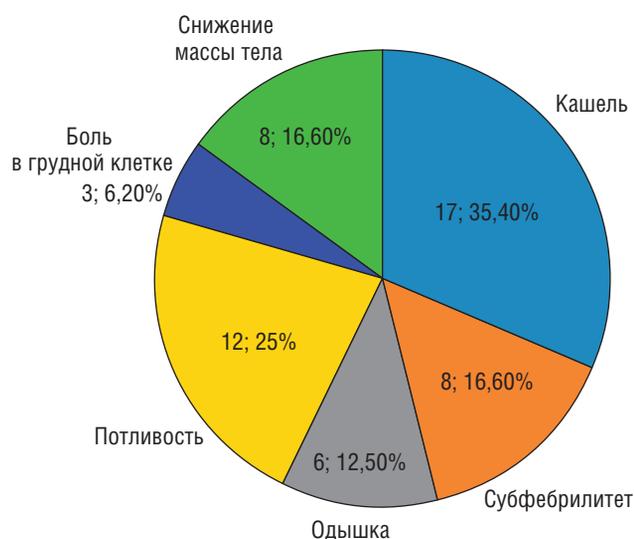
Туберкулез легких выявлен в большинстве случаев при обращении в лечебно-профилактические учреждения с жалобами у 29 (60,4%) человек; у 19 (39,6%) человек — при прохождении профилактического осмотра. Впервые выявленный туберкулез органов дыхания установлен у 22 (45,8%) больных, 26 (54,2%) пациентов ранее получали противотуберкулезную терапию. В основной группе чаще диагностирован рецидив туберкулезного процесса — у 18 (69,2%) пациентов, во 2-й группе туберкулез установлен впервые у 14 (63,6%) человек.

Клинические проявления в различных сочетаниях имели место у 39 (81,3%) больных. Спектр жалоб, предъявляемых пациентами, представлен на рисунке.

При поступлении в стационар у 30 (62,5%) пациентов заболевание проявлялось острым началом и сопровождалось выраженным интоксикационным синдромом. Преобладали общие интоксикационные симптомы: субфебрильная температура тела, лабильность вегетативной нервной системы в виде усиленного потоотделения, повышенная утомляемость, общая слабость, снижение аппетита, эмоциональная лабильность. Как правило, туберкулез у таких больных был выявлен при обращении с жалобами и нередко его развитию предшествовали провоцирующие факторы (переохлаждение, острое респираторное заболевание). Подострое начало (небольшой кашель с мокротой, мало выраженный интоксикационный синдром) отмечено у 2 (4,2%), бессимптомное — у 16 (33,3%) человек.

В клинической структуре туберкулеза легких преобладала инфильтративная форма, выявленная у 22 (45,8%) больных, фиброзно-кавернозный туберкулез легких установлен у 18 (37,5%) пациентов, в 5 (10,4%) случаях диагностирован диссеминированный туберкулез, у одного больного — кавернозный туберкулез и у двух — казеозная пневмония (табл. 1).

У всех пациентов туберкулез выявлен в фазе распада; у 24 (50%) человек деструкция имела в обоих легких, у 20 (41,7%) больных они имели множественный характер, то есть более двух полостей распада. Осложненное течение туберкулеза установлено у 12 (25%) пациентов: легочное кровотечение определялось у 5 больных, у 7 диагностирован активный туберкулез бронха, подтвержденный при выполнении фибробронхоскопии. У большинства больных — 41 (85,4%) при проведении фибробронхоскопии выявлены неактивные посттуберкулезные изменения в виде рубцового стеноза, посттуберкулезных рубцов; также



**Рисунок.** Клинические проявления и респираторная симптоматика в общей группе пациентов

диагностирован катаральный эндобронхит как проявление неспецифического воспаления.

Половина больных, поступивших в стационар, имели различные сопутствующие заболевания — 24 человека (50%). Наиболее часто регистрировали патологию со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, изжога, диарея, боли в области эпигастрия) — у 18 (37,5%) человек; 6 (12,5%) человек состояли на учете у кардиолога, 6 (12,5%) имели патологию со стороны органов зрения и слуха. Патология бронхолегочной системы (ХОБЛ, ХНЗЛ) установлена у 9 (18,8%) пациентов, хронический вирусный гепатит В и С выявлен у 10 (20,8%).

Методом микроскопии МБТ определялись у 39 (81,3%) пациентов обеих групп. На жидких питательных средах в системе ВАСТЕС MGIT 960 у всех

Таблица 1

### Клинические формы туберкулеза

Формы туберкулеза	Основная группа, абс. число	Группа сравнения, абс. число	Всего, абс. число
Диссеминированный туберкулез легких	2	3	5
Инфильтративный туберкулез легких	10	12	22
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	11	7	18
Кавернозный туберкулез	1	—	1
Казеозная пневмония	2	—	2
Итого	26	22	48

## Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам в группах

Противотуберкулезные препараты, к которым подтверждена устойчивость	Всего			
	основная группа		группа контроля	
	абс. число	%	абс. число	%
H + R	26	100	22	100
+ S	26	100	19	86,3
+ E	18	69,2	11	50
+ Z	18	69,2	6	27,2
+ Am/Cm/Km	19	73	13	59
+ Fq	19	73	11	50
+ Et	19	73	4	18
+ PAS	9	34,6	3	13,6
+ Cs	4	15,3	7	31,8
ШЛУ (H + R + Fq + Am/Cm/Km)	19	73	10	45,6

Примечание: H — изониазид; R — рифампицин; S — стрептомицин; E — этамбутол; Z — пиразинамид; Fq — фторхинолоны; Am — амикацин; Cm — капреомицин; Km — канамицин; Et — этионамид; PAS — ПАСК; Cs — циклосерин.

пациентов получены положительные результаты. Посев мокроты на плотные питательные среды подтвердил у всех пациентов обеих групп выделение микобактерий туберкулеза. Лекарственная устойчивость МБТ подтверждена у всех пациентов.

Спектр лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам в исследуемых группах представлен в табл. 2.

При анализе лекарственной устойчивости к ПТП в общей группе было установлено, что наиболее часто встречается устойчивость к изониазиду и рифампицину в сочетании со стрептомицином (97,2%), аминокликозидам/полипептиду (66,7%), фторхинолонам (62,5%), этамбутолу (60,4%), пиразинамиду (50,0%).

Обращает на себя внимание, что наименьшие показатели резистентности МБТ были установлены к этионамиду (47,9%), к ПАСК (25,0%), и к циклосерину (22,9%) (см. табл. 2).

Достоверных различий между группами по клинико-рентгенологическим и лабораторным данным не получено.

В основной группе (26 человек) назначалась комбинация из 6 противотуберкулезных препаратов с включением Меронема. Показаниями к назначению Меронема были: наличие лихорадки, прогрессирование туберкулезного процесса в виде увеличения очагово-инфильтративных изменений и полостей

распада. Меронем назначали внутривенно капельно по 600 мг 1 раз в сутки. Пациенты контрольной группы (22 человека) получали комбинацию противотуберкулезных препаратов без включения в схему терапии препарата Меронем.

Эффективность химиотерапии в обеих группах проанализирована через 2 и 4 мес контролируемого лечения.

Симптомы интоксикации у пациентов 1-й группы к 2 мес лечения перестали определяться у 13 (50%), в контроле — у 8 (36,4%) человек. К 4 мес лечения — соответственно у 22 (84,6%) и 18 (81,8%) человек. Достоверных различий в ликвидации симптомов интоксикации между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Прекращение бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии достигнуто ко 2-му месяцу лечения в основной группе у 14 (53,8%), в контроле — у 12 (54,5%) человек ( $p > 0,05$ ); к 4-му месяцу химиотерапии — соответственно у 22 (84,6%) и 15 (68,1%) человек ( $p < 0,05$ ). Положительная рентгенологическая динамика по МСКТ грудной клетки к 2 мес терапии в основной группе установлена у 19 (73%) человек. В группе сравнения положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания воспалительных изменений, части очагов отмечена у 7 (31,8%) человек ( $p > 0,05$ ), то есть достоверна между группами. Такая же тенденция рентгенологической динамики процес-

са сохранялась к 4 мес терапии, соответственно, у 24 (92,3%) и 14 (63,6%) человек ( $p < 0,05$ ). Эффективность лечения к окончанию интенсивной фазы терапии по основным клинико-рентгенологическим и бактериологическим данным не различалась между группами. Симптомы интоксикации не определялись у всех пациентов обеих групп.

Прекращение бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии достигнуто в основной группе у 25 (96,2%) пациентов, в контроле — у 21 (95,5%); методом посева на жидкие среды к этому сроку прекращение бактериовыделения достигнуто соответственно у 76,9 и 86,3% пациентов. Достоверных различий по рентгенологической динамике между группами к этому сроку также не выявлено.

Наибольшая эффективность по клинико-рентгенологическим данным в основной группе достигнута к 4 мес терапии применения препарата Меронем, что свидетельствует о целесообразности применения препарата у больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Применение Меронема в комплексной химиотерапии позволяет купировать прогрессирование туберкулезного процесса.

При проведении любой лекарственной терапии, а особенно у пациентов, получающих полихимиотерапию, возникают нежелательные реакции. Проведен анализ нежелательных реакций в сравнительном аспекте у пациентов основной и контрольной групп.

Аллергические проявления в виде сыпи, кожного зуда наблюдались у 5 (10,4%) человек, из них соответственно в основной группе — у 3 (11,5%), в контроле — у 2 (9,0%). Нейротоксические проявления в виде сонливости или бессонницы, головокружения фиксировались у 7 (14,6%) человек: по группам, соответственно, у 5 (19,2%) и 3 (13,6%). Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, изжога, диарея, боли в эпигастальной области) регистрировались у 17 (35,4%) пациентов — в основной группе у 11 (42,3%), в контроле — у 8 (36,4%). Гепатотоксические нежелательные реакции в виде тошноты, повышения уровня АлАТ/АсАТ и билирубина наблюдались у 9 (18,8%) пациентов.

Гепатоцеллюлярный, или цитолитический тип лекарственно-индуцированной гепатопатии характеризовался повышением уровней АлАТ/АсАТ (не выше 250–265 ммоль/л) и встречался в 14,5% случаев ( $n=7$ ), соответственно у 4 и 3 пациентов. Холестатический тип лекарственно-индуцированной гепатопатии установлен у 3 (6,3%) пациентов, все наблюдения выявлены в основной группе. У этих же пациентов при УЗИ были обнаружены диффузные изменения структуры печени, предположительно связанные с наличием сопутствующей патологии — хронический вирусный ге-

патит С вне обострения. Смешанный тип лекарственно-индуцированной гепатопатии (одновременное повышение уровней активности АлАТ/АсАТ и общего билирубина в сыворотке крови) не был зарегистрирован у пациентов в обеих группах). Назначался левотироксин натрия в дозе 25–150 мкг/сут за 30 мин до завтрака, при этом отмены препарата перхлорон не требовалось. На фоне гормональной терапии клинические проявления гипотиреоза купировались в течение 2 нед от начала приема левотироксина, лабораторные — в течение 2 мес.

Эндокринные нарушения (развитие лекарственного гипотиреоза) зарегистрированы у 11 человек (22,9%) в равной степени в обеих группах. Всем пациентам проводилось исследование функции щитовидной железы и консультация эндокринолога.

Кардиотоксические нарушения (тахикардия, нарушение процессов реполяризации, удлинение интервала Q–T, зарегистрированные по ЭКГ) установлены у 13 (27,1%) человек — по группам, соответственно, у 9 (34,6%) и 4 (12,2%) пациентов ( $p < 0,05$ ).

Нежелательные реакции со стороны органов и систем купированы назначением необходимых симптоматических средств, при этом отмены противотуберкулезных препаратов и Меронема не требовалось.

Таким образом, применение Меронема в комплексной химиотерапии позволяет повысить эффективность лечения (исчезновение симптомов интоксикации, прекращение бактериовыделения и рентгенологическая динамика).

Своевременное купирование нежелательных лекарственных реакций не требует отмены противотуберкулезных препаратов, в том числе Меронема, и не снижает эффективности лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью МБТ.

## Выводы

1. Применение антибиотика Меронем в комплексной терапии туберкулеза легких у больных с лекарственной устойчивостью МБТ позволило повысить эффективность лечения по основным критериям — прекращению бактериовыделения и положительной рентгенологической динамике и добиться стабилизации процесса у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких.
2. Нежелательные реакции у больных туберкулезом легких с ЛУ МБТ, получавших препарат Меронем, в комплексной терапии достоверно часто регистрировались в виде кардиотоксического эффекта ( $p < 0,05$ ). Нежелательные реакции со стороны других органов и систем организма в равной степени регистрировались как в основной, так и в контрольной группах.

## Список литературы

1. Галкин В.Б., Баласанянц Г.С., Белиловский Е.М., Яблонский П.К. Оценка динамики численности заболевших туберкулезом в странах с наибольшим бременем туберкулеза // Медицинский альянс. 2015. № 1. С. 25–26. Galkin V.B., Balasanyants G.S., Belilovskii E.M., Yablonskiy P.K. Otsenka dinamiki chislennosti zaboлевshikh tuberkulezom v stranakh s naibol'shim bremenem tuberkuleza // Medicinskij al'yans. 2015. N 1. S. 25–26.
2. Низова А.В. и др. Анализ устойчивости клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным препаратам первого и второго ряда // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007. № 4. С. 7–11. Nizova A.V. et al. Analiz ustoichivosti klinicheskikh shtammov *Mycobacterium tuberculosis* k lekarstvennym preparatam pervogo i vtorogo ryada // Epidemiologiya i infekts. bolezni. 2007. N 4. S. 7–11.
3. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Эргешов А.Э. и др. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы // Вестник РАМН. 2012. № 11. Vasil'eva I.A., Samoilova A.G., Ergeshov A.E. et al. Himioterapiya tuberkuleza: problemy i perspektivy // Vestnik RAMN. 2012. N 11.
4. Морозова Т.И., Отпущенникова О.И., Докторова Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения бедаквилина в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. 2016. № 2. С. 29–35. Morozova T.I., Otpushchennikova O.I. Doktorova N.P., Danilov A.N. Opyt primeneniya bedakvilina v lechenii bol'nykh tuberkulezom legkikh s lekarstvennoy ustoichivost'yu vzbuditelya // Tuberkules i bolezni legkikh. 2016. N 2. S. 29–35.
5. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванов Д.А. и др. Эффективность и безопасность включения бедаквилина в шестимесячных режимах химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2015. № 3. С. 30–40. Borisov S.E., Ivanushkina T.N., Ivanov D.A. et al. Effektivnost' i bezopasnost' vklucheniya bedakvilina v shestimesyachnykh rezhimakh khimioterapii u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya // Tuberkules i sotsial'no znachimye zabolevaniya. 2015. N 3. S. 30–40.
6. Кибрик Б.С., Соснина О.Ю., Иванова Е.В. Эпидемиологические критерии лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в регионе и проблема выбора режима лечения впервые выявленных больных // Медицинский альянс. 2015. № 1. С. 23–24. Kibrik B.S., Sosnina O.Yu., Ivanova E.V. Epidemiologicheskie kriterii lekarstvennoy ustoichivosti mikobakterii tuberkuleza v regione i problema vybora rezhima lecheniya vpervye vyyavlennyykh bol'nykh // Medicinskij al'yans. 2015. N 1. S. 23–24.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых / Национальная ассоциация фтизиатров. СПб., 2015. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya u vzroslykh / Natsional'naya assotsiatsiya ftiziatrov. St. Petersburg, 2015.
8. Мишин В.Ю., Комиссарова О.Г., Чуканов В.И., Кононец А.С. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009. N 2. С. 50–52. Mishin V.Yu., Komissarova O.G., Chukanov V.I., Kononets A.S. Osobennosti techeniya protsessa i effektivnost' lecheniya bol'nykh tuberkulezom legkikh, vydelyayushchikh mikobakterii tuberkuleza s obshirnoy lekarstvennoy ustoichivost'yu k protivotuberkuleznym preparatam // Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. 2009. N 2. S. 50–52.
9. Зиновьев И.П. и др. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009. № 4. С. 37. Zinov'ev I.P. et al. Pervichnaya lekarstvennaya ustoichivost' mikobakterii tuberkuleza u bol'nykh s vpervye vyyavlennym destruktivnym tuberkulezom legkikh // Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. 2009. N 4. S. 37.
10. Нечаева О.Б. Эпидемиологические показатели по туберкулезу за 2015 г. «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. М., 2015. Nechaeva O.B. Epidemiologicheskie pokazateli po tuberkulezu za 2015 g. «TsNIIOIZ» Minzdrava Rossii. Moscow, 2015.
11. Самойлова А.Г., Марьяндышев А.О. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза актуальная проблема фтизиатрии (обзор литературы) // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. № 7. С. 3–9. Samoilova A.G., Mar'yandyshv A.O. Lekarstvennaya ustoichivost' mikobakterii tuberkuleza aktual'naya problema ftiziatrii (obzor literatury) // Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. 2005. N 7. S. 3–9.
12. Филинук О.В. и др. Множественно-лекарственно-устойчивый туберкулез легких: медико-социальные особенности и эффективность стационарного этапа лечения // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. № 8. С. 23–28. Filinyuk O.V. et al. Mnozhestvenno-lekarstvenno-ustoichiviy tuberkulez legkikh: mediko-sotsial'nye osobennosti i effektivnost' statsionarnogo etapa lecheniya // Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. 2008. N 8. S. 23–28.
13. Чернохаева И.В., Павлова М.В., Старшинова А.А. и др. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминопиридины (перхлорон) // Практическая медицина. 2015. Т. 1. С. 81–85. Chernokhaeva I.V., Pavlova M.V., Starshinova A.A. et al. Effektivnost' terapii tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoichivost'yu vzbuditelya s primeneniem tioureidoiminopiridiniya (perkhlozon) // Prakticheskaya meditsina. 2015. T. 1. S. 81–85.

Поступила в редакцию 16.07.2017 г.

## Сведения об авторах:

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

*Сапожникова Надежда Валентиновна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: n\_sapozhnikova69@mail.ru; sapozhnikova69@mail.ru;

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

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

*Истомина Евгения Викторовна* — фтизиатр отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: albert.evgeniya@mail.ru;

*Кадука Александра Николаевна* — клинический ординатор отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: sashavolx92@mail.ru;

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

*Лушина Олеся Викторовна* — клинический ординатор отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: lavina666@mail.ru.

УДК 616-002.5

# Личностный адаптационный потенциал больных туберкулезом легких

**С.С. Иванова, М.А. Смирнова, Л.И. Арчакова**

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Personal adaptive capacity of patients with pulmonary tuberculosis

**S. Ivanova, M. Smirnova, L. Archakova**

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

Целью настоящей работы явилось изучение личностного адаптационного потенциала больных туберкулезом легких в зависимости от статуса курения (курящие и некурящие). Всего обследованы 124 больных туберкулезом легких — 60 женщин и 64 мужчины, в возрасте от 18 до 69 лет, 55 курящих и 69 некурящих, госпитализированных в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в 2013–2014 гг. Критерии включения в исследование: лица 18–80 лет, имеющие диагноз «туберкулез легких». Критерии исключения: психические заболевания и расстройства, алкогольная и наркотическая зависимости. Исследование включало определение статуса курения, оценку медико-социальных факторов и уровень адаптационного потенциала по многофакторному личностному опроснику «Адаптивность». Показано, что у курящих больных туберкулезом легких достоверно чаще определялся низкий уровень коммуникативного потенциала (КП) и моральной нормативности (МН) по сравнению с некурящими. Порядка 30% больных туберкулезом легких обладают низким уровнем поведенческой регуляции вне зависимости от статуса курения.

**Ключевые слова:** табакокурение, адаптационный потенциал, туберкулез легких

### Summary

The aim of this work was to study the personal adaptive capacity of patients with pulmonary tuberculosis, according to the smoking status (smokers and non-smokers). There were examined 124 patients with pulmonary tuberculosis (60 women and 64 men, age of 18 to 56 years, 55 smokers and 69 non-smokers with TB), treated in the Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology at Ministry of Health in 2013–2014. Inclusion criteria: persons 18–80 years with the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Exclusion criteria were: mental illness and disorders, alcohol, and drug addiction. The study included smoking status determination, assessment of medical and social factors, and the level of adaptive capacity by multifactorial personal questionnaire «Adaptability». It is shown that smokers with tuberculosis had significantly more determined low level of communicative potential (CP) and moral normativity (MN) compared to non-smokers. 30% of patients with pulmonary tuberculosis have a low level of behavioral regulation, regardless of smoking status.

**Keywords:** tobacco smoking, adaptive capacity, pulmonary tuberculosis

## Введение

Туберкулез (ТБ) является опасным инфекционным заболеванием, при котором поражаются преимущественно органы дыхания. Туберкулез встречается практически во всех странах мира, даже экономически развитых. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется около 10 млн больных туберкулезом. По данным Министерства здравоохранения РФ за 2016 г., заболеваемость населения России всеми формами туберкулеза составила 57,7 случая на 100 тыс. населения, почти на 17% снизилась смертность от туберкулеза по сравнению с 2015 г. Несмотря на позитивные изменения, РФ входит в число стран с наибольшим числом больных туберкулезом. Новые исследования постоянно доказывают взаимосвязь табакокурения с развитием туберкулеза, а также показывают, что отказ от курения значительно улучшает картину течения заболевания и исход лечения, а также снижает риск рецидива [1–4]. Большая часть курящих людей хотели бы отказаться от курения, но опасаются это делать, так как не обладают достаточными навыками саморегуляции и умениями использовать модели и стратегии поведения, адекватные условиям внешней среды [5].

**Цель работы:** изучение адаптационного потенциала больных туберкулезом легких в зависимости от статуса курения.

## Материалы и методы исследования

Обследованы 124 больных туберкулезом легких (ТБ) — 60 женщин и 64 мужчины, в возрасте от 18 до 69 лет (55 курящих и 69 некурящих), госпитализированных в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в 2013–2014 гг. Критерии включения в исследование: лица 18–80 лет, имеющие диагноз «туберкулез легких». Критерии исключения: психические заболевания и расстройства, алкогольная и наркотическая зависимости.

Исследование включало определение статуса курения, уровня личностного адаптационного потенциала (ЛАП) по многофакторному опроснику МЛО «Адаптивность» [6, 7]. Определяли уровень «Поведенческой регуляции» (ПР), «Коммуникативный потенциал» (КП), «Моральная нормативность» (МН), «Личностный адаптационный потенциал» (ЛАП).

Статистическая обработка велась с использованием программы SPSS 11.0.

## Результаты и их обсуждение

Исследование адаптационного потенциала больных туберкулезом показало отличия курящих больных ТБ от некурящих больных (табл. 1).

Таким образом, выявлены значимые различия по шкалам 3 уровня опросника МЛО «Адаптивность»: КП, МН.

Исследование показало, что некурящие больные ТБ обладают более высоким уровнем КП и МН (рис. 1, 2). Низкие значения по шкале КП наблюдались у 27,27% курящих больных ТБ и 10,15% некурящих; по шкале МН — у 21,82 и 15,94% соответственно. Напротив, высокие значения (7–10 стенов по шкалам) чаще наблюдались у некурящих больных ТБ: по шкале КП — у 8,7% некурящих и 1,82% курящих больных ТБ; МН — у 4,35 и 1,82% соответственно.

Это говорит о том, что некурящие люди склонны легче устанавливать контакты, в том числе лечащим врачом, персоналом и другими пациентами, менее конфликты, ориентируется на соблюдение общепринятых норм поведения. Эти показатели в значительной степени облегчают длительное пребывание в клинике, а также могут влиять на приверженность пациента лечению.

Курящие больные ТБ, напротив, более агрессивны и конфликты, склонны нарушать общепринятые нормы поведения, у них чаще определяются акцентуации характера [8, 9]. Это, в свою очередь, может повышать уровень стресса, что может негативно сказываться

Таблица 1

### Значения шкал МЛО «Адаптивность» в группах курящих и некурящих больных туберкулезом легких

Шкала	Группа курящих, n=55	Группа некурящих, n=69	Достоверность различий
Поведенческая регуляция	27,80±1,85	25,58±1,20	0,84
Коммуникативный потенциал	14,22±0,61	11,55±0,46	0,00*
Моральная нормативность	10,51±1,11	8,43±0,34	0,03*
Личностный адаптационный потенциал	51,71±2,46	45,87±1,55	0,14

\* Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой курящих.

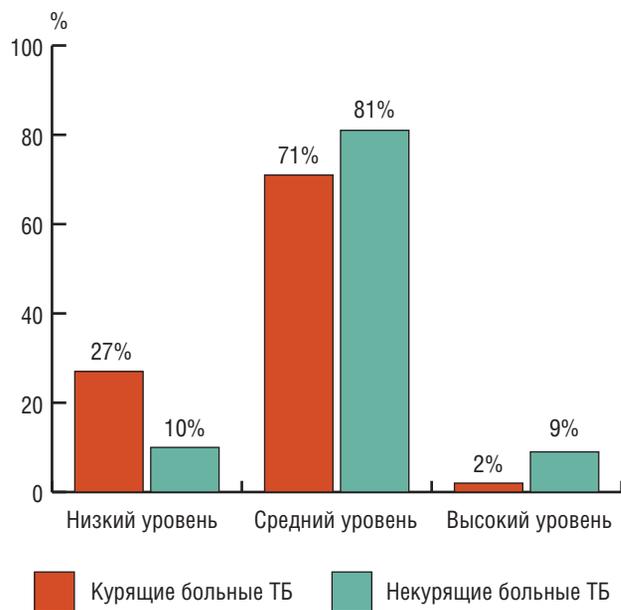


Рис. 1. Распределение пациентов по уровню КП (%) у курящих и некурящих больных туберкулезом

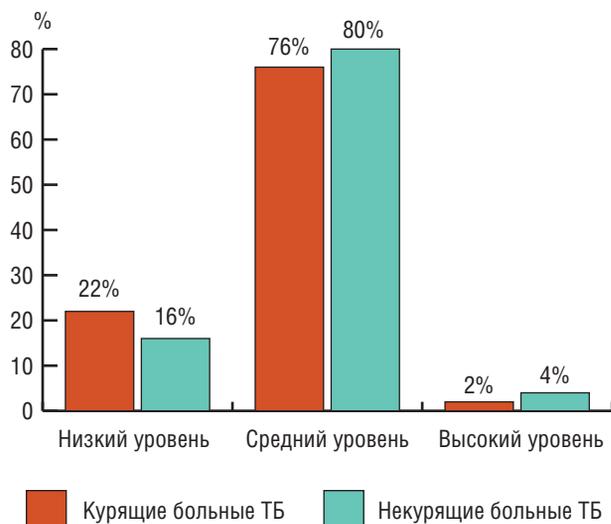


Рис. 2. Распределение пациентов по уровню МН (%) у курящих и некурящих больных туберкулезом

на течении заболевания. Ряд авторов отмечают, что наличие таких психологических особенностей личности, как низкая стрессоустойчивость, враждебность, агрессивность, обидчивость и т.д., выступает предиктором низкой приверженности терапии [10, 11], в том числе и лечения табачной зависимости [12, 13].

Лечение туберкулеза тесно связано с навыками саморегуляции [14]. Уровень поведенческой регуляции

человека обуславливает его толерантность к стрессу и успешность отказа от курения [8, 15, 16]. В результате исследования не выявлено достоверных различий в уровне ПР у курящих и некурящих больных ТБ, в среднем обе группы обладают удовлетворительным уровнем ПР. При этом низкий уровень показателей шкалы ПР наблюдался у 29,09% курящих и 27,54% некурящих больных ТБ (рис. 3).

Пациенты с низким уровнем ПР имеют определенную склонность к нервно-психическим срывам, у них проявляется неадекватность самооценки и реально-го восприятия действительности. Так, Т.В. Пьянзова отмечает, что заниженная критичность больных ТБ, облегченное отношение к заболеванию и связанным с ним проблем, склонность к анозогнозии снижает перспективу успешного лечения [10].

Низкие значения по шкале ЛАП наблюдались у 40% курящих больных ТБ и 31,88% некурящих. Высокие значения по шкале ЛАП отмечены у 13,04% некурящих и 5,46% курящих больных ТБ (рис. 4). Средние показатели по шкале ЛАП у курящих больных ТБ принадлежат к группе низкой адаптации. Такие люди имеют нарушения адаптивной системы психики, у них затруднены контакты в сфере общения, а также характерно некомплаентное поведение. Все эти факторы способствуют снижению результативности лечения, так как для успешности лечения больному ТБ следует неукоснительно выполнять все назначения и строго следовать рекомендациям лечащего врача.

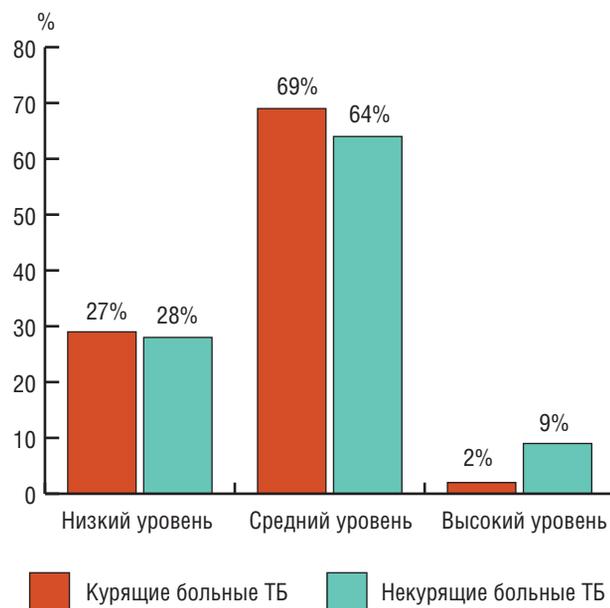


Рис. 3. Распределение курящих и некурящих больных туберкулезом по уровню ПР (%)

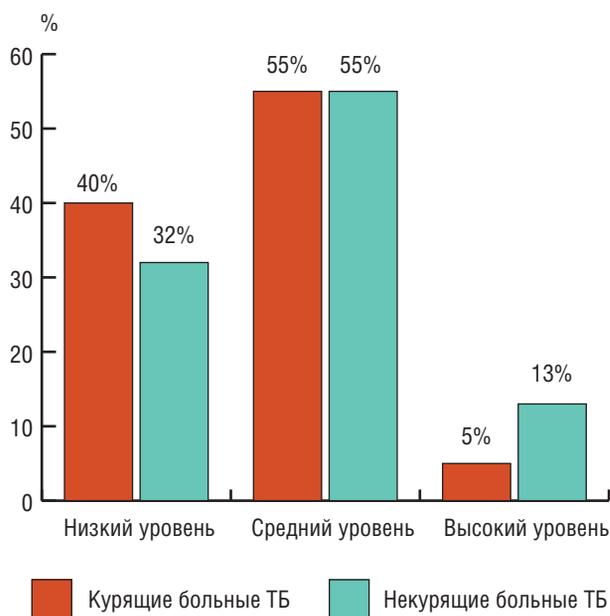


Рис. 4. Распределение курящих и некурящих больных туберкулезом по уровню ЛАП (%)

Некурящие больные ТБ обладают удовлетворительным уровнем адаптации. Такие люди изначально имеют некоторые акцентуации характера, которые компенсированы в привычных условиях жизни, но могут проявляться при изменениях внешней среды. Больные ТБ вынуждены находиться на долгосрочном лечении, что может отражаться на их адаптационных способностях.

Большинству больных ТБ необходима психологическая помощь. Ряд авторов отмечают, что участие больных ТБ в психологических и социальных мероприятиях повышает адаптивные способности паци-

ентов и дает видимые практические результаты [17]. Кроме того, наличие депрессивных расстройств, акцентуаций характера, низкого уровня поведенческой регуляции и личностного адаптационного потенциала снижает эффективность отказа от курения [12, 18, 19].

Таким образом, курящие больные ТБ нуждаются в квалифицированной помощи в отказе от потребления табака. И в Российской Федерации есть возможности для оказания такой помощи: как бесплатное телефонное консультирование при отказе от курения [20, 21], так и возможность проведения лечения табачной зависимости. Проведение когнитивно-поведенческой терапии не только поможет пациенту успешно отказаться от табакокурения, но и развить навыки самоконтроля и саморегуляции, повысить стрессоустойчивость, укрепить нервную систему и регулировать социальное поведение. Особенно эффективно сочетание когнитивно-поведенческой терапии и лечения табачной зависимости [22, 23].

## Выводы

1. Как для курящих, так и для некурящих больных туберкулезом легких характерно снижение уровня поведенческой регуляции и личностного адаптационного потенциала.
2. У курящих больных туберкулезом затруднены контакты в сфере общения как между собой, так и с медицинским персоналом, что может приводить к дополнительным стрессовым и конфликтным ситуациям, снижению комплаенса, меньшей склонности к выполнению рекомендаций и правил.
3. Курящие больные туберкулезом имеют тенденцию к нарушению существующих в обществе норм и правил поведения и менее ориентированы на соблюдение требований коллектива.

## Список литературы

1. Zhang H., Xin H., Li X. et al. A dose-response relationship of smoking with tuberculosis infection: A cross-sectional study among 21008 rural residents in China // PLoS One. 2017. Vol. 12(4). e0175183. Published online 2017. Apr. 6. doi: 10.1371/journal.pone.0175183.
2. Masjedi M.R., Hosseini M., Aryanpur M. et al. The effects of smoking on treatment outcome in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis // Int J. Tuberc Lung Dis. 2017. Vol. 21(3). P. 351–356. doi: 10.5588/ijtld.16.0513.
3. Кузьмичева Н.А., Макарова Н.И., Суховская О.А. и др. Лечение табачной зависимости в комплексной реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания в условиях фтизиопульмонологического санатория // Курортная медицина. 2016. № 2. С. 189–192. Kuzmicheva N.A., Makarova N.I., Sukhovskaya O.A. et al. Lechenie tabachnoi zavisimosti v kompleksnoi reabilitatsii patsientov s zabolevaniyami organov dykhaniya v usloviyakh ftiziopul'monologicheskogo sanatoriya // Kurortnaya meditsina. 2016. N 2. S. 189–192.
4. Яблонский П.К., Суховская О.А. Табакокурение и туберкулез (обзор литературы) // Туберкулез и болезни легких. 2012. Т. 89, № 12. С. 51–56. Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. Tobacco smoking and tuberculosis // Tuberculosis i bolezni legkih. 2012. T. 89, N 12. S. 51–56.
5. Суховская О.А. Табакокурение: оценка распространенности и мотивации к отказу от курения // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2007. № 2. С. 61. Sukhovskaya O.A. Tabakokurenije: otsenka rasprostranennosti i motivatsii k otkazu ot kureniya // Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. 2007. N 2. S. 61.
6. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие / ред. и сост. Д.Я. Райгородский. Самара:

- БАХРАХ-М, 2006. С. 549–672. Prakticheskaya psikhodiagnostika. Metodiki i testy: uchebnoe posobie / red. i sost. D.Ya. Raigorodskii. Samara: BAKhRAKh-M, 2006. S. 549–672.
7. Маклаков А.Г. Личностный адаптационный потенциал: его мобилизация и прогнозирование в экстремальных условиях // Психологический журнал. 2001. Т. 22, № 116. С. 16–24. Maklakov A.G. Lichnostnyi adaptatsionnyi potentsial: ego mobilizatsiya i prognozirovanie v ekstremal'nykh usloviyakh // Psikhologicheskii zhurnal. 2001. Vol. 22. N 116. S. 16–24.
  8. Смирнова М.А., Суховская О.А., Арчакова Л.И. Анализ ассоциаций полиморфизмов генов DRD-2-подобных дофаминовых рецепторов и статуса курения у больных туберкулезом легких // Тюменский медицинский журнал. 2015. Т. 17, № 4. С. 3–6. Smirnova M.A., Sukhovskaya O.A., Archakova L.I. Analiz assotsiatsii polimorfizmov genov DRD-2-podobnykh dofaminovykh retseptorov i statusa kureniya u bol'nykh tuberkulezom legkikh // Tyumenskii meditsinskii zhurnal. 2015. T. 17, N 4. S. 3–6.
  9. Смирнова М.А., Иванова С.С., Арчакова Л.И. Акцентуации характера больных туберкулезом // Медицинский альянс. 2015. N 2. С. 69–75. Smirnova M.A., Ivanova S.S., Archakova L.I. Aktsentuatsii kharaktera bol'nykh tuberkulezom // Medicinskij al'yans. 2015. N 2. S. 69–75.
  10. Пьянзова Т.В. Психологические предикторы низкой комплаентности больных впервые выявленным туберкулезом легких // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 6. С. 216–217. P'yanzova T.V. Psikhologicheskie prediktory nizkoi komplaentnosti bol'nykh vpervye vyavlenным tuberkulezom legkikh // Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2012. N 6. S. 216–217.
  11. Шерстнева Т.В., Скорняков С.Н., Подгаева В.А. и др. Мультидисциплинарный подход в работе по формированию приверженности лечению больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2017. № 95(1). С. 34–41. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-34-41. Sherstneva T.V., Skornjakov S.N., Podgaeva V.A. et al. Mul'tidistsiplinarnyi podkhod v rabote po formirovaniyu priverzhennosti lecheniyu bol'nykh tuberkulezom // Tuberkulez i bolezni legkikh. 2017. N 95 (1). S. 34–41. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-34-41.
  12. Куликов В.Д., Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г. Анализ эффективности отказа от курения больных с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия депрессивных симптомов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2013. № 2. С. 18–20. Kulikov V.D., Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kozzyrev A.G. Analiz effektivnosti otkaza ot kureniya bol'nykh s khronicheskoi obstruktivnoi boleznyu legkikh v zavisimosti ot nalichiya depressivnykh simptomov // Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh. 2013. N 2. S. 18–20.
  13. Суховская О.А., Смирнова М.А., Кузнецова Д.Н., Куликов В.Д. Медико-социальные и психологические факторы, связанные с успешностью отказа от курения // Профилактическая медицина. 2015. Т. 18, № 3. С. 12–16. Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A., Kuznetsova D.N., Kulikov V.D. Mediko-sotsial'nye i psikhologicheskie faktory, svyazannye s uspeshnost'yu otkaza ot kureniya // Profilakticheskaya meditsina. 2015. T. 18, N 3. S. 12–16.
  14. Pehlivan Ş.A., Purutcuoğlu E., Duyan G., Duyan V. The Determination of Self-Control Skill of Tuberculosis Patients According to Some Variables // Social Work in Health Care. 2015. Vol. 5. P. 615–632. doi: 10.1080/00981389.2015.1046576.
  15. Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д., Колпинская Н.Д. Адаптационный потенциал курящих больных хронической обструктивной болезнью легких // Тюменский медицинский журнал. 2015. Т. 17, № 2. С. 48–51. Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D., Kolpinskaya N.D. Adaptatsionnyi potentsial kuryashchikh bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi boleznyu legkikh // Tyumenskii meditsinskii zhurnal. 2015. Vol. 17. N 2. S. 48–51.
  16. Суховская О.А., Иванова С.С., Смирнова М.А. Психологические особенности личности при различном статусе курения // Вестник психотерапии. 2016. № 57 (62). С. 100–112. Sukhovskaya O.A., Ivanova S.S., Smirnova M.A. Psikhologicheskie osobennosti lichnosti pri razlichnom statuse kureniya // Vestnik psikhoterapii. 2016. N 57 (62). S. 100–112.
  17. Юдин С.А., Деларю В.В., Борзенко А.С. Проблема комплаентности во фтизиатрии: позиции врачей и пациентов диаметрально противоположны // Социология медицины. 2014. № 1. С. 19. Yudin S.A., Delaryu V.V., Borzenko A.S. Problema komplaentnosti vo ftiziatrii: pozitsii vrachei i patsientov diametral'no protivopolozhny // Sotsiologiya meditsiny. 2014. N 1. S. 19–22.
  18. Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д., Колпинская Н.Д. Адаптационный потенциал больных бронхиальной астмой в зависимости от статуса курения // Тюменский медицинский журнал. 2016. Т. 18, № 2. С. 29–34. Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D., Kolpinskaya N.D. Adaptatsionnyi potentsial bol'nykh bronkhial'noi astmoi v zavisimosti ot statusa kureniya // Tyumenskii meditsinskii zhurnal. 2016. T. 18, N 2. S. 29–34.
  19. Суховская О.А., Иванова С.С., Смирнова М.А. Уровень поведенческой регуляции курящих лиц // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7, № 4. С. 71–74. Sukhovskaya O.A., Ivanova S.S., Smirnova M.A. Uroven' povedencheskoi regulyatsii kuryashchikh lits // Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny. 2014. T. 7, N 4. S. 71–74.
  20. Яблонский П.К., Суховская О.А., Смирнова М.А. Возможности оказания консультативной телефонной помощи при отказе от табакокурения в Российской Федерации // Медицинский альянс. 2013. № 2. С. 63–68. Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A. Vozmozhnosti okazaniya konsul'tativnoi telefonnoi pomoshchi pri otkaze ot tabakokureniya v Rossiiskoi Federatsii // Meditsinskii al'yans. 2013. N 2. S. 63–68.
  21. Яблонский П.К., Суховская О.А., Сапожникова Н.В., Смирнова М.А. Телефонное консультирование больных туберкулезом при отказе от табакокурения // Медицинский альянс. 2014. № 3. С. 25–38. Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A., Sapozhnikova N.V., Smirnova M.A. Telefonnoe konsul'tirovanie bol'nykh tuberkulezom pri otkaze ot tabakokureniya // Meditsinskii al'yans. 2014. N 3. S. 25–38.
  22. Суховская О.А., Смирнова М.А. Сочетанное применение никотинсодержащей жевательной резинки и когнитивно-поведенческой терапии при отказе от табакокурения // Профилактическая медицина. 2015. Т. 18, № 5. С. 70–74. Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A. Sochetannoe primeneniye nikotinsoderzhashchei zhevatel'noi rezinki i kognitivno-povedencheskoi terapii pri otkaze ot tabakokureniya // Profilakticheskaya meditsina. 2015. T. 18, N 5. S. 70–74.

23. Суховская О.А., Смирнова М.А. Совместное применение варениклина и когнитивно-поведенческой терапии методом телефонного консультирования при оказании помощи в отказе от табакокурения // Медицинский совет. 2015. № 11. С. 109–113. *Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A.*

Sovmestnoe primenenie vareniklina i kognitivno-povedencheskoi terapii metodom telefonnogo konsul'tirovaniya pri okazanii pomoshchi v otkaze ot tabakokureniya // Meditsinskii sovet. 2015. N 11. S. 109–113.

Поступила в редакцию 12.05.2017 г.

#### Сведения об авторах:

*Иванова Светлана Сергеевна* — психолог Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ktc\_psycholog@mail.ru;

*Смирнова Мария Александровна* — врач-терапевт Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ktcniif\_smirnova@mail.ru;

*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\_all@mail.ru.



УДК 618.1-002.5

# Ошибки диагностики генитального туберкулеза при врожденных аномалиях развития матки (описание клинических случаев)

**Ф.М. Гусейнова, Т.В. Кольцова**

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Mistakes in diagnostic of genital tuberculosis in women with congenital anomalies of the uterus (description of clinical cases)

**F. Guseinova, T. Koltsova**

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Ф.М. Гусейнова, Т.В. Кольцова, 2017 г.

### Резюме

Для туберкулеза женских половых органов характерны клинические проявления, сходные со многими гинекологическими заболеваниями, в связи с этим возникают трудности диагностики данного патологического процесса. В статье представлены клинические случаи дифференциальной диагностики генитального туберкулеза и аномалий развития матки у женщин репродуктивного возраста с бесплодием и синдромом хронических тазовых болей.

**Ключевые слова:** туберкулез женских половых органов, бесплодие, аномалии развития матки

### Summary

Clinical manifestations of female genital tuberculosis are similar to many gynecological diseases, therefore difficulties arise in the diagnosis of this pathological process. The article presents clinical cases of differential diagnosis of genital tuberculosis and anomalies of uterine development in women of reproductive age with infertility and chronic pelvic pain syndrome.

**Keywords:** female genital tuberculosis, infertility, congenital anomalies of the uterus

### Введение

Генитальный туберкулез составляет около 5% всех воспалительных заболеваний женской половой сферы [1]. Для туберкулезной инфекции женских половых органов в 90–100% случаев характерно двустороннее поражение маточных труб — туберкулезный сальпингит — с наиболее выраженными изменениями в ампулярных отделах [2]. В 50–60% случаев имеется специфический воспалительный процесс в полости матки (туберкулезный эндометрит) [3]. Яич-

ники поражаются в 10–30% случаев [4]. Клинические проявления данного заболевания неспецифичны и могут существенно варьировать в зависимости от распространенности процесса: общеинтоксикационные симптомы (субфебрилитет с ночной потливостью, потеря аппетита, потеря веса, недомогание), нарушение менструального цикла (маточные кровотечения, олигоопсоменорея, первичная и вторичная аменорея, дисменорея), первичное и вторичное бесплодие, невынашивание беременности, хронические тазовые боли, асцит, обильные выделения из

половых путей, при наличии пузырно-влагалищных, ректовагинальных свищей — недержание мочи и кала [4]. В связи с олигобациллярностью туберкулезного поражения гениталий, неспецифичностью симптомов инфекция длительное время протекает латентно и диагностика заболевания остается достаточно затруднительной [4].

Аномалии развития матки наблюдаются у 4% женщин репродуктивного возраста [5], являясь причиной бесплодия в 13% случаев, привычного невынашивания беременности — в 15%. Также для пороков развития матки характерны такие осложнения беременности, как преждевременные роды, неправильное положение плода и др. Аномалии матки, в зависимости от формы и вида, клинически могут проявляться наличием болевого синдрома, невозможностью половой жизни, нарушениями менструального цикла либо отсутствием менструаций [6].

Основными методами диагностики пороков развития матки являются: ультразвуковой метод, магнитно-резонансная томография, гистеросальпингография, а также эндоскопические методы: лапароскопическая и гистероскопическая диагностика. Аномалии развития матки, не сопровождающиеся нарушением оттока менструальной крови, могут быть не диагностированы в раннем репродуктивном периоде, но сопровождаться различной степенью выраженности болевого синдрома, нарушением менструальной и репродуктивной функции.

### Клинический случай № 1

Пациентка М., 33 лет, поступила в отделение № 9 для больных урогенитальным туберкулезом ФГБУ СПб НИИФ с диагнозом: «Туберкулез гениталий. Туберкулезный аднексит в стадии рассасывания», сопутствующий диагноз: «Миома матки. Бесплодие 1. Нарушение менструального цикла. ХВГ С, ранее перенесенный Lues. Хронический гастрит, вне обострения». Цель госпитализации: определение активности туберкулезного процесса, уточнение причины тазовых болей и нарушения менструального цикла. Жалобы при поступлении: тянущие боли в нижних отделах живота, преимущественно слева в течение 6–7 лет, диспареуния, дисменорея, повышение температуры тела до 37,2 °С в течение последних 3 лет, первичное бесплодие в течение 10 лет, нарушение менструального цикла. Считает себя больной с 2012 г., когда стали беспокоить жалобы: субфебрилитет, нарушение менструального цикла, потливость, тянущие боли в нижних отделах живота. Диагноз «Туберкулез придатков матки, стадия инфильтрации» установлен в ПТД по месту жительства клиничко-рентгенологически и на основании положительных туберкулиновых проб (Диаскинтест — 7 мм) в 2014 г. Проведена ПХТ по 1-му режиму в полном объеме в течение 6 мес, а также противорецидивный курс. Больная отмечала на фоне лечения невыраженную

положительную динамику, но предъявляла жалобы на головные боли, снижение слуха на фоне приема изониазида и этамбутола.

Данные анамнеза: менструации с 16 лет, по 4 дня, через 14–28–30 дней, нерегулярные, болезненные, умеренные, беременности — 0, бесплодие в течение 10 лет. Перенесенные гинекологические заболевания: хронический сальпингоофорит, миома матки.

При гинекологическом осмотре: слизистая оболочка влагалища и шейки матки — без воспалительных изменений, не гиперемирована. Шейка матки конической формы, наружный зев точечный. Выделения светлые, умеренные. Р.В.: тело матки в антефлексию, нормальных размеров, плотное, подвижное, безболезненное при пальпации. В проекции левых придатков определяется плотное малоподвижное болезненное образование размерами 30×40 мм. Придатки справа не увеличены, чувствительные при пальпации. Своды свободные.

### Данные инструментальных методов исследования

- УЗИ органов малого таза: тело матки размерами 52×29×30 мм, миометрий однородный, эндометрий 11 мм, неоднородный. Полость матки не расширена, не деформирована. Левый яичник 40×21 мм, содержит изоэхогенное включение 20 мм — эндометриоидная киста? К левому яичнику предлежит образование 30×29 мм, эхоплотность соответствует миометрию, в центре имеется полость 18×14 мм, окруженная гипоехогенным ободком — функционирующий рудиментарный маточный рог? (рис. 1). Правый яичник у ребра матки 21×14 мм, содержит до 6 фолликулов диаметром до 7 мм. Жидкость в малом тазу — в небольшом количестве. Заключение: Аномалия развития матки. Рудиментарный функционирующий



Рис. 1. Полостное образование с плотными стенками паровариально

маточный рог? Эндометриоидная? киста левого яичника.

- По данным проведенного МРТ-исследования органов малого таза: признаки кист яичников с геморрагическим содержимым, наиболее вероятно — эндометриоидных. МРТ-признаки аномалии развития матки.

Учитывая стойкий болевой синдром, субфебрилитет, сохраняющийся после проведенной ПХТ, данные УЗИ и МРТ-исследования, принято решение о проведении диагностической лапароскопии. Интраоперационно обнаружено: тело матки нормальных размеров, резко отклонено вправо, однорогой формы, визуально не изменено, длинной соединительнотканной перемычкой связано с рудиментарным рогом размерами 25×28 мм, располагающимся у левой боковой стенки таза. В позадиматочном пространстве без патологических изменений. Эндометриоидные гетеротопии не определяются. Правая маточная труба не изменена. Левая маточная труба, отходящая от рудиментарного рога, длиной 80 мм, превращена в гидрогематосальпинкс с расширением ампулярного отдела до 30 мм, плотными сращениями спаяна с левым яичником, жировой подвеской сигмовидной кишки, стенкой таза (рис. 2). Левый яичник 30×22×25 мм, фолликулярный аппарат развит удовлетворительно, спаян с левой маточной трубой, жировой подвеской сигмовидной кишки, содержит кисту до 20 мм с прозрачным содержимым (вскрылась при разделении спаек). Правый яичник 31×22×20 мм, фолликулярный аппарат развит удовлетворительно, единичными сращениями спаян с брюшиной яичниковой ямки. Выполнено: сальпнгоовариолизис, левосторонняя тубэктомия, удаление рудиментарного рога матки. При проведении гистероскопии визуализируется однорогая полость матки цилиндрической формы, устье правой маточной трубы визуализируется, не расширено.



Рис. 2. Рудиментарный функционирующий рог матки, гидрогематосальпинкс, спаечный процесс малого таза



Рис. 3. Рудиментарный маточный рог (операционный препарат). Вскрыта полость замкнутого рога

По результатам гистологического исследования: маточный рог слева — эндометрий в фазе секреции, миометрий типичного строения со слабо выраженным фиброзом (рис. 3). По результатам бактериологического исследования (ПЦР и посев на плотные и жидкие питательные среды операционного материала, выпота из брюшной полости) — МБТ не выявлены.

В послеоперационном периоде получала неспецифическую антибактериальную терапию. Течение послеоперационного периода без осложнений, отметила нормализацию температуры тела, купирование болевого синдрома. Выписана на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии.

## Клинический случай № 2

Пациентка П., 29 лет, поступила в отделение № 9 для больных урогенитальным туберкулезом ФГБУ СПб НИИФ с диагнозом направления: «Туберкулез придатков матки в стадии рассасывания. IA ГДУ, МБТ(-). Туберкулезный эндометрит, МБТ(-) Синдром хронических тазовых болей. Спаечная болезнь органов малого таза. Бесплодие 2». Сопутствующая патология: «Хронический тонзиллит, вне обострения, хронический ринит, вне обострения». Жалобы при поступлении: на периодические тянущие боли в нижних отделах живота в течение 3 лет, болезненные менструации, периодическую диспареунию, обильные желтоватые выделения из половых путей.

Считает себя больной с 2013 г., когда после самопроизвольного аборта на сроке 6/7 нед беременности стала

отмечать периодические боли в нижних отделах живота. С 2014 г. неоднократно лечилась амбулаторно по поводу обострения хронического сальпингоофорита, с временным эффектом. В 2015 г. в женской консультации по месту жительства проведена гистеросальпингография, которая выявила отсутствие проходимости правой маточной трубы. Пациентка направлена на диагностическую лапароскопию. В протоколе операции описывается отсутствие какой-либо патологии органов малого таза, при гидрохромотубации выявлено отсутствие проходимости маточных труб. Проведена также гистероскопия и биопсия эндометрия. Протокол гистероскопического исследования — без патологии, описаны оба устья маточных труб. В 2016 г. при подготовке к ЭКО консультирована фтизиогинекологом в ПТД: туберкулиновые пробы (ДСТ, Манту, Коха) — отрицательные, в менструальной крови однократно методом люминесцентной микроскопии выявлены единичные кислотоустойчивые микобактерии.

Установлен диагноз: «Генитальный туберкулез, фаза инфильтрации, КУМ+1А гр. ДУ». Проведена ПХТ по 1-му режиму в полном объеме.

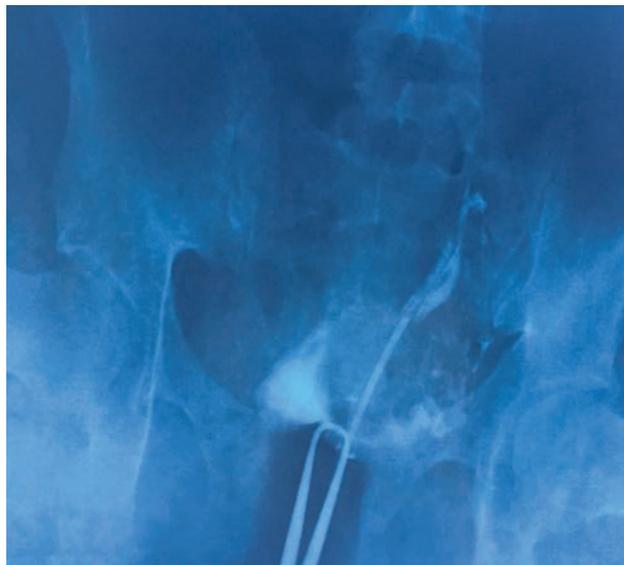
Данные анамнеза: контакт с туберкулезными больными не установлен, в детстве на учете в туберкулезном диспансере не состояла. Менструации с 14 лет, по 4–5 дней, через 28–32 дня, регулярные, болезненные, скудные. Беременности — 1 (самопроизвольный аборт). В беременности заинтересована, не предохраняется и не беременеет в течение 2,5 лет. Перенесенные гинекологические заболевания: хронический сальпингоофорит.

Данные гинекологического осмотра: слизистая оболочка влагалища и шейки матки без воспалительных изменений. Шейка матки конической формы, наружный зев точечный. При бимануальном исследовании: тело матки в антефлексии, нормальных размеров, отклонено влево, плотное, подвижное, безболезненное, придатки слева, не увеличены, тяжистые, болезненные при пальпации, придатки справа не увеличены, тяжистые, безболезненные при пальпации. Своды свободные.

#### **Данные инструментальных методов исследования**

- УЗИ органов малого таза (17-й день менструального цикла): тело матки 39×25×37 мм, располагается в антефлексии, отклонено влево, миометрий однородный, эндометрий 8 мм, однородный. Правый яичник: 33×18 мм содержит 6 фолликулов, максимально до 7 мм. Левый яичник 30×22 мм, содержит гипоехогенную полость до 16 мм (желтое тело?).
- МРТ органов малого таза: выявлено жидкостное кистозное образование левого яичника (киста?), выраженное количество жидкости в позадиматочном пространстве. Начальные проявления варикозного расширения вен малого таза.

Результаты гистеросальпингографии от 2015 г. представлены на рис. 4.



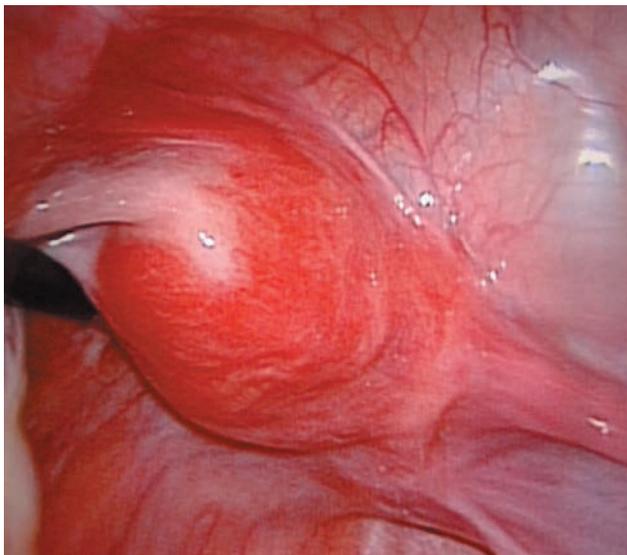
**Рис. 4.** Гистеросальпингография. Полость матки однорогой формы

Учитывая стойкий болевой синдром, сохраняющийся после ПХТ, данные УЗИ и МРТ-исследования, принято решение о проведении диагностической лапароскопии.

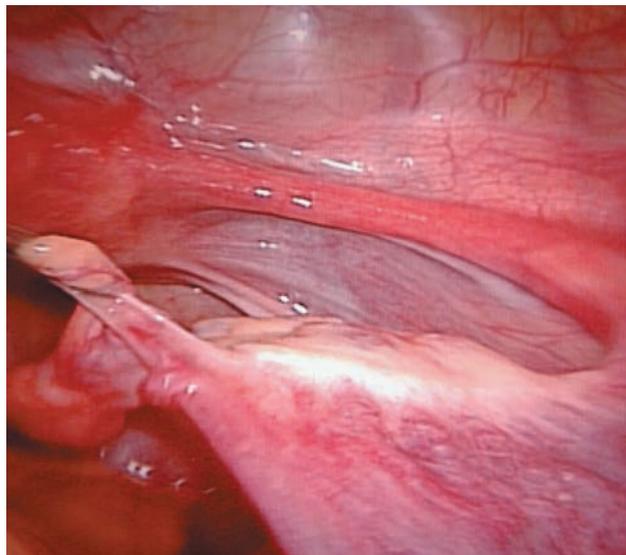
В ходе проведения лапароскопической диагностики обнаружено: тело матки 40×25×35 см, однорогой формы, резко отклонено влево. В позадиматочном пространстве без патологических изменений. Эндометриодные гетеротопии не определяются. Правая маточная труба отсутствует (аплазия), у правого яичника определяется рудиментарный фимбриальный конец правой маточной трубы. Левая маточная труба длиной 60 мм, нодозно изменена, фимбриальный конец свободен. Левый яичник размером 35×25×20 мм, спаян с брюшиной яичниковой ямки левой широкой маточной связкой, фолликулярный аппарат выражен удовлетворительно, содержит желтое тело до 20 мм в диаметре. Правый яичник не изменен (рис. 5). Произведено: адгезиолизис, рудимент правой маточной трубы удален. Во время хромогидротубации выявлена свободная проходимость левой маточной трубы. В ходе проведенной гистероскопии обнаружено, что полость матки однорогой формы, уменьшена в размерах, имеются признаки хронического эндометрита, устье левой маточной трубы не расширено (рис. 6).

По данным гистологического исследования: фрагменты эндометрия в фазе десквамации. Рудимент правой маточной трубы, признаков туберкулезного воспаления не выявлено. По результатам бактериологического и молекулярно-генетического исследования операционного материала МБТ не выявлены.

В послеоперационном периоде получала неспецифическую антибактериальную терапию. Течение послеоперационного периода без осложнений, отметила купирование болевого синдрома. Выписана на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии.



а



б

Рис. 5. Однорогое тело матки, аплазия правой маточной трубы. Рудимент фимбриального отдела правой маточной трубы (а, б)

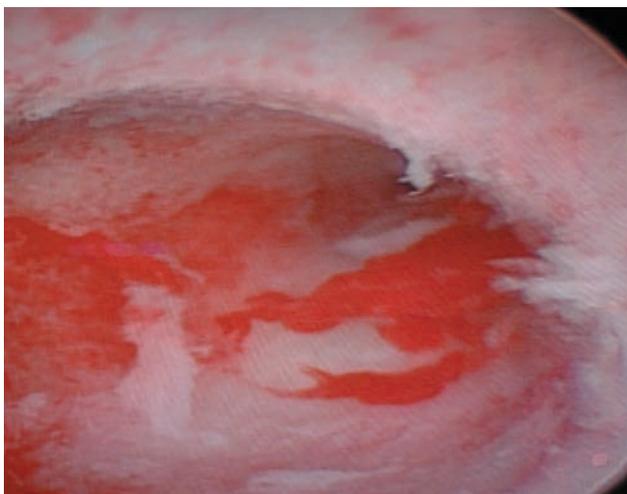


Рис. 6. Гистероскопическая картина однорогой матки

## Заключение

При проведении дифференциальной диагностики сходных по клиническим проявлениям заболеваний органов малого таза необходимо учитывать возможность наличия аномалий развития. В представленных клинических наблюдениях ошибки диагностики (в том числе инвазивных методик) привели к неправильному диагнозу и неоправданному назначению курсов специфической антибактериальной терапии. Морфологическая и бактериологическая (и/или молекулярно-генетическая) верификация диагноза «Генитальный туберкулез» должна обязательно проводиться перед назначением лечения. Проведение лапароскопического исследования является «золотым стандартом» в диагностике заболеваний органов малого таза, сопровождающихся синдромом хронической тазовой боли.

## Список литературы

1. Duggal S., Duggal N., Hans C., Mahajan R.K. Female genital TB and HIV co-infection // Indian J. Med. Microbiol. 2009. N 27. P. 361–363. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.55461>.
2. Mondal S.K. Histopathologic Analysis of Female Genital Tuberculosis: A Fifteen-Year Retrospective Study of 110 Cases in Eastern India // Turkish journal of pathology. 2013. N 1 (29). P. 41–45. doi: 10.5146/tjpath.2013.01146.
3. Türkmen I.C., Başüllü N., Comunoğlu C. et al. Female genital system tuberculosis: a retrospective clinicopathological study of 1,548 cases in Turkish women // Arch. Gynecol. Obstet. 2012. N 286. P. 379–384. <https://doi.org/10.1007/s0040-012-2281-y>.
4. Sharma J.B. Current diagnosis and management of female genital tuberculosis // The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2015. № 65 (6). P. 362–371. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0780-z>.
5. Лысяк Д.С. Эффективность лечения и реабилитации пациенток с врожденными аномалиями развития матки и влагалища // Доктор.Ру. 2012. № 1 (69). С. 10–13. Lysjak D.S. Jeffectivnost' lechenija i rehabilitacii pacientok s vrozhdennyimi anomalijami razvitija matki i vlagalishha // Doktor. Ru. 2012. N 1 (69). S. 10–13.

6. Малыгина Г.Б., Репалова Е.Ю., Паначева Н.М. Беременность в аномальной матке: «парадоксы» ранних сроков // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 5. С. 85–91. *Malygina G.B.,*

*Repalova E.Ju., Panacheva N.M. Beremennost' v anomal'noj matke: «paradoksy» rannih srokov // Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Serija: Medicina. 2011. N 5. S. 85–91.*

Поступила в редакцию 19.06.2017 г.

#### Сведения об авторах:

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

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

 **Диаскинтест®** 



**ТЕСТ,  
КОТОРОМУ  
ДОВЕРЯЮТ**

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

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

#### ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

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

#### ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

Специфичность теста составляет 90–100% ( $p < 0,05$ ).\*

**Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.**

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

На правах некоммерческой рекламы

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

УДК 616.711-002

# Нетуберкулезный микобактериальный спондилит у ребенка (редкое клиническое наблюдение)

Д.Б. Маламашин, О.Н. Зубрий, В.Ю. Журавлев, А.Ю. Мушкин

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Spondylitis caused by mycobacterium marinum in adolescent (case report with a 2-years post-op follow up)

D. Malamashin, O. Zubrii, V. Zhuravlev, A. Mushkin

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

«Нетуберкулезные микобактериозы» (микобактериозы) — заболевания, вызываемые микобактериями, не входящими в *M. tuberculosis complex* (так называемые «нетуберкулезные микобактерии», НТМБ, non-TB Mb), которые долгие годы назывались «микобактериями окружающей среды» («*enviromental mycobacteria*») или «атипичными микобактериями». В последние годы выявлена тенденция к увеличению числа случаев микобактериозов. Распространенность вызванной НТМБ инфекции составляет 1,8 случая на 100 тысяч человек. Особенности представляемого наблюдения являются подростковый возраст пациентки и локализация поражения.

**Ключевые слова:** «нетуберкулезные микобактериозы», микобактериозы, спондилиты у детей

### Summary

Non-tuberculosis mycobacterium (non-TB Mb, NTMB or *Mycobacterium non-included* into *M. tuberculosis complex*) for a long time called as «atypical mycobacterium» (in contract to *M. tuberculosis*) or «*enviromental mycobacteria*». The increased number of cases registered during few years, especially after 2000, but only few countries has corresponding register. The counted frequency of non-TB Mb infection floated between 1,1–1,8 per 100 000 population. The peculiarity of our patient was the age and location of discussed disease.

**Keywords:** non-tuberculosis mycobacterium (non-TB), atypical mycobacterium, spondylitis in children

### Введение

Эпидемиологические закономерности развития многих инфекционных заболеваний в последнее время существенно изменились. Наиболее часто они затрагивают нозологии, вызванные так называемой условно-патогенной микрофлорой, которая в определенных условиях (чаще — при сниженной иммунологической реактивности) приобретает эпи-

демическое значение. К таким инфекциям относят и «нетуберкулезные микобактериозы» (микобактериозы) — заболевания, вызываемые микобактериями, не входящими в *M. tuberculosis complex* (так называемые «нетуберкулезные микобактерии», НТМБ, non-TB Mb), которые долгие годы назывались «микобактериями окружающей среды» («*enviromental mycobacteria*») или «атипичными микобактериями» [1, 2].

Традиционно микобактериозы не относят к опасным инфекциям: считается, что они не передаются от человека к человеку, однако могут иметь тяжелое течение и приводить к летальному исходу [3, 4]. В последние годы выявлена тенденция к росту числа случаев микобактериозов: так, в США расчетная распространенность вызванной НТМБ инфекции составила 1,8 случая на 100 тысяч человек [5, 6]. В Российской Федерации эти заболевания не подлежат официальной статистической регистрации, что не позволяет оценить эпидемический уровень данной инфекции [7].

Микобактериозы по клиническим, рентгенологическим признакам и морфологическим проявлениям невозможно достоверно отличить от туберкулеза, а верификация диагноза проводится только при выделении и идентификации возбудителя. В литературе имеются сообщения о поражениях костей при микобактериозах у взрослых пациентов, не имеющих нарушений иммунной системы, в основном обусловленных определенной профессиональной деятельностью (например, у рыбаков). Особенности представляемого нами наблюдения являются подростковый возраст пациентки и локализация поражения.

### Клинический случай

Пациентка Г., 12 лет, жительница Ханты-Мансийского автономного округа, связывает начало заболевания

с появлением болей в спине после физической нагрузки, возникших впервые в возрасте 10 лет. Наблюдалась ортопедом по месту жительства с диагнозом «Сколиоз грудного отдела позвоночника». Лучевое исследование впервые проведено в возрасте 12 лет в связи с усилением болей в спине и прогрессированием кифосколиотической деформации грудного отдела позвоночника. При рентгенологическом обследовании выявлена деструкция тел  $Th_{VIII}-Th_X$  (рис. 1). Компьютерная томография подтвердила наличие деструкции тел  $Th_{VIII}-Th_X$  с паравертебральными и эпидуральными компонентами, компрессией дурального мешка и стенозом позвоночного канала (рис. 2).

Госпитализирована в нейрохирургическое отделение с подозрением на объемное образование  $Th_{VIII}-Th_X$ , где при обследовании заподозрен специфический процесс; после консультации фтизиатра с диагнозом «Туберкулезный спондилит  $Th_{VIII}-Th_X$ » направлена в ФГБУ «СПБ НИИФ» Минздрава России для обследования и оперативного лечения.

При поступлении в клинику пациентка предъявляла жалобы на боли в спине (интенсивность — 3 балла по 10-балльной Визуальной аналоговой шкале) и деформацию позвоночника. При осмотре выявлена кифосколиотическая деформация грудного отдела, при пальпации — умеренная болезненность на вершине деформации; подвижность позвоночника ограничена, походка не нарушена. Неврологический статус — Frankel тип D, функцию тазовых органов контролирует. Анамнестически контакт с туберкулезным больным не установ-

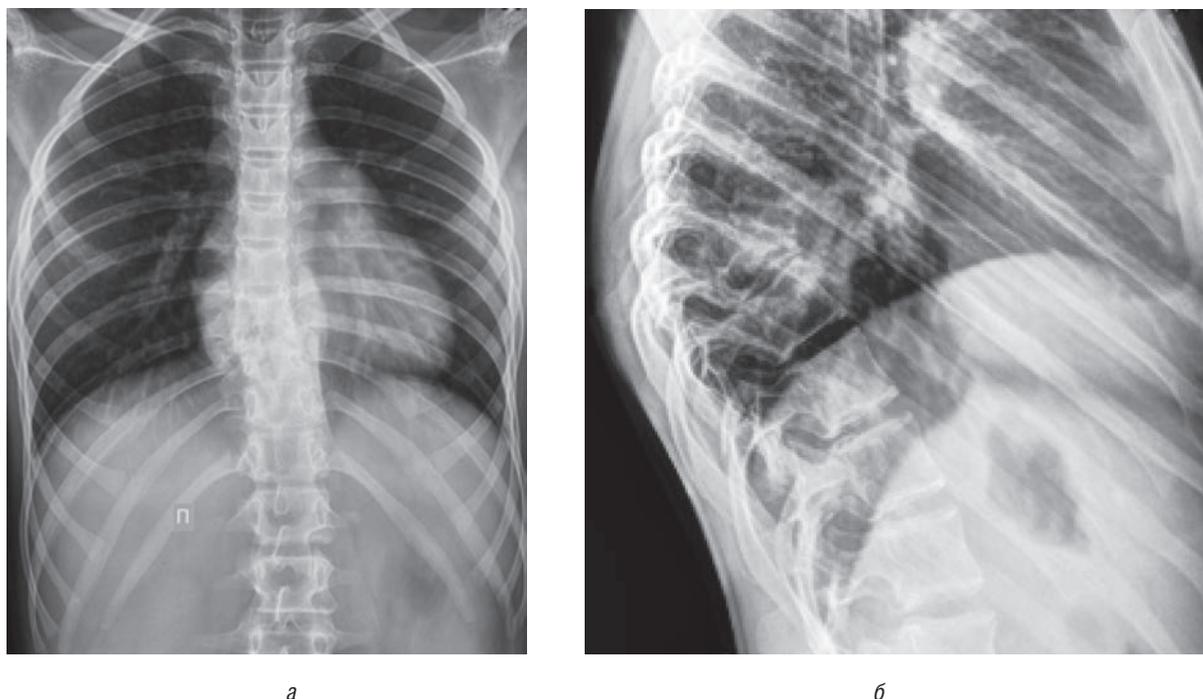
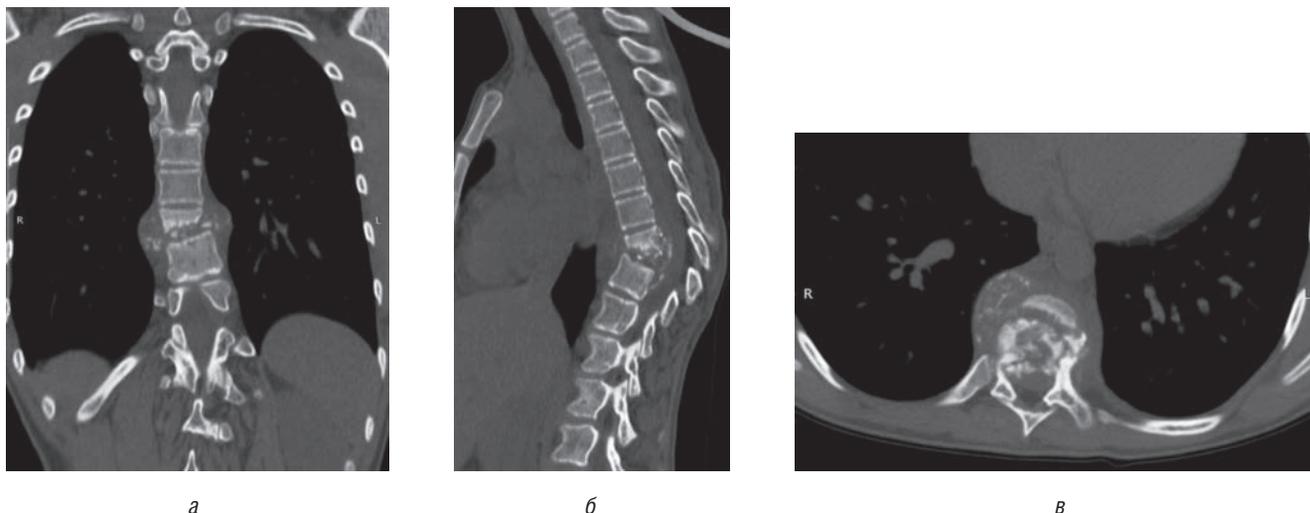


Рис. 1. Рентгенограммы грудного отдела позвоночника пациентки Г., 12 лет, прямая (а) и боковая (б) проекции. Паравертебральные абсцессы на уровне  $Th_{VIII}-Th_X$ , локальная угловая кифотическая деформация



**Рис. 2.** Компьютерная томограмма грудного отдела позвоночника пациентки Г., 12 лет. Тотальная деструкция тела Th<sub>ix</sub>, субтотальная — Th<sub>viii</sub>, краевая — Th<sub>x</sub>; эпидуральный и паравerteбральные абсцессы с обызвествлением (а–в)

лен. Вакцинирована БЦЖ в роддоме 19.04.01 г. в/к 0,05 с. 510, поствакцинальный след отсутствует. По данным туберкулинодиагностики: вираж туберкулиновых проб в возрасте 9 лет, химиопрофилактику не получала. При поступлении в отделение RM 2 TE — 10 мм. В анализе крови — лейкоцитоз  $12 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 32 мм/ч.

Рентгенография и КТ органов грудной полости — в легких без очаговых и инфильтративных изменений.

МРТ грудного отдела в режиме контрастного усиления выявила угловой кифоз на уровне Th<sub>viii</sub>–Th<sub>x</sub> (вершинный угол 120°) с разрушением указанных позвонков, наличие паравerteбрального и эпидурального абсцессов, деформацию дурального мешка со стенозом позвоночного канала на данном уровне, компрессией корешков и гемодинамическими (отечно-ишемическими) изменениями спинного мозга на уровне Th<sub>viii</sub>–Th<sub>ix</sub> (рис. 3).

Учитывая активный деструктивный процесс в позвоночнике, осложненный кифотической деформацией и умеренными неврологическими нарушениями, 15.01.2014 произведена радикальная реконструкция позвоночника: из правостороннего трансракального доступа выполнена абсцессотомия, резекция позвонков Th<sub>vii</sub>–Th<sub>x</sub> (нижняя половина тела Th<sub>x</sub> сохранена), декомпрессия спинного мозга с передним спондилодезом титановой блок-решеткой, заполненной фрагментами ауторебра. Из заднего срединного доступа выполнена задняя транспедикулярная фиксация с коррекцией кифоза и задним костно-пластическим спондилодезом аутокостью.

Послеоперационный период протекал гладко. Больная вертикализована в корсете на 4-е сутки. При лучевом контроле признаков обострения процесса не выявлено, выписана на 14-е сутки после операции без субъективных жалоб. При выписке в клиническом и биохимическом анализе крови, в общем анализе мочи — без отклонений от возрастной нормы. Неврологический

статус: боли в спине 1/10 баллов по ВАШ, Frankel тип E (полный регресс нарушений), функция тазовых органов не нарушена.

Бактериоскопическое исследование операционного материала с окраской по Цилю–Нильсену обнаружило 3 кислотоустойчивые микобактерии в поле зрения. Посевы на неспецифическую микрофлору роста не дали. При посеве операционного материала (плотная питательная среда Левенштейна–Йенсена, жидкая питательная среда в автоматизированной системе BACTEC MGIT960 BD «Бектон Дикинсон энд Компани», США) получена культура микобактерий с отрицательным результатом иммунохроматографического теста и идентифицирована как *Mycobacterium marinum* (с использованием системы HAIN-GenoTypeCM (Hain Lifescience, Германия).

Гистологическое заключение исследования операционного материала от 24.01.14 г.: морфологические признаки специфического туберкулезного воспаления, продуктивная форма. Ребенок наблюдался и получал лечение в противотуберкулезном диспансере по стандартному режиму по месту жительства с хорошим терапевтическим эффектом.

В последующем пациентка заочно наблюдалась в клинике института. На контрольной КТ грудного отдела позвоночника через 12 мес после операции при сохранении достигнутой коррекции деформации в зоне спондилодеза отмечено формирование полноценного переднего и заднего костного блока — 5 из 5 баллов по шкале оценки выраженности спондилодеза в верхнем и нижнем сегменте [8] без признаков прогрессирования деструкции, в связи с чем в ноябре 2015 г. проведено удаление задних спинальных имплантатов (рис. 5).

При последующем заочном контроле (еще через 1 год) состояние девочки остается стабильным.

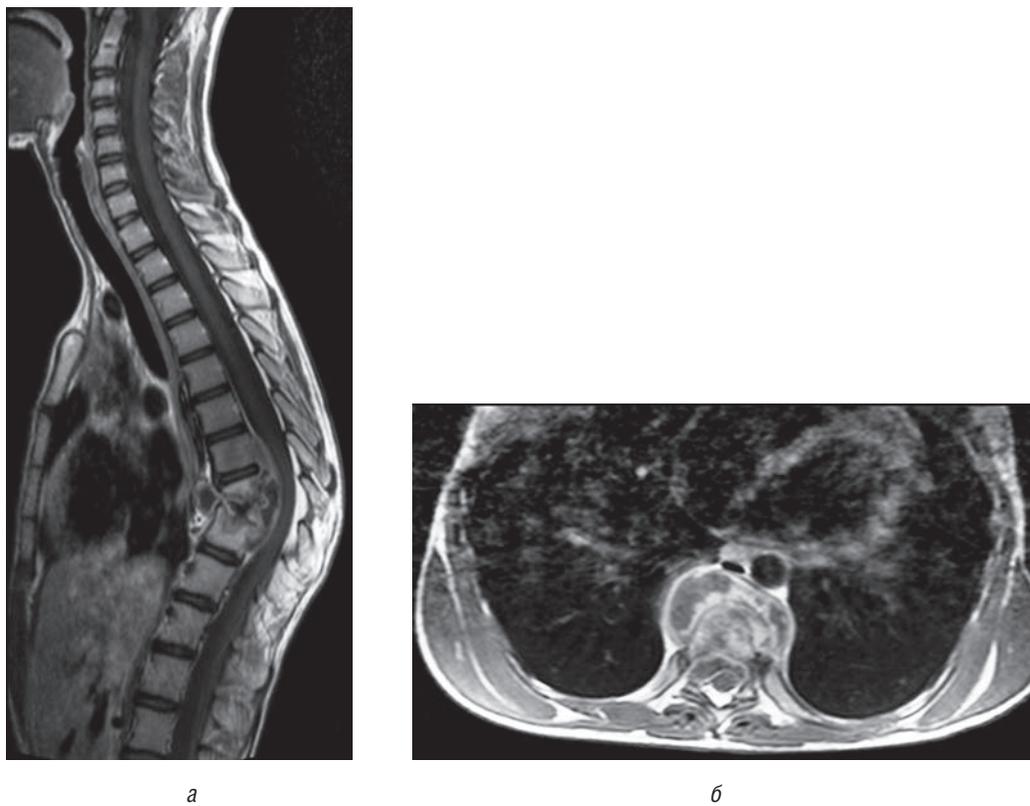


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма грудного отдела позвоночника пациентки Г., 12 лет (а, б)

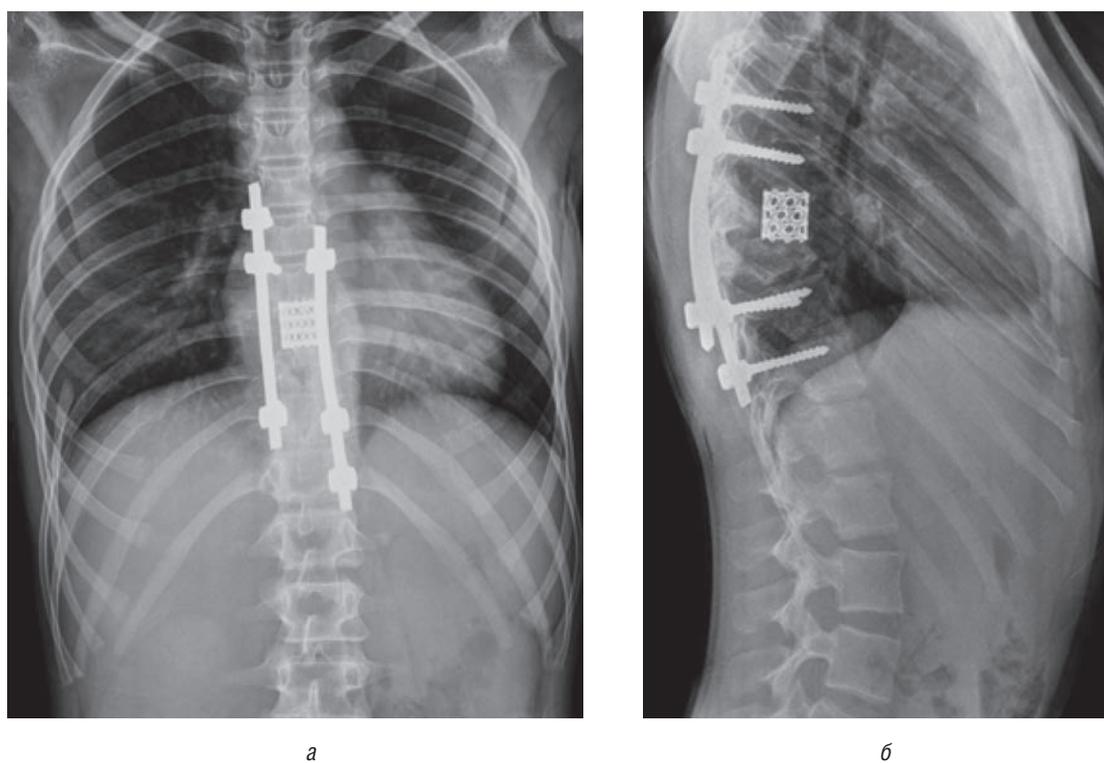


Рис. 4. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника пациентки Г., 12 лет, на 5-е сутки после операции в прямой (а) и боковой (б) проекциях



Рис. 5. Компьютерная томограмма грудного отдела позвоночника пациентки Г., 12 лет, через 1 год 9 мес после оперативного лечения (а-в)

**Дискуссия.** *Mycobacterium marinum* — одна из нетуберкулезных микобактерий, широко распространенных в водной среде. Заражение возбудителем обычно происходит через поверхностные раны кожных покровов [3, 6]. Попадая в организм, микобактерия поглощается макрофагами, после чего транспортируется в регионарные лимфатические узлы. По ходу регионарных лимфатических путей и узлов возникает первичный комплекс с формированием гранулем. Клиническая картина заболевания полиморфна. Считается, что у детей на фоне неизменного иммунитета и при отсутствии других заболеваний легких начальные признаки могут напоминать первичный туберкулез (кашель, субфебрильная температура тела, слабо выраженная общая симптоматика), в то время как поражение костно-суставной системы встречается редко и обычно ограничивается поражением конечностей с развитием тендинитов, бурситов, артритов, реже — остеомиелита костей конечностей [3, 6, 9, 10]. Отечественные публикации, посвященные поражениям скелета при НТМБ у детей, нам обнаружить не удалось.

Данный клинический случай представляет интерес с нескольких точек зрения:

- в доступных нам источниках литературы мы не нашли описания случаев поражения позвоночника, вызванных нетуберкулезными микобактериями (в данном случае — *Mycobacterium marinum*) у детей;
- никаких анамнестических или клинических признаков компрометации иммунной системы данная пациентка не имела;
- в отличие от известных из литературы контактных поражений кожного покрова и конечностей, поражение позвоночника в данном случае следует рассматривать как результат генерализации инфекта;
- несмотря на распространенное (трехсегментарное) поражение позвоночника, у пациентки отсутствовала очаговая или инфильтративная патология легких.

Как и в случаях туберкулезного спондилита, радикальное оперативное вмешательство с последующей противотуберкулезной химиотерапией привело к положительному результату лечения.

## Список литературы

1. Aubry A., Chosidow O., Caumes E. et al. Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection: clinical features, treatment, and antibiotic susceptibility of causative isolates // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. P. 1746–1752.
2. Brown-Elliott B.A., Nash K.A., Wallace R.J.Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. 2012. Vol. 25 (3). P. 545–582.
3. Clark R.B., Spector H., Friedman D.M. et al. Osteomyelitis and synovitis produced by *Mycobacterium marinum* in a fisherman // J. Clin. Microbiol. 1990. Vol. 28. P. 2570–2572.
4. Sivan M., Bose D., Athanasou N. et al. *Mycobacterium marinum* osteomyelitis of a long bone // Joint Bone Spine. 2008. Vol. 75. P. 600–602.

5. *Nasiri M.J., Dabiri H., Darban-Sarokhalil D., Hashemi Shahraki A.* Prevalence of Non-Tuberculosis Mycobacterial Infections among Tuberculosis Suspects in Iran: Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. 2015. Vol. 10 (6). e0129073. doi: 10.1371/journal.pone.0129073. eCollection 2015.
6. *Mani A.K., Kane G.* Pulmonary Mycobacterium avium — intracellulare complex infection in the immunocompetent host // Pulmonary disease board review manual. 2003. Vol. 11. Part 1. 12 p.
7. *Соломай Т.В.* Эпидемиологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями // Санитарный врач. Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней. 2015. № 3. С. 30–36. *Solomaj T.V.* Jepidemiologicheskie osobennosti mikobakteriozov, vyzvannyh netuberkuleznymi mikobakterijami // Sanitarnyj vrach. Aktual'nye voprosy jepidemiologii infekcionnyh boleznej. 2015. N 3. S. 30–36.
8. *Баулин И.А., Гаврилов П.В., Советова Н.А., Мушкин А.Ю.* Лучевой анализ формирования костного блока при использовании различных материалов для переднего спондилодеза у пациентов с инфекционным спондилитом // Хирургия позвоночника. 2015. Т. 12, № 1. С. 83–89. *Baulin I.A., Gavrilov P.V., Sovetova N.A., Mushkin A.Ju.* Luchevoj analiz formirovanija kostnogo bloka pri ispol'zovanii razlichnyh materialov dlja perednego spondilodeza u pacientov s infekcionnym spondilitom // Hirurgija pozvonochnika. 2015. T. 12, N 1. S. 83–89.
9. *Gabert P.E., Lievain L., Vallée A. et al.* Osteo-cutaneous Mycobacterium marinum infection of the elbow and reconstruction with radial collateral artery perforator-based propeller flap in French // Ann. Chir. Plast Esthet. 2015. Dec. 31. pii: S0294-1260(15)00183-1. doi: 10.1016/j.anplas.2015.11.004. [Epub ahead of print].
10. *Igram C.M., Petrie S.G., Harris M.B.* Atypical mycobacterial vertebral osteomyelitis in an immunocompetent patient // Orthopedics. 1997. Vol. 20. P. 163–166.

Поступила в редакцию 19.06.2017 г.

#### Сведения об авторах:

*Маламашин Денис Борисович* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: malamashin@mail.ru;

*Зубрий Олеся Николаевна* — врач-бактериолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32;

*Журавлев Вячеслав Юрьевич* — кандидат медицинских наук, доцент, руководитель отдела лабораторной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: jouravlev-slava@mail.ru;

*Мушкин Александр Юрьевич* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: aymushkin@mail.ru.

# ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминопиридиния перхлорат)

**ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ**

Новый химический класс противотуберкулезных препаратов группы Тиосемикарбазонов



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

[Перхлозон.рф](http://Перхлозон.рф)

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД  
**ФАРМАСИНТЕЗ**

УДК 616.24-073.756.8-055.1/2

# Прогностические параметры диагностики патологии бронхолегочной системы у пациентов пожилого и старческого возраста

Н.В. Багишева<sup>1</sup>, М.В. Моисеева<sup>1</sup>, А.В. Мордык<sup>1</sup>, О.Г. Иванова<sup>1</sup>, Д.А. Сулим<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Больница скорой медицинской помощи № 1, г. Омск

## Prognostic parameters of pathology diagnosis of bronchopulmonary system in elderly and senile patients

N. Bagisheva<sup>1</sup>, M. Moiseeva<sup>1</sup>, A. Mordyk<sup>1</sup>, O. Ivanova<sup>1</sup>, D. Sulim<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Health care hospital No 1, Omsk

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

Диагностика заболеваний бронхолегочной системы у пациентов пожилого и старческого возраста доставляет определенные сложности для врачей первичного звена и требует проведения дополнительных инструментальных исследований для постановки правильного диагноза. Целью настоящей работы была актуализация отдельных прогностических параметров для выявления патологии дыхательной системы по результатам мультиспиральной компьютерной томографии у пациентов старше 60 лет для ранней диагностики и адекватной терапии. Выявлено, что в пожилом и старческом возрасте очаговые тени в легочной ткани определялись в 82% случаев, в 33% — инфильтрация, в 29% — эмфизема, в 21% — внутригрудная лимфаденопатия, что было расценено как очаговый или диффузный пневмофиброз (42%), пневмония (23,2%), злокачественные новообразования (12%), очаговый туберкулез (3%). В бронхиальном дереве выявлялись утолщение стенок бронхов в 63%, усиление легочного рисунка в 55% случаев, что в совокупности с эмфиземой можно трактовать как проявление хронической обструктивной болезни легких. С возрастом увеличивается количество нозологий, выявляемых

с помощью мультиспиральной компьютерной томографии как следствие накопительного характера изменения, требующее дополнительного обследования для уточнения диагноза. Доля пациентов пожилого возраста с объемными образованиями невысока, но при обнаружении этой патологии, особенно в сочетании с внутригрудной лимфаденопатией, с высокой вероятностью это ЗНО, что требует обязательного дообследования у онколога. Актуализация отдельных прогностических параметров по результатам мультиспиральной компьютерной томографии для диагностики патологии бронхолегочной системы в пожилом и старческом возрасте позволит улучшить качество ведения данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** пожилой, старческий возраст, мультиспиральная компьютерная томография, очаговые тени, эмфизема, хроническая обструктивная болезнь легких

### Summary

Diagnosis of diseases of the bronchopulmonary system in elderly and elderly patients makes it difficult for primary care physicians and requires additional instrumental studies to establish the correct diagnosis. The purpose

of this work was to update the individual prognostic parameters for revealing the pathology of the respiratory system according to the results of multispiral computed tomography in patients older than 60 years for early diagnosis and adequate therapy. 82% of cases were detected in the elderly and old age, infiltration in 33%, emphysema in 29%, and intrathoracic lymphadenopathy in 21%, which was regarded as focal or diffuse pneumofibrosis (42%), pneumonia (23.2%), malignant neoplasms (12%), focal tuberculosis (3%). In the bronchial tree, bronchial wall compaction was revealed in 63%, augmentation of the pulmonary pattern in 55% of cases, which together with emphysema can be interpreted as a manifestation of chronic obstructive pulmonary disease. With age, the number of nosologies detected by multispiral computed

tomography WGCs increases, as a consequence of the cumulative nature of the change, requiring additional testing to clarify the diagnosis. The proportion of elderly patients with volumetric formations is not high, but when this pathology is detected, especially in combination with intrathoracic lymphadenopathy, this is a high probability that requires obligatory pre-examination in an oncologist. Update of individual prognostic parameters based on the results of multispiral computed tomography of thorax for diagnosing the pathology of the bronchopulmonary system in elderly and senile age will improve the quality of management of this category of patients.

**Keywords:** elderly, old age, multispiral computed tomography, focal shadows, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease

## Введение

Проблема своевременной диагностики пульмонологических заболеваний является актуальной темой в современной медицине [1, 2]. Согласно официальной статистике, болезни органов дыхания занимают первое место в структуре общей заболеваемости в России. Согласно информации Минздрава РФ в 2013 г. в стране от болезней органов дыхания умерли более 270 тысяч человек (смертность 51,6 на 100 тыс. населения) [1, 3, 4].

Заболевания легких в пожилом возрасте по сей день являются лидирующими среди прочих болезней [2, 4, 5]. Многие из них оказывают существенное влияние на качество жизни, порой приводя к летальному исходу, при отсутствии своевременно принятых мер [5–7].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пожилым считается возраст от 60 до 74 лет, старческим — от 75 до 90 лет [2, 5]. У людей пожилого и старческого возраста наряду с развитием и прогрессированием заболеваний происходит возрастная дегенерация органов и систем, в том числе бронхолегочной системы [7, 8]. Следовательно, актуален вопрос выявления отличий возрастных изменений от возможной патологии.

Наиболее частыми заболеваниями легких у пожилых являются острый и хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких [5, 9], поэтому выявление прогностических параметров патологии на ранней стадии заболевания органов дыхания может оказать существенную помощь в диагностике, следовательно, будет начато современное лечение, а регулярный контроль специалиста поможет избежать прогрессирования заболеваний и существенно улучшит качество жизни пациента [1, 6].

Значительные трудности в дифференциальной диагностике некоторых нозологических форм пульмонологических заболеваний обусловлены клинической универсальностью сопровождающих болезни легких симптомов: клиническая картина самых различных по генезу заболеваний всегда складывается из сочетания респираторных и интоксикационных жалоб, которые в силу возраста могут быть не выражены [1–3]. Таким образом, трудности диагностики заболеваний обусловлены схожестью клинических проявлений, низкой реактивностью организма пожилых лиц и недостаточностью чувствительности существующих доступных инструментальных методов. Возможности традиционного рентгенологического исследования в диагностике заболеваний бронхолегочной системы широко освещены в медицинской литературе [2, 9, 10]. Однако достоверная оценка состояния органов дыхания по данным такого исследования имеет объективные пределы. Они обусловлены наличием суммационного эффекта, не всегда достаточной разрешающей способностью, субъективными факторами восприятия рентгеновского изображения и рядом других причин [3].

Введение в клиническую практику мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) значительно расширило возможности лучевого исследования органов дыхания. МСКТ — самый точный и быстрый метод диагностики заболеваний, таких как рак легких, пневмонии, туберкулез, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, плеврит, интерстициальные болезни [9, 10]. Процедура МСКТ органов грудной клетки (ОГК) делает воздействие излучения на организм минимальным, позволяя в случае необходимости выполнять повторное исследование для уточнения диагноза или контроля процесса лечения.

Учитывая высокую заболеваемость и смертность при патологии органов дыхания у лиц старше 60 лет, получение новых знаний по диагностике этих болезней представляется приоритетным направлением современной пульмонологии.

**Цель исследования:** актуализация прогностических параметров для выявления патологии дыхательной системы на ранних стадиях по результатам МСКТ ОГК у пациентов старше 60 лет для повышения качества и своевременности диагностики заболеваний органов дыхания.

## Материалы и методы исследования

Проведено сравнительное ретроспективное исследование распространенности изменений по МСКТ ГК. В исследование включали больных старше 60 лет с патологией органов дыхания. В исследование вошли 265 пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение больницы скорой помощи города Омска, которым была проведена МСКТ ГК. Анализ подвергались выписки из историй болезни и протоколы МСКТ ГК.

В зависимости от возраста пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — пожилой возраст (61–75 лет) — 181 человек, 2-я группа — старческий возраст (76–90 лет) — 84 человека.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов программ Statistica 8.0: рассчитаны показатели описательной статистики, достоверность различий величин показателей в группах определяли с помощью критерия  $\chi^2$ , для сравнения количественных данных в группах применялся критерий Манна–Уитни с критическим уровнем значимости нулевой гипотезы 0,05. Корреляционный анализ проводился с использованием корреляции Спирмена и G-корреляции.

Публикация подготовлена в рамках поддержанного РФФИ научного проекта 17-16-55012.

## Результаты исследования

В группу исследования вошли пациенты от 60 до 90 лет, медиана (Me) (P25;75) возраста составила 72,4 (60,00; 89,00) года, среди них мужчин было 131, женщин — 134. По результатам анализа МСКТ у 265 пациентов пульмонологического отделения выявлены изменения со стороны как легочной ткани, так и бронхиального дерева (табл. 1). При этом чаще других в легочной ткани определялись очаговые тени — в 217 случаях (82% общего числа больных), инфильтрация — в 87 (33%) случаях, ателектазы — в 39 (15%) случаях, эмфизема — в 78 (29%) случаях, внутригрудная лимфаденопатия — в 55 (21%) слу-

чаях. В бронхиальном дереве выявлялись уплотнение стенок бронхов в 169 случаях (63% общего числа больных), усиление легочного рисунка — в 148 (55%) случаях.

По данным сравнения частота выявления изменений на ранних стадиях патологии со стороны дыхательной системы по результатам МСКТ примерно одинакова у лиц пожилого и старческого возраста (табл. 1). Ателектаз, как предиктор на ранней стадии патологии со стороны дыхательной системы, статистически значимо чаще выявлялся у лиц старческого возраста (11% и 23%), тогда как очаговые тени, объемные образования и внутригрудная лимфаденопатия достоверно чаще встречались в пожилом возрасте. Высокий процент обнаружения данных изменений требует их интерпретации, что может рассматриваться как патология или как возрастные изменения дыхательной системы.

Вышеописанные изменения были истолкованы врачами-рентгенологами как: участки уплотнения (очаговый или диффузный пневмофиброз) в 111 случаях (42% общего числа), пневмония — в 62 случаях (23,2%), злокачественные новообразования (ЗНО) — в 32 случаях (12%), очаговый туберкулез — в 12 случаях (3%), инфильтративный туберкулез — в 14 случаях (5,2%), диссеминированный туберкулез — в 13 случаях (5%), фибринозно-кавернозный туберкулез — в одном случае (0,4%), посттуберкулезные изменения — в 14 случаях (5,2%), туберкулема — в 7 случаях (3%), плеврит — в 81 случае (30%), хронический бронхит — в 72 случаях (27%). Сравнение встречаемости заключений врача-рентгенолога в выделенных возрастных группах представлено в табл. 2.

Статистически значимо чаще очаговые тени были истолкованы врачами-рентгенологами как постпневмонические у лиц пожилого возраста, а у лиц старческого возраста — синдром средней доли, очаговый туберкулез и посттуберкулезные изменения.

В табл. 3 представлены выявленные в ходе проведения корреляционного анализа достоверные связи между прогностическими параметрами заболеваний органов дыхания у пациентов пожилого и старческого возраста и отдельными изменениями на МСКТ ОГК.

По совокупности нескольких признаков по МСКТ можно предположить ту или иную патологию у пожилого пациента. Наличие эмфиземы коррелирует с уплотнением бронхов, усилением легочного рисунка, что может рассматриваться как проявление хронической обструктивной болезни легких, которая встречается чаще в данной возрастной группе в сравнении с молодыми. При наличии сужения бронхов и увеличения лимфатических узлов высока вероятность объемного образования, что не противоречит данным

## Частота выявления отдельных изменений на МСКТ ОГК в зависимости от возраста пациентов

Выявленные изменения органов дыхания на МСКТ ОГК	Возрастные группы				$\chi^2$	p
	пожилого возраста (от 61 до 75 лет), n=181		старческого возраста (от 76 до 90 лет), n=84			
	абс. число	%	абс. число	%		
Очаговые тени	145	80	40	47,6	5,048	0,025
Инфильтрация	58	32	29	35	0,023	0,880
Объемные образования	44	24,3	7	8,3	5,890	0,015
Ателектазы	20	11	19	23	3,669	0,055
Абсцесс	4	2	5	6	1,302	0,254
Эмфизема	53	29	25	30	0,006	0,937
Внутригрудная лимфаденопатия	48	26,5	9	10,7	3,939	0,0047
Фиброз	90	50	39	46	0,032	0,858
Плевральный выпот	59	33	27	32	0,007	0,935
Утолщение стенок бронхов	9	5	5	6	0,000	0,984
Уплотнение стенок бронхов	110	60	59	70	0,348	0,555
Расширение бронхов	18	10	10	12	0,048	0,826
Сужение бронхов	14	8	9	11	0,249	0,618
Деформация просвета бронхов	27	15	12	14	0,005	0,946
Расширение корней легких	18	10	9	11	0,002	0,966
Расширение легочных артерий	24	13	16	19	0,743	0,389
Утолщение плевры	42	23	22	26	0,069	0,793
Усиление легочного рисунка	99	55	49	58	0,034	0,854

других авторов, имеющимся в литературе, и говорит об особенностях проявления и течения бронхолегочной патологии в пожилом возрасте.

Проведение МСКТ ОГК у пациентов пожилого и старческого возраста позволяет расширить возможности диагностики заболеваний бронхолегочной системы, что является одной из задач поликлинического этапа реабилитации в данной возрастной группе.

На следующем этапе исследования изучена корреляционная зависимость между различными видами патологии на МСКТ ОГК и клиническими характеристиками в зависимости от возраста обследованных. Возраст пациентов рассматривался в контексте распространенности изменений по МСКТ ОГК в виде наличия очаговых изменений в легочной ткани, эмфиземы лег-

ких и объемных образований, постпневмонических изменений, рака легких. Для пациентов пожилого и старческого возраста имеется сильная корреляционная связь возраста с количеством обнаруживаемой по МСКТ ОГК патологии (коэффициент корреляции  $r=0,872$ ;  $p<0,05$ ).

При этом, несмотря на возраст, доля выявления рака с локализацией в легочной ткани была невысокой, обратная корреляционная связь средней степени (коэффициент корреляции  $r=-0,381$ ;  $p<0,05$ ). По-видимому, в данной возрастной группе преобладал рак других локализаций, а легочная локализация развивалась в более молодом возрасте, в связи с влиянием раннего и интенсивного курения среди молодых.

Таблица 2

## Сравнение частоты отдельных заключений рентгенолога по результатам МСКТ ОГК в группах

Заключения рентгенолога	Возрастные группы				$\chi^2$	p
	пожилого возраста (от 61 до 75 лет), n=181		старческого возраста (от 76 до 90 лет), n=84			
	абс. число	%	абс. число	%		
Участки уплотнения (пневмофиброз)	71	39	40	48	0,484	0,487
Плевродиафрагмальные спайки	20	11	10	12	0,001	0,980
Пневмония	45	25	17	20	0,254	0,614
Постпневмонические изменения	39	21,5	6	7,1	5,437	0,020
Синдром средней доли	0	0	5	6,0	7,500	0,006
ЗНО	25	14	7	8,3	0,875	0,349
Очаговый туберкулез	3	1,7	9	10,7	7,808	0,005
Инфильтративный туберкулез	12	7	2	1	1,162	0,281
Диссеминированный туберкулез	8	4	5	6	0,042	0,837
Фибринозно-кавернозный туберкулез	1	0,5	0	0	0,158	0,691
Посттуберкулезные изменения	22	12,2	21	25,0	4,104	0,043
Туберкулома	3	2	4	5	1,022	0,213
Плеврит	53	29	28	33	0,121	0,728
Хронический бронхит	48	27	24	29	0,015	0,903

Таблица 3

## Корреляционные связи между отдельными признаками заболеваний органов дыхания у пациентов пожилого и старческого возраста и изменениями на МСКТ ОГК

Прогностический параметр	Коррелируемый признак
Эмфизема	Уплотнение бронхов, усиление легочного рисунка, инфильтрация, фиброз легочной ткани
Очаговые тени	Уплотнение стенки бронхов, расширение бронха, расширение легочных артерий, усиление легочного рисунка
Объемное образование	Сужение бронхов, расширение корней легких, увеличение лимфатических узлов, инфильтрация
Фиброз легочной ткани	Эмфизема, расширение бронха, инфильтрация
Увеличение лимфатических узлов	Утолщение стенки бронха, объемное образование, расширение легочных артерий, усиление легочного рисунка
Изменение плевры (утолщение, кальцинация, плеврит)	Расширение легочных артерий, усиление легочного рисунка, жидкость в плевральной полости, ателектаз
Пневмония	Эмфизема, расширение корней легких, жидкость в плевральной полости, абсцесс, инфильтрация
Ателектаз	Деформация просвета бронха, расширение корней легких, изменение плевры
Абсцесс	Утолщение стенки бронха, инфильтрация

Доля пациентов пожилого возраста с объемными образованиями невысока (коэффициент корреляции  $r=0,305$ ;  $p<0,05$ ), однако если обнаруживается эта патология, то с очень высокой вероятностью это ЗНО (коэффициент корреляции  $r=0,978$ ;  $p=0,05$ ), что требует обязательного дообследования у онколога.

У пациентов пожилого и старческого возраста часто встречались кальцинаты с локализацией в средней доле (коэффициент G-корреляции  $G=0,617$ ;  $p<0,05$ ), которые расценены у части обследованных как постпневмонические изменения ( $G=0,851$ ;  $p<0,05$ ), у части как следы перенесенного туберкулеза, имевшего наклонность к самоизлечению ( $G=1,000$ ;  $p<0,05$ ). При этом с возрастом вероятность выявления посттуберкулезных изменений снижается ( $G=-0,308$ ;  $p<0,05$ ). У пациентов старческого возраста имеет место положительная корреляция, хотя и слабой степени, очаговых образований с очаговым и инфильтративным туберкулезом ( $r=0,209$ ;  $p<0,05$ ).

Не было выявлено значимых корреляционных связей между изменениями бронхиального дерева, характерными для хронического бронхита ( $G=-0,007$ ;  $p<0,05$ ), на наш взгляд, хронический бронхит более вероятен для лиц более молодого возраста, для пожилого возраста — наличие хронической обструктивной болезни легких.

Парасептальная эмфизема связана с наличием кальцинатов ( $r=0,405$ ;  $p=0,05$ ). Это можно объяснить тем, что кальцинаты выявлены нами преимущественно у пациентов старших возрастных групп, в детстве перенесших не выявленный в те годы туберкулез, а с возрастом у них сформировалась парасептальная эмфизема, как проявление ХОБЛ. Наличие центрило-

булярной эмфиземы было связано с формированием мешотчатых бронхоэктазов ( $r=0,302$ ;  $p=0,05$ ).

## Выводы

1. Наличие большого количества изменений при МСКТ ОГК у пациентов старших возрастных групп может быть следствием накопительного характера изменений (вредные привычки, характер и условия труда, ранее перенесенные заболевания воспалительной и невоспалительной природы).
2. Имеется прямая зависимость между увеличением возраста пациентов и частотой встречаемости изменений легочной ткани, бронхиального дерева и наличием различных очаговых образований.
3. С возрастом, по нашим данным, снизилась вероятность выявления рака легкого. Возможно, это связано с преимущественно другими локализациями онкологического процесса в данных возрастных группах.
4. Наличие объемных образований с локализацией в средней доле достоверно связано с подозрением на рак у пациентов старше 60 лет и требует обязательного дообследования у онколога.
5. Отсутствие достоверной значимой связи между обнаружением различных изменений бронхов, характерных для хронического бронхита по МСКТ ОГК у пожилых пациентов, подтверждает правильность предположения о наличии у них ХОБЛ, а не хронического бронхита.
6. Актуализированы отдельные прогностические параметры для диагностики патологии бронхолегочной системы по результатам МСКТ ОГК у пациентов пожилого и старческого возраста.

## Список литературы

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2014. 92 с. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (peresmotr 2014 g.) / per. s angl. pod red. A.S. Belevskogo. Moscow: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, 2014. 92 s.
2. Малешихин Ф.Т. Показатели коморбидности при хронической бронхообструктивной патологии // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 1. С. 143–148. Malykhin F.T. Pokazateli komorbidnosti pri khronicheskoi bronkhoobstruktivnoi patologii // Uspekhi gerontologii. 2017. T. 30. N 1. S. 143–148.
3. Багешева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014. Т. 9. № 4 (36). С. 329–331. Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Batischeva T.L. Tuberkulez i KhOBL: problemy komorbidnosti // Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. 2014. T. 9, N 4 (36). S. 329–331.
4. Testa G., Cacciatore F, Bianco A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure // Aging Clin. Exp. Res. 2017. N 21. doi: 10.1007/s40520-016-0720-5.
5. Губкина В.А., Трофимов В.И., Цветкова Л.Н. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность у пожилых // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2016. Т. 23, № 2. С. 11–15. Gubkina V.A., Trofimov V.I., Tsvetkova L.N. et al. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' u pozhilykh // Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. 2016. T. 23, N 2. S. 11–15.
6. Бердникова Н.Г., Климова О.Ю., Цыганков Д.В. и др. Некоторые вопросы стратегии лечения обострений ХОБЛ: причины и последствия // РМЖ. 2016. Т. 24, № 16. С. 1082–1087. doi: http://elibrary.ru/item.asp?id=27330476. Berdnikova N.G., Klimova O.Yu., Tsygankov D.V. et al. Nekotorye voprosy strategii lecheniya obostrenii KhOBL: prichiny i posledstviya // RMZh. 2016. T. 24, N 16. S. 1082–1087. doi: http://elibrary.ru/item.asp?id=27330476.

- ledstviya // RMZh. 2016. T. 24, N 16. S. 1082–1087. Rezhim dostupa: <http://elibrary.ru/item.asp?id=27330476>.
7. *Клестер Е.Б., Котовщикова Е.Ф., Клестер К.В.* Коморбидность и прогностические индексы в оценке риска летальности при ХОБЛ у пациентов пожилого и старческого возраста // От современной реабилитации и лечения к качественному долголетию: материалы юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн». Барнаул, 2016. С. 111–114. *Klester E.B., Kotovshchikova E.F., Klester K.V.* Komorbidnost' i prognosticheskie indeksy v otsenke riska letal'nosti pri KhOBL u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta // Ot sovremennoi reabilitatsii i lecheniya k kachestvennomu dolgoletiyu: materialy yubil. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvyashch. 70-letiyu KGBUZ «Altaiskii kraevoi gospiatal' dlya veteranov voyn». Barnaul, 2016. S. 111–114.
  8. *Зыков К.А., Ратова Л.Г., Дмитриева Е.А. и др.* Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония: пути решения проблемы // Доктор.Ру. 2014. № 9–10. С. 15–19. doi: [http://elibrary.ru/email\\_article.asp](http://elibrary.ru/email_article.asp).  
*Zykov K.A., Ratova L.G., Dmitrieva E.A. et al.* Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i arterial'naya gipertenziya: puti resheniya problemy // Doktor.Ru. 2014. N 9–10. S. 15–19. Rezhim dostupa: [http://elibrary.ru/email\\_article.asp](http://elibrary.ru/email_article.asp).
  9. *Onur Turan, Pakize A.T., Arzu Mirici.* Parameters affecting inhalation therapy adherence in elderly patients with chronic obstructive lung disease and asthma // Geriatr. Gerontol. Int. 2016. N 26/49. doi: 10.1111/ggi.12823.
  10. *Багишева Н.В., Идрисова Э.Р., Мордык А.В. и др.* Возможность компьютерной томографии у пациентов с ХОБЛ, впервые обратившихся к пульмонологу // Профилактическая и клиническая медицина. 2015. № 4 (57). С. 75–81.  
*Bagisheva N.V., Idrisova E.R., Mordyk A.V. et al.* Vozmozhnost' komp'yuternoi tomografii u patsientov s KhOBL, vpervye obrativshikhsya k pul'monologu // Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2015. N 4 (57). S. 75–81.

Поступила в редакцию 27.06.2017 г.

#### Сведения об авторах:

*Багишева Наталья Викторовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; тел. моб.: 8-923-672-00-20; e-mail: [ppi100@rambler.ru](mailto:ppi100@rambler.ru);

*Моисеева Марина Викторовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; тел. моб.: 8-913-607-43-42, e-mail: [lisnyak80@mail.ru](mailto:lisnyak80@mail.ru);

*Мордык Анна Владимировна* — доцент, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; г. Омск, ул. Ленина, д. 12, тел. моб.: 8-913-649-21-19, тел. раб.: (3812) 40-45-15; e-mail: [amordik@mail.ru](mailto:amordik@mail.ru);

*Иванова Ольга Георгиевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; тел. моб.: 8-908-806-68-56, тел. раб.: (3812) 40-45-15; e-mail: [olga-ivanova1969@mail.ru](mailto:olga-ivanova1969@mail.ru);

*Сулим Дмитрий Александрович* — врач-рентгенолог, БУЗОО «Больница скорой медицинской помощи № 1»; 644112, г. Омск, ул. Перелета, д. 9; тел. раб.: 8 (3812) 74-24-29; e-mail: [ppi100@mail.ru](mailto:ppi100@mail.ru).

# Генерализованный саркоидоз с вовлечением сосудов и ANCA-ассоциированный васкулит как нозология: к вопросу дифференциальной диагностики (описание клинического случая)

Ю.С. Зинченко<sup>1,3</sup>, Б.М. Ариэль<sup>1</sup>, Т.А. Степаненко<sup>2</sup>, В.А. Волчков<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Городская многопрофильная больница, Санкт-Петербург

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

## Systemic sarcoidosis with blood vessel involvement and ANCA-associated vasculitis as a nosology: to the question of differential diagnostics (clinical case)

Y. Zinchenko<sup>1,3</sup>, B. Ariel<sup>1</sup>, T. Stepanenko<sup>2</sup>, V. Volchkov<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> St. Petersburg Municipal Hospital № 2

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

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

Представлен клинический случай хронически текущего генерализованного саркоидоза легких, который закончился летальным исходом. Особенностью данного случая является резкое ухудшение состояния пациента с длительно существующим саркоидозом стабильного течения, выявление аутоантител при саркоидозе, а также развитие редкого поражения почек. Показана трудность дифференциальной диагностики прогрессирования саркоидоза и присоединения системного васкулита, а также важность морфологического исследования в подобных случаях. Представленный случай может явиться демонстрацией возможной иммунопатогенетической связи саркоидоза и аутоиммунной патологии, что требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** саркоидоз, морфологические исследования, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, гломерулонефрит с полулуниями

### Summary

The fatal case of chronic systemic sarcoidosis is presented in the article. The peculiarities of this case are: the sudden worsening of long-existing, previously stable sarcoidosis, detection of autoantibodies and the development of rare kidney damage. The difficulty of differential diagnosis of sarcoidosis' progression and systemic vasculitis and the importance of morphological researches in such cases are also demonstrated. This case may illustrate the possible connection of sarcoidosis and autoimmune pathology, which requires further investigations.

**Keywords:** sarcoidosis, morphological research, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, crescentic glomerulonephritis

## Введение

Саркоидоз — это общее заболевание с наиболее яркими и значительными изменениями в легких и внутригрудных лимфатических узлах. При микроскопическом исследовании в них обнаруживаются небольшие как бы штампованные, не сливающиеся друг с другом эпителиоидно-клеточные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками без творожистого некроза. Со временем гранулемы либо рассасываются, либо в них формируются гиалинизированные фиброзные рубцы большей или меньшей протяженности [1, 2]. Даже спустя 10 лет после полного клинического выздоровления отдельно лежащие эпителиоидно-клеточные гранулемы и гиалиновые узелки сохраняются в лимфатических узлах, легких, печени и селезенке, что можно рассматривать в качестве остаточных изменений после излеченного саркоидоза. Такому исходу способствует и кортикостероидная терапия [3].

Несмотря на то, что этиология и патогенез саркоидоза, описанного много десятилетий тому назад, все еще вызывают немало вопросов, своеобразие его клинических и морфологических проявлений позволяет считать, что это нозологическая форма системного типа, когда речь идет не о поражении тех или иных органов, а о морфофункциональных изменениях системы фагоцитирующих моноцитов [4–6].

Системная природа саркоидоза проявляется и в вовлечении сосудов легких, лимфатических узлов, печени, почек и других органов, в которых развиваются гранулематозные изменения. Стенки сосудов утолщаются вследствие пролиферации эндотелиальных клеток и миоэластоза, выявляется периваскулярный склероз с гиалинозом, вовлекающий и окружающую паренхиму. Распространенные фиброзные изменения в легких приводят, в свою очередь, к развитию тяжелой дыхательной недостаточности, которую можно рассматривать как одно из типичных осложнений саркоидоза [7].

Развитие системного васкулита с внелегочными проявлениями при саркоидозе представляет собой нечастое явление. При анализе данных литературы за 10-летний период Fernandes и соавт. выявили 6 пациентов с вовлечением экстрапульмональных сосудов крупного, среднего и мелкого калибров [8].

Летальность при саркоидозе невелика: в России составляет от 0,3% всех наблюдавшихся и до 7,4% хронически болевших [1].

Длительно текущий саркоидоз характеризуется развитием легочного сердца и заканчивается легочно-сердечной недостаточностью, которая и служит, как правило, причиной неблагоприятного исхода.

Мы представляем случай летального исхода у пациентки с хроническим течением саркоидоза и при-

соединением респираторного дистресс-синдрома и острой почечной недостаточности.

## Клинический случай

Пациентка Я., 65 лет, 11.08.2016 поступила в отделение реанимации в тяжелом состоянии с жалобами на одышку в покое, слабость, боли в грудной клетке в течение 1,5 мес с резким ухудшением в течение 2 дней. Из анамнеза известно, что в 2007 г. при фибробронхоскопии с чрезбронхиальной биопсией был гистологически верифицирован саркоидоз легких 2-й стадии. В период с 2008 по 2013 г. пациентка получала преднизолон в дозе 15 мг/сут, курсы плазмафереза 2 раза в год с положительной динамикой, с 2013 г. отмечалась стабилизация клинико-рентгенологических проявлений заболевания. За 3 мес до настоящего ухудшения обследована в условиях пульмонологического отделения; данных, свидетельствующих об активности саркоидоза, получено не было. При ретроспективном изучении медицинской документации этого периода обращают на себя внимание повышение СОЭ до 32 мм/ч, транзиторная микрогематурия, лейкоцитурия.

При поступлении состояние больной тяжелое, кожный покров бледный, чистый, отеков нет, пульс 100 уд./мин, АД 120/70 мм рт. ст., ЧД 30 в 1 мин, SpO<sub>2</sub> 75%, двусторонняя крепитация, олигурия. При лабораторном исследовании обнаружены признаки анемии (эритроциты  $2,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 74 г/л); почечной недостаточности (креатинин 862 мкмоль/л, мочевины 30,1 ммоль/л), гематурия (70–80 эритроцитов в поле зрения), протеинурия (3,0 г/л, цилиндрурия). При СКТ грудной клетки (рисунок) от 12.08.2016 выявлено повышение плотности легочной ткани с участками альвеолярной и интерстициальной инфильтрации, умеренно утолщенными междольковыми перегородками, умеренное увеличение лимфатических узлов (максимально до 1,5×1,8 см — бифуркационной группы). Специалистами лучевой диагностики было высказано предположение об интерстициальном отеке легких, вероятно связанном с поражением микроциркуляторного русла вследствие васкулита.

При УЗИ почек — признаки острой почечной недостаточности, при ЭхоКГ — повышение давления в легочной артерии до 60–70 мм рт. ст. Консультирована хирургом, урологом, данными, свидетельствующих об острой хирургической патологии, а также о продолжающемся кровотечении, не получено. В связи с неконтролируемой дыхательной недостаточностью 13.08.2016 начата ИВЛ в режиме СРАР при FiO<sub>2</sub> 0,85. Несмотря на проводимую противовоспалительную (дексон 64 мг/сут), антибактериальную терапию, стимуляцию диуреза, отмечалось прогрессирование почечной недостаточности с нарастанием уровня креатинина до 896 мкмоль/л, электролитными нарушениями (повышение уровня калия до 6,0 ммоль/л) к 17.08.2016. Проведен сеанс гемодиализа с нестойкой положительной динамикой, без уменьшения явлений паренхиматозной дыхательной



**Рисунок.** Скан спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки Я. от 12.08.2016

недостаточности. На основании данных клинической картины заподозрено развитие системного васкулита с поражением почек и легких, наличие хронического саркоидоза рассматривалось как сопутствующая патология, и 18.08.2016 по жизненным показаниям начата пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 250 мг (коррекция по скорости клубочковой фильтрации) с противомикробной защитой. Полученные к 20.08.2016 результаты иммунологического исследования (пАНЦА 1:1280, АНФ 1:320, антитела к базальной мембране клубочков — отрицательные) в сочетании с клинической картиной, в большей степени позволяли говорить о развитии «малоиммунного» (раусi-immune) типа быстро прогрессирующего гломерулонефрита (III по Glasscock, 1997), часто встречающегося при микроскопическом полиангиите (МПА). Продолжена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг, к терапии добавлен циклофосфамид в дозе 400 мг, в связи с нарастанием явлений почечной недостаточности повторно проведен сеанс гемодиализа. На фоне проводимой терапии без существенной динамики. 22.08.2016 (на 11-е сутки госпитализации) на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности зафиксирована смерть пациентки.

На вскрытии наиболее значительные изменения обнаруживались в легких и почках. Легкие увеличены в размерах, темно-красного цвета, значительно уплотнены и на большом протяжении безвоздушны. Плевра оставалась гладкой, тонкой и блестящей. На разрезе отмечались мелкие сероватые очаги пневмонии, чередовавшиеся с участками полнокровия и западающими с поверхности тонкими очень плотными белесоватыми прослойками. Прикорневые лимфатические узлы увеличены до 1 см в диаметре, паратрахеальные — до 2 см.

Почки слегка увеличены в размерах, с тонкой капсулой. На поверхности разреза граница коркового и мозгового слоев четкая, определялся красный крап на серовато-белом фоне.

При гистологическом исследовании легких определялось сочетание острых воспалительных изменений с резко выраженным диффузным пневмосклерозом и мелкими эпителиоидно-клеточными и лимфоидными скоплениями с гигантскими многоядерными клетками. Стенки крупных бронхов с выраженным диффузным фиброзом, тотальной атрофией желез в подслизистой оболочке, резко выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, эпителий слущен в просвет. В просвете мелких бронхов также отмечался слущенный эпителий, сегментоядерные лейкоциты. Перибронхиальные лимфатические узлы с выраженным фиброзом, очаговым слабо выраженным антракозом. Паренхима обоих легких резко изменена за счет перестройки гистоархитектоники из-за выраженного диффузного разрастания соединительной ткани, субтотально замещающей легочную паренхиму. В паренхиме легких определяются гранулемы с единичными гигантскими многоядерными клетками и лимфоцитарной инфильтрацией по периферии, некроз в гранулемах отсутствует, при окраске по Цилю-Нильсену кислотоустойчивые бактерии не определяются. Паренхима легких безвоздушна: встречаются единичные мелкие альвеолы с пустым просветом. Просвет сохранившихся альвеол расширен и полностью заполнен сегментоядерными лейкоцитами, небольшим количеством эритроцитов, слущенным альвеолярным эпителием и гомогенными розовыми массами. В паренхиме обоих легких встречаются участки с резко расширенными альвеолами, просвет которых тотально заполнен гемолизированными эритроцитами, выявляются очаги свежих кровоизлияний. Межалвеолярные перегородки с лейкоцитарной инфильтрацией, резко утолщены за счет склероза. Соединительная ткань с выраженной диффузной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, с примесью сегментоядерных лейкоцитов, большим количеством новообразованных мелких тонкостенных сосудов. В участках фиброза и склероза также расположены гигантские многоядерные клетки.

При гистологическом исследовании почек наблюдаются расширенные и умеренно полнокровные сосуды. Стенка артериол утолщена, склерозирована. Отмечается выраженная дистрофия и очаговый некроз эпителия извитых канальцев. Обращает на себя внимание наличие в клубочках полулуний, сдавливающих капиллярные петли или же целиком заполняющие клубочек. Полулуния представлены пролиферирующими эпителиоцитами, часть полулуний клеточные, часть фиброзно-клеточные. Данные морфологические признаки характерны для быстро прогрессирующего экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями. Часть клубочков с очаговым выраженным склерозом капиллярной сети, единичные клубочки с тотально склерозированной капиллярной сетью и резко уменьшены в размерах, диффузно расположены клубочки с примесью сегментоядерных лейкоцитов в капиллярной сети. Очаговая умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация паренхимы обеих почек. В паренхиме почек единичные мелкие гранулемы в виде единичных гигантских многоядерных

клеток, окруженных лимфоцитами, на фоне выраженного фиброза. Некроз в гранулемах отсутствует, при окрашке по Цилю–Нильсену кислотоустойчивые бактерии не определяются. Мозговое вещество почек полнокровно, эпителий прямых канальцев с дистрофическими изменениями.

## Обсуждение результатов

Представленный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики прогрессирования хронического саркоидоза с системными проявлениями и присоединения аутоиммунного заболевания по типу системного васкулита. Она представляет сложность как для клинициста, так и для морфолога.

Прижизненный диагноз МПА был установлен на основании клинико-рентгенологических данных, выявлении повышенного уровня п-АНЦА при отсутствии антител к базальной мембране клубочков, что характерно для «малоиммунного» (pauci-immune) типа быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) (III по Glassock, 1997), часто встречающегося при МПА и крайне редко при саркоидозе [9]. Таким образом, терапевтическая тактика была оправдана наличием БПГН, так как риск летального исхода болезни при данном состоянии превышает риск осложнений от иммуносупрессивной терапии и составляет 40% по данным French Vasculitis Study Group (2011) [10]. Отсутствие терапевтического эффекта на фоне кортикостероидной терапии не характерно для саркоидоза, что также свидетельствовало в пользу АНЦА-ассоциированного системного васкулита и определило необходимость проведения пульс-терапии с включением в схему цитостатиков.

Как неоднократно указывалось ранее, в диагностике саркоидоза ключевая роль принадлежит клинико-рентгенологическим и лабораторным данным [11, 12]. Гистологическое исследование биоптата в тех случаях, когда обнаруживаются характерные гранулематозные изменения с цитологическими особенностями эпителиоидных, гигантских и других клеток при отрицательных результатах бактериоскопического исследования на микобактерии, патогенные грибы, паразитов и т.п., а также при отсутствии признаков опухолевого роста, приближается к достоверности вероятность саркоидоза и может лишь подтвердить клинический диагноз [13, 14]. Взаимоотношения клинициста и морфолога должны строиться именно исходя из этого правила, справедливость которого из года в год подтверждается почти полуторавековым изучением саркоидоза и тщательным анализом ошибок его диагностики с расхождением клинического и патологоанатомического диагнозов.

Таким образом, данные гистологического исследования легких подтверждают клиническое представление о больной, сложившееся на протяжении 9-летнего наблюдения, и свидетельствуют о наличии длительно существующего саркоидоза с поражением легких и лимфатических узлов. Исходя из гистологической картины складывается впечатление о развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), возможно, как осложнения присоединившейся вирусной инфекции (бактериальные и грибковые агенты при микробиологическом исследовании материала обнаружены не были) или системного заболевания. С патологоанатомической точки зрения именно таким образом следует оценить клинически диагностированную дыхательную недостаточность терминального периода.

При гистологическом исследовании почек выявлены признаки их саркоидного поражения в виде наличия характерных гранул и склеротических изменений. Кроме того, обращают на себя внимание признаки экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями, как проявления БПГН. Поражение почек при саркоидозе встречается в 15–30% случаев заболевания [1]. Наиболее часто оно представлено саркоидным гранулематозным тубулоинтерстициальным нефритом. Гломерулярные поражения почек при саркоидозе не характерны и встречаются редко, могут быть представлены фокально-сегментарным гломерулосклерозом, мембранозной нефропатией, мезангио-пролиферативным гломерулонефритом [1, 15, 16]. Случаи развития экстаркапиллярного гломерулонефрита с полулуниями у пациентов с предшествующим или впервые выявленным саркоидозом единичны, механизм развития при саркоидозе не очевиден [17–23]. При этом повышенный уровень АНЦА регистрировался лишь в 5 случаях, в 2 случаях определения уровня АНЦА не проводилось. При обнаружении повышенного уровня АНЦА не до конца ясно, связаны патогенетически данные изменения с саркоидозом или являются проявлением сочетания его с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами [16, 21]. Подобную неясность мы наблюдаем и в представленном нами клиническом случае.

## Заключение

Саркоидоз — системная гранулематозная патология с неизвестной этиологией. Летальные исходы при саркоидозе встречаются нечасто и в большинстве случаев являются следствием длительно существующего заболевания. Повышение уровня АНЦА, а также морфологические признаки быстро прогрессирующего гломерулонефрита при саркоидозе редки и

требуют проведения дифференциальной диагностики между прогрессией основного заболевания и присоединением аутоиммунной патологии, что представляет определенные трудности как для клинициста, так и для морфолога. Повышение уровня аутоантител при

доказанном диагнозе саркоидоза, а также развитие у пациентов с саркоидозом аутоиммунной патологии может свидетельствовать об общности иммунопатогенетических механизмов развития этих заболеваний и требует дальнейшего изучения.

## Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза / под ред. А.Г. Чучалина. Российское респираторное общество, 2016. 50 с. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju sarkoidoza / pod red. A.G. Chuchalina. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo, 2016. 50 s.
2. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Евфимьевский В.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания: пособие для фтизиатров и пульмонологов // Проблемы туберкулеза. 2003. № 6. С. 51–64. Borisov S.E., Solovieva I.P., Evfimievskij V.P. i dr. Diagnostika i lechenie sarkoidoza organov dyhanija (posobie dlja ftiziatrov i pul'monologov) // Problemy tuberkuleza. 2003. N 6. S. 51–64.
3. Илькович М.М., Кокосов А.Н. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей. СПб.: Норммедиздат, 2005. 560 с. Il'kovich M.M., Kokosov A.N. Interstitial'nye zabollevanija legkih. Rukovodstvo dlja vrachej. St. Petersburg: Nordmedizdat, 2005. 560 s.
4. Саркоидоз: от гипотезы к практике / под ред. А.А. Визеля. Казань: ФЭН, Академия наук РТ, 2004. 348 с. Sarkoidoz: ot gipotezy k praktike / pod red. A.A. Vizelja. Kazan': FJeN, Akademija nauk RT, 2004. 348 s.
5. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. 612 с. Davydovskij I.V. Obshhaja patologija cheloveka. Moscow: Medicina, 1969. 612 s.
6. Самцов А.В., Илькович М.М., Потеекаев Н.С. Саркоидоз. СПб.: Невский Дialekt, 2001. 158 с. Samcov A.V., Il'kovich M.M., Potekaev N.S. Sarkoidoz. St. Petersburg: Nevskij Dialekt, 2001. 158 s.
7. Takemura T., Matsui Y., Saiki S., Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases // Hum Pathol. 1992. Vol. 23. P. 1216–1223.
8. Fernandes S.R., Singen B.H., Hoffman G.S. Sarcoidosis and systemic vasculitis // Semin Arthritis Rheum. 2000. Vol. 30. P. 33–46.
9. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению быстро прогрессирующего гломерулонефрита (экстракапиллярного гломерулонефрита с полунунями) // Нефрология. 2015. № 19 (6). С. 73–82. Shilov E.M., Kozlovskaja N.L., Korotchaeva Ju.V. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju bystroprogressirujushhego glomerulonefrita (jekstrakapilljarnogo glomerulonefrita s polununjami) // Nefrologija. 2015. N 19 (6). S. 73–82.
10. Guillevin L., Pagnoux C., Seror R. et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort // Medicine. 2011. Vol. 90. P. 19–27.
11. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и др. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 2. С. 98–104. Belokurov M.A., Starshinova A.A., Zhuravlev V.Ju. i dr. Vozmozhnosti immunologicheskikh metodov v differencial'noj diagnostike sarkoidoza i tuberkuleza organov dyhanija // Zhurnal infektologii. 2015. T. 7, N 2. S. 98–104.
12. Майская М.Ю., Двораконская И.В., Ариэль Б.М. Дифференциальная диагностика социально значимых гранулематозов // Отдельные вопросы патологии. Б-ка патологоанатома. 2013. Вып. 143. С. 22–27. Majskaia M.Ju., Dvorakovskaja I.V., Arijel' B.M. Differencial'naja diagnostika social'no znachimyh granulematozov // Otdel'nye voprosy patologii. B-ka patologoanatoma. 2013. Vyp. 143. S. 22–27.
13. Цинзерлинг В.А., Старшинова А.А., Карев В.Е. и др. Гранулематозное воспаление при микоплазменной и хламидийной инфекциях // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 4. С. 5–9. Cinzerling V.A., Starshinova A.A., Karev V.E. i dr. Granulematoznoe vospalenie pri mikoplazmennoj i hlamidijnoj infekcijah // Zhurnal infektologii. 2015. T. 7, N 4. S. 5–9.
14. Travis W.D. et al. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Atlas of nontumor pathology. Washington, 2002. 939 p.
15. Gobel U., Kettritz R., Schneider W., Luft F. The protean face of renal sarcoidosis // J. Am. Soc. Nephrol. 2001. Vol. 12. P. 616–623.
16. Mehta T., Ganguli A., Haji-Momenian M. Sarcoidosis and Kidney Disease, Chronic Kidney Disease. M. Gööz: InTech, 2012. 444 p.
17. Mathew A., Lamarche J., Peguero A. et al. Systemic sarcoidosis masquerading as ANCA-associated vasculitis // Am. J. Kidney Dis. 2016. Vol. 67. Issue 5. P. A71.
18. Ahuja T.S., Mattana J., Valderrama E. et al. Wegener's granulomatosis followed by development of sarcoidosis // Am. J. Kidney Dis. 1996. Vol. 28. P. 893–898.
19. Auinger M., Irsigler K., Breiteneder S., Ulrich W. Normocalcaemic hepatorenal sarcoidosis with crescentic glomerulonephritis // Nephrol. Dial Transpl. 1997. Vol. 12. P. 1474–1477.
20. Goldszer R.C., Galvanek E.G., Lazarus J.M. Glomerulonephritis in a patient with sarcoidosis. Report of a case and review of the literature // Arch. Pathol. Lab. Med. 1981. Vol. 105. P. 478–481.
21. Kabara M., Nakagawa N., Matsuki M. et al. Mizoribine for crescentic glomerulonephritis with sarcoidosis: effectiveness not only for urinalysis abnormalities but also for hilar lymph node enlargement // Mod. Rheumatol. 2013. Vol. 23. Issue 1. P. 146–150.
22. Shintaku M., Mase K., Ohtsuki H. et al. Generalized sarcoid-like granulomas with systemic angiitis, crescentic glomerulonephritis, and pulmonary hemorrhage. Report of an autopsy case // Arch. Pathol. Lab. Med. 1989. Vol. 113. P. 1295–1298.

23. Van Uum S.H., Cooreman M.P., Assmann K.J., Wetzels J.F.  
A 58-year-old man with sarcoidosis complicated by focal

crescentic glomerulonephritis // Nephrol. Dial. Transpl.  
1997. Vol. 12. P. 2703–2707.

Поступила в редакцию 20.06.2017 г.

#### Сведения об авторах:

*Степаненко Татьяна Александровна* — кандидат медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии Городской многопрофильной больницы № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru;

*Волчков Владимир Анатольевич* — доктор медицинских наук, главный врач Городской многопрофильной больницы № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5; ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: b2@zdrav.spb.ru;

*Ариэль Борис Михайлович* — доктор медицинских наук, научный консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: arielboris@rambler.ru;

*Зинченко Юлия Сергеевна* — младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр. д. 2–4, инженер-исследователь лаборатории мозаики аутоиммунитета; Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru.

УДК 616.711-002.5

# Туннелизация при поясничных спондилодисцитах

**М.С. Наркулов<sup>1</sup>, С.Н. Пардаев<sup>1</sup>, А.Ж. Каршибоев<sup>2</sup>, С.Т. Мелибоев<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан<sup>2</sup> Областная больница ортопедии и последствий травм, Самарканд, Республика Узбекистан

## Tunnelization in lumbar spondylodiscitis

**M. Narkulov<sup>1</sup>, S. Pardayev<sup>1</sup>, A. Karshiboyev<sup>2</sup>, C. Meliboyev<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan<sup>2</sup> Regional hospital of an orthopedics and consequences of injuries, Samarkand, Republic of Uzbekistan

© Коллектив авторов, 2017 г.

### Резюме

Цель исследования: оценить информативность открытой транспедикулярной биопсии для диагностики и лечения спондилодисцита. Открытая транспедикулярная биопсия с последующей лечебной туннелизацией тела позвонка и диска через корень дуги с санацией очага проведена 25 больным (9 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 18 до 63 лет с поражениями поясничных позвонков и прилежащих к ним дисков — спондилодисцитом (Патент «Способ лечения спондилодисцита» № IAP 05393). Изучена диагностическая (бактериологическая и гистологическая) информативность и лечебный эффект манипуляции. Хорошие результаты: полный регресс болевого синдрома в покое и повороте постели, уменьшение чувства усталости при вертикальном положении, улучшение клинико-лабораторных показателей — получены у 21 пациента (84%). В 3 наблюдениях (12%) клинический эффект расценен как удовлетворительный, у одного больного — как неудовлетворительный (4%). Туннелизация и санация очага антибиотиками при ограниченном или начальном спондилодисците является малотравматичным и эффективным методом одномоментного снижения давления в зоне патологии и обеспечения местного этиопатогенетического лечения. Забор материала для бактериологического и гистологического исследования сокращает время верификации процесса и обеспечивает положительный клинический эффект.

**Ключевые слова:** спондилит, спондилодисцит, биопсия, туннелизация

### Summary

To estimate informative content for open transpedicular biopsy and tunnelization for diagnostics and treatment of lumbar vertebrae spondylodiscitis. The open transpedicular biopsy of vertebrae with the subsequent cytologic and histological researches of the biopate are carried out there were 25 patients (9 women and 16 men) aged from 18 up to 63 years with lesions of lumbar vertebrae and disks, adjacent to them, — spondylodiscitis. At all patients for confirmation of the diagnosis and with the medical purpose we carried out low-invasive quick interventions — a tunnelization of a body of a vertebra and a disk through an pedicle with a biopsy and the subsequent sanitation of the center (Patent Uzbekistan № IAP 05393). Good results received at 21 (84%) patients — full pain disappear at rest and turn on a bed, decrease of feeling of fatigue at vertical position, improvement of clinical laboratory indicators. Satisfactory results were in 3 (12%) and unsatisfactory in 1 patient (4%). Tunnelization and sanations of the center antibiotics at a limited or initial spondylodiscitis is a low-traumatic and effective method of single-step pressure decrease in a zone of pathology and ensuring topical etiopathogenetic treatment. The material intake for a bacteriological and histological research allows to reduce time of verification of process and to quickly provide positive clinical effect.

**Keywords:** spondylitis, spondylodiscitis, biopsy, tunnelization

## Введение

Инфекционные спондилиты относятся к одним из самых тяжелых, калечащих ортопедических патологий, с высокой частотой (до 85%) приводящих к инвалидности, особенно при поздней или ошибочной диагностике, ведущей к возникновению осложненных форм заболевания [1, 2].

Многие авторы подчеркивают, что любые воспалительные заболевания позвоночника (неспецифические и специфические) по существу являются остеомиелитом, поскольку начинаются с поражения костного мозга и диска, а затем распространяются на кость [3–5]. Частота гнойных неспецифических заболеваний позвоночника существенно различается, что связано с особенностями анализируемой патологии: так, частота эпидуритов оценивается как 0,2–2,8 случаев на 10 000 населения, дисцитов — 1 на 100 000 населения, при этом остеомиелит позвоночника составляет от 2 до 16% остеомиелитов любых локализаций [6, 7].

Современный хирургический подход к лечению туберкулезного и неспецифического спондилита основан на применении радикальных, радикально-восстановительных и реконструктивных операций, применение которых позволяет в 81,5–97% случаев добиваться излечения, что многократно превышает эффективность консервативных методов лечения [8, 9].

Такие признаки, как патологический перелом и деструкция тела позвонка, а также паравертебральные образования, встречаются при спондилитах (туберкулезных и неспецифических) и опухолях позвонков, причем правильная дифференциация заболевания имеет решающее значение для своевременного назначения адекватного лечения. При этом отказ от морфологической верификации диагноза при кажущейся типичной лучевой картине спондилита в случаях онкологических заболеваний и переломов позвонков при остеопорозе приводит к диагностическим и лечебным ошибкам, имеющим принципиальное значение для жизни пациента. Именно поэтому достаточно малоинвазивная диагностика спондилита путем транспедикулярной трепанобиопсии позвонков рекомендуется для ранней верификации спондилита, однако ее выполнение не всегда безопасно ввиду возможных осложнений [10–12].

**Цель исследования:** оценить информативность открытой транспедикулярной биопсии и туннелизации позвонка и диска для диагностики и лечения спондилита.

## Материалы и методы исследования

В отделении патологии позвоночника Самаркандской областной ортопедической больницы на обследовании и лечении находились 25 больных (9 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 18 до 63 лет с поражениями поясничных позвонков и прилежащих к ним дисков — спондилитом. Объем деструкции у 22 больных (88%) не превышал 25% объема костной массы позвонка, у 3 (12%) составлял более 25%. В 2 наблюдениях имелись тотальные поражения тела позвонка с эпидуральными абсцессами и неврологическими осложнениями.

У 7 (28%) больных процесс был связан с перенесенным ранее вмешательством — дискэктомией. Патологический процесс у подавляющего большинства пациентов (24 больных — 96%) имел моносегментарный характер, и лишь в одном наблюдении был полисегментарным. Распределение пациентов по уровням поражения представлено в таблице.

Таблица

### Распределение пациентов по уровням поражения

Уровень поражения	L <sub>II</sub> -L <sub>III</sub>	L <sub>III</sub> -L <sub>IV</sub>	L <sub>IV</sub> -L <sub>V</sub>	L <sub>V</sub> -S <sub>I</sub>
Число наблюдений, абс. (%)	1 (4)	5 (20)	10 (40)	9 (36)

Давность заболевания в 9 (36%) случаях соответствовала острому процессу и не превышала 14 дней от его начала, у 16 (64%) пациентов имел место хронический процесс с рецидивирующим течением заболевания. У 2 больных с неврологическими проявлениями ранее проводили оперативные вмешательства.

Стандарт обследования включал клиническое, рентгенологическое и лабораторное исследование. На рентгенограмме легких ни у одного из пациентов мы не обнаружили первичного туберкулезного очага. Показатели СОЭ у 5 (20%) пациентов не превышали 15 мм/ч, у 10 (40%) — колебались от 15 до 35 мм/ч и у 10 (40%) больных превысили 35 мм/ч. В 2 (8%) случаях спондилит сопровождался выраженной нестабильностью с сегментарным спондилолистезом 1–2-й степени.

Для подтверждения диагноза и с лечебной целью проводились малоинвазивные оперативные вмешательства — туннелизация тела позвонка и диска через корень дуги с биопсией и последующей санацией очага (Патент «Способ лечения спондилита» № IAP 05393). Туннелизация проводилась в операционной с использованием специального троакара под ЭОП-контролем. В положении пациента на животе, под местной анестезией раствором новокаина через микроразрез троакар вводили через корень дуги с предварительно определенными по рентгенограммам углами во фронтальной и сагиттальной плоскости (ангуляция от 20 до 40°) таким образом, чтобы он попал в центр зоны поражения. После перфорации за-

мыкательной пластинки и попадания в зону деструкции проводили забор материала (аспирацию) для бактериологического и гистологического исследования. Перед удалением троакара через него устанавливали дренаж для введения антибиотиков и антисептических растворов. Рану дренировали трубочными дренажами с активной аспирацией по Редону. Таким образом, одномоментная туннелизация тела и диска с транспедикулярным введением ирригатора обеспечивали дренирование очага деструкции, взятие материала для биопсии и создавала условия для местного введения антибиотиков.

В послеоперационном периоде все пациенты получали инфузионную, детоксикационную терапию, антибактериальные препараты — с учетом чувствительности микрофлоры к антибиотикам. Парентеральное введение антибиотиков осуществляли в течение 6–8 нед с учетом выделенного возбудителя. Проточно-промывные системы у 21 пациента (28,8%) устанавливали на 7–10 дней.

При гистологическом исследовании биоптата у 22 больных (88%) выявлены признаки воспаления. Положительный рост бактериальных культур получен в 13 (52,87%) наблюдениях, из них в 9 (36,86%) — *Staphylococcus aureus*. Цитологические и гистологические данные в 2 (8%) наблюдениях позволили установить диагноз доброкачественного опухолевого процесса; в 4 (16%) — выявить специфические туберкулезные изменения, в 6 (16%) по совокупности данных воспалительный процесс расценен как асептический.

Критерием эффективности процедуры сразу же после операции, направленной на снижение внутрикостного и внутридискового давления, являлся регресс клинических симптомов — уменьшение болевого синдрома, потливости; в течение 7–10 дней — улучшение аппетита, уменьшение слабости, снижение выраженности корешковых симптомов, снижение СОЭ. Признаком восстановления стабильности пораженного сегмента являлось уменьшение или исчезновение режущих болей, связанных с поворотами больного в постели.

Ранний положительный результат туннелизации (купирование болевого синдрома в первые же дни после манипуляции) отмечен у 17 (68%) больных, еще у 5 (20%) эффект отмечен на 5–6-й день. Средняя длительность стационарного лечения составила 2–3 нед.

### Клинический пример

Больной Н., 34 лет, поступил в клинику в 2016 г. с диагнозом: «Послеоперационный спондилодит  $L_{IV}-L_V$ ».

Жалобы на сильные боли в поясничном отделе, невозможность поворота в постели, слабость, снижение

аппетита. 1,5 мес назад оперирован из заднего доступа по поводу грыжи межпозвонкового диска на уровне  $L_{IV}-L_V$ . После выписки из стационара постепенно боли в спине усилились, прогрессивно ухудшалось состояние, присоединились схваткообразные боли в области спины при малейших движениях и кашле.

При поступлении в клинику: общее состояние больного средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, положение в постели пассивное. Температура тела субфебрильная, потливость во второй половине дня и, особенно, ночью. Со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено.

*Status localis:* при осмотре в области операционного рубца видимых изменений нет, при пальпации и малейших движениях туловища — выраженная боль. Боли усиливаются в положении на спине, симптомы натяжения корешков («прилипшей пятки») с двух сторон. В анализах крови — на фоне отсутствия повышения числа лейкоцитов (лейкоциты  $8 \times 10^9/\text{л}$ ) отмечена СОЭ 25 мм/ч.

На МРТ в T1- и T2-режимах отмечается отек костного мозга и диска (рисунок, а).

Под местной анестезией проведена туннелизация V поясничного позвонка по описанному выше методу (рисунок, б, в), взят материал для биопсии из очага для бактериологического и гистологического исследований. Установлен дренаж с двух сторон от позвоночника для санации антибиотиками и дезинфицирующими растворами. В результате исследования материала гистологически выявлены признаки воспаления, однако при бактериологическом исследовании микробы не обнаружены. Патология расценена как послеоперационный асептический спондилодит  $L_{IV}-L_V$ .

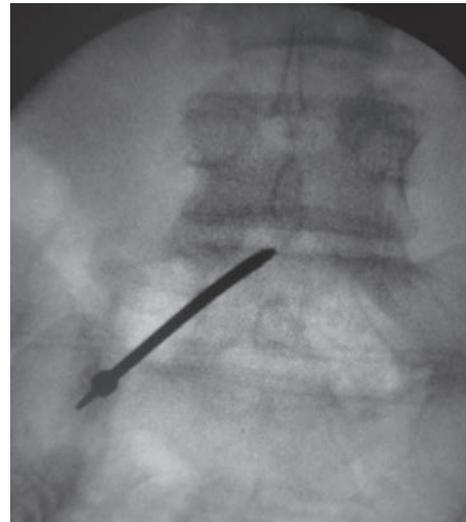
После туннелизации состояние больного резко улучшилось: боли в спине исчезли, появился аппетит, уменьшилась потливость. Проведен короткий (периоперационный) курс антибиотиков, противоотечное и противовоспалительное лечение с местным введением гормонов (дексаметазон по 8 мг один раз в день в течение 7 дней). На 9-й день после операции выписан домой с рекомендацией соблюдения постельного режима дома в течение месяца.

Хорошие результаты получены у 17 (68%) пациентов — полный регресс болевого синдрома в покое и повороте в постели, уменьшение чувства усталости при вертикальном положении, улучшение клинико-лабораторных показателей, регресс воспалительных признаков (уменьшение отека) при МРТ в динамике (рисунок, з).

Удовлетворительные результаты получены у 3 (12%) больных: при улучшении общего самочувствия у пациентов сохранялись боли при повороте в постели и при вертикализации без корсета (признаки нестабильности), а также повышение СОЭ до 20 мм/ч. Неудовлетворительный результат с сохранением и



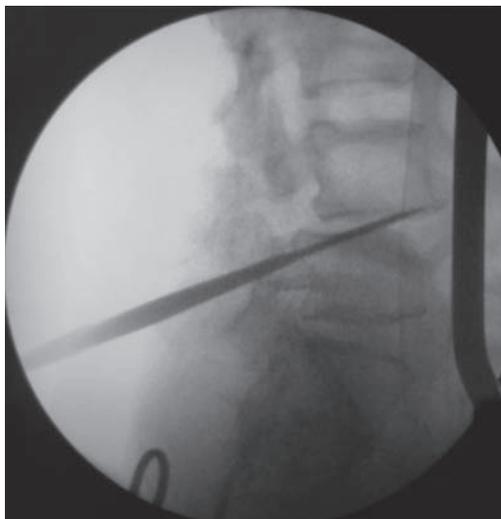
а



б



г



в

**Рисунок.** Данные лучевого исследования пациента Н., 34 лет, с диагнозом «Спондилодисцит L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub>»:  
 а — МРТ перед операцией дегенерация диска L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub> с выраженным отеком прилежащего отдела L<sub>IV</sub>;  
 б, в — интраоперационные рентгенограммы иллюстрируют положение троакара в межпозвоночном диске;  
 г — МРТ через 3 мес после операции — регресс отека тела позвонка

прогрессированием клинических жалоб отмечен у одного больного (4%). У 4 больных одновременно проведена стабилизация пораженного сегмента. Постельный режим продолжался до 3 нед (при отсутствии инструментальной стабилизации — в среднем 40–50 дней). Период возвращения к работоспособности в среднем составил 4–5 мес.

Осложнений во время и после выполнения процедуры выявлено не было. При рентгенологическом исследовании прогрессирования деструкции после туннелизации мы также не отметили.

## Заключение

Туннелизация и санация очага антибиотиками при ограниченном или начальном спондилодисците является малотравматичным и эффективным методом одномоментного снижения давления в зоне патологии и обеспечения возможности местного этиопатогенетического (антибактериального, противовоспалительного и противошокового) лечения. Забор материала для бактериологического и гистологического исследования позволяет сократить время верификации процесса и быстро обеспечить положительный клинический эффект.

## Список литературы

1. *Перецманас Е.О.* Диагностика и хирургическое лечение специфического и неспецифического спондилита: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. *Perestmanas E.O.* Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie specificheskogo i nespecifichekogo spondilita: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2006.
2. *De Lucas E.M., Gonzalez M.A., Gutierrez A. et al.* CT-guided fine-needle aspiration in vertebral osteomyelitis: true usefulness of a common practice // *Clin. Rheumatol.* 2009. Vol. 28. P. 315–320.
3. *Ардашев И.П. и др.* Вертебральная инфекция // Хирургия позвоночника. 2009. № 2. С. 68–78. *Ardashev I.P. et al.* Vertebral'naya infekciya // *Hirurgiya pozvonochnika.* 2009. N 2. S. 68–78.
4. *Michel S.C., Pfirmann C.W., Boos N. et al.* CT-guided core biopsy of subchondral bone and intervertebral space in suspected spondylodiskitis // *Am. J. Roentgenol.* 2006. Vol. 186. P. 977–980.
5. *Stevens K.J., Gregson R.H., Kerslake R.W.* False aneurysm of a lumbar artery following vertebral biopsy // *Eur. Spine J.* 1997. Vol. 6. P. 205–207.
6. *Гончаров М.Ю., Сакович В.П., Данилов Е.П. и др.* Лечение гнойных неспецифических заболеваний позвоночника // Хирургия позвоночника. 2005. № 2. С. 70–72. *Goncharov M.Yu., Sakovich V.P., Danilov E.P. et al.* Lechenie gnojnyh nespecifichekikh zabolevanij pozvonochnika // *Hirurgiya pozvonochnika.* 2005. N 2. S. 70–72.
7. *Colmenero J.D., Jimenez-Mejias M.E., Reguera J.M. et al.* Tuberculous vertebral osteomyelitis in the new millennium: still a diagnostic and therapeutic challenge // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004. Vol. 23. P. 477–483.
8. *Сотиков К.В.* Хирургическое лечение неспецифического спондилита с применением ГАП-содержащего материала: дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. *Sotikov K.V.* Hirurgicheskoe lechenie nespecifichekogo spondilita s primeneniem GAP-soderzhashchego materiala: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2007.
9. *Ousehal A., Gharbi A., Zamiaty W. et al.* Imaging findings in 122 cases of Pott's disease // *Neurochirurgie.* 2002. Vol. 48. P. 409–418.
10. *Мушкин А.Ю., Алаторцев А.В., Маламшин Д.Б. и др.* Чрескожная трепанобиопсия ограниченных деструктивных поражений позвоночника // Хирургия позвоночника. 2012. № 1. С. 62–66. *Mushkin A.Yu., Alatorcev A.V., Malamshin D.B. et al.* Chreskozhnaya trepanobiopsiya ogranichen-nyh destruktivnyh porazhenij pozvonochnika // *Hirurgiya pozvonochnika.* 2012. N 1. S. 62–66.
11. *Rimondi E., Staals E.L., Errani C. et al.* Percutaneous CT-guided biopsy of the spine: results of 430 biopsies // *Eur. Spine J.* 2008. Vol. 17. P. 975–981.
12. *Yang Y.J., Damron T.A.* Comparison of needle core biopsy and fine needle aspiration for diagnostic accuracy in musculoskeletal lesions // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004. Vol. 128. P. 759–764.

Поступила в редакцию 27.07.2017 г.

## Сведения об авторах:

*Наркулов Максуджон Саидкасимович* — магистр, резидент кафедры травматологии и ортопедии Самаркандского государственного медицинского института; 140100, г. Самарканд, ул. Фузулий, д. 25;

*Пардаев Саидкасим Наркулович* — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Самаркандского государственного медицинского института; 140100, г. Самарканд, ул. Фузулий, д. 25;

*Каршибоев Абдувахоб Жамбоевич* — заведующий отделением Областной больницы ортопедии и последствий травм; 140200, Самаркандская область, ул. Козизода Руми, д. 73;

*Мелибоев Салимжон Таштанович* — лечащий врач Областной больницы ортопедии и последствий травм; 140200, Самаркандская область, ул. Козизода Руми, д. 73.



## ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

### Уважаемые коллеги!

Рады сообщить вам, что 23–25 октября 2017 года в Санкт-Петербурге состоится VI Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров.

**Место проведения Конгресса:** Отель Холидей Инн Московские ворота (Московский пр., д. 97А).

**Тема конгресса:** «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы».

Междисциплинарные подходы во фтизиатрии и современные технологии организации противотуберкулезной помощи, диагностики и лечения туберкулеза станут темами, обсуждаемыми в рамках Конгресса. В том числе будут рассмотрены вопросы:

- эпидемиологии, профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза;
- лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией;
- фундаментальных основ патогенеза туберкулеза и биологических характеристик его возбудителей;
- интеграции фтизиатрии и пульмонологии;
- современные принципы ведения МЛУ/ШЛУ туберкулеза;
- инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях;
- новых технологий в диагностике и лечении хронических инфекционных поражений скелета, в том числе костно-суставного туберкулеза;
- до- и последипломного образования фтизиатров в свете реформы образования в РФ.

В первый день Конгресса в рамках непрерывного медицинского образования будут организованы школы по специальностям: фтизиатрия, функциональная диагностика, травматология-ортопедия, рентгенология, торакальная хирургия по актуальным вопросам фтизиатрии и организации противотуберкулезной помощи населению при участии ведущих отечественных и международных специалистов.

В настоящее время формируется научная программа Конгресса. Предложения по организации научных сессий Конгресса (научные школы, симпозиумы, круглые столы, мастерклассы), принимаются до 15 сентября 2017 г. Форма заявки и правила ее оформления представлены на сайте Конгресса. Заявку необходимо прислать по электронной почте: [eg.sokolovich@spbniif.ru](mailto:eg.sokolovich@spbniif.ru).

Решение о включении сессии в программу Конгресса будет приниматься Научным комитетом Конгресса. Информация о включении предложенной Вами сессии в программу Конгресса будет выслана координатору сессии по электронной почте. Тезисы докладов, предлагаемых вами для представления на Конгрессе, должны быть направлены по электронной почте: [vinogradova@spbniif.ru](mailto:vinogradova@spbniif.ru).

Тезисы принимаются Оргкомитетом до 30 сентября 2016 г., требования к тезисам докладов представлены на сайте Конгресса.

Решение о включении вашего доклада в симпозиумы, круглые столы или как стендового сообщения будет принято научным комитетом Конгресса на основании их оценки рецензентами не позднее 1 октября 2017 г.

В рамках Конгресса проводится конкурс «Молодой ученый года». В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники. Положение о Конкурсе, требования к участникам, форма заявки представлены на сайте Ассоциации. Заявку необходимо прислать по электронной почте: [kosta05@gmail.com](mailto:kosta05@gmail.com) с указанием темы: «Конкурс молодых ученых» в срок до 30 сентября 2017 г.

**ВНИМАНИЕ!** Участие в Конгрессе — БЕСПЛАТНО для делегатов организаций — членов Ассоциации. Ежегодный взнос для физических лиц — членов Ассоциации — 1000 рублей. Регистрационный взнос для остальных участников составляет 3000 рублей.

*С уважением,  
Организационный комитет Конгресса*

Сайт конгресса: <http://nasph.ru/>  
e-mail: [amcorg@mail.ru](mailto:amcorg@mail.ru)  
тел.: +7 (812)740-74-62

*Приложение*

### **Заявка на сессию в научной программе (симпозиум, школа, круглый стол, мастер-класс) VI Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров**

**Симпозиум (школа, круглый стол, мастер-класс)** — нужное подчеркнуть.

**Тема:**

**Координатор:**

Ф.И.О. (полностью)

Место работы

Контактный телефон

E-mail

**Сопредседатели:**

1. ....

2. ....

3. ....

**Краткая аннотация:**

**Целевая аудитория:**

**Докладчики:**

	Ф.И.О. (город)	Название доклада
1		
2		
3		
4		
5		

## Информация о докладчиках

<b>1. Ф.И.О. докладчика</b>	
Место работы	
Должность	
Телефон/факс	
E-mail	
Соавторы/содокладчики (не более 1)	
<b>2. Ф.И.О. докладчика</b>	
Место работы	
Должность	
Телефон/факс	
E-mail	
Соавторы/содокладчики (не более 1)	
<b>3. Ф.И.О. докладчика</b>	
Место работы	
Должность	
Телефон/факс	
E-mail	
Соавторы/содокладчики (не более 1)	
<b>4. Ф.И.О. докладчика</b>	
Место работы	
Должность	
Телефон/факс	
E-mail	
Соавторы/содокладчики (не более 1)	
<b>5. Ф.И.О. докладчика</b>	
Место работы	
Должность	
Телефон/факс	
E-mail	
Соавторы/содокладчики (не более 1)	

**Примечание:** Названия докладов могут быть скорректированы в течение 2 недель после получения уведомления о включении сессии в Научную программу.

**NB!** ДОКЛАДЧИКИ, ВКЛЮЧЕННЫЕ В ПРОГРАММУ, ДАЮТ СОГЛАСИЕ НА РАЗМЕЩЕНИЕ СВОИХ ДОКЛАДОВ НА САЙТЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ ФТИЗИАТРОВ В НЕКОПИРУЕМОМ ФОРМАТЕ.

# Информация учебного отдела Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в 2017 г. осуществляет прием на следующие образовательные программы (лицензия на образовательную деятельность № 0592 от 14.03.2013 г.)

## Основные образовательные программы:

- **Подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре** по специальностям: фтизиатрия, хирургия, пульмонология, рентгенология, торакальная хирургия, травматология и ортопедия (2 года) — на бюджетной и договорной основе.
- **Подготовка научно-педагогических кадров в аспирантуре** по направлению «Клиническая медицина» (направленности подготовки: лучевая диагностика, лучевая терапия; фтизиатрия; хирургия; пульмонология; травматология и ортопедия) (3 года) — на бюджетной и договорной основе.

Обучение по основным образовательным программам осуществляется в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами. Обучение на бюджетной основе проводится согласно контрольным цифрам приема для обучения по образовательным программам высшего образования, утверждаемым Министерством образования и науки Российской Федерации, по результатам вступительных испытаний. Не прошедшим по конкурсу предоставляется возможность пройти обучение на договорной основе.

## Дополнительные образовательные программы:

- профессиональная переподготовка (свыше 250 часов);
- повышение квалификации (от 16 часов), включая сертификационные циклы (144–216 часов).

Обучающимся, успешно прошедшим итоговую аттестацию, выдаются следующие документы:

- сертификат специалиста для лиц, прошедших обучение на сертификационном цикле в объеме не менее 144 часов;
- удостоверение о повышении квалификации установленного образца — для лиц, прошедших обучение на циклах повышения квалификации и стажировку на рабочем месте в объеме 16 и более часов.

В ноябре 2016 г. ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России вошел в число образовательных организаций, зарегистрированных на Портале непрерывного ме-

дицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Руководителем учебного отдела является кандидат медицинских наук *Торкатюк Елена Александровна*. В отделе работают высококвалифицированные научно-педагогические работники, имеющие большой опыт педагогической, а также научной и клинической деятельности, многие из которых являются специалистами экспертного уровня в своей отрасли.

Образовательные программы по проблемам внелегочного туберкулеза реализуются под руководством экспертов в данной области: координатора направления «Внелегочный туберкулез», руководителя клиники детской хирургии и ортопедии, доктора медицинских наук, профессора *Александра Юрьевича Мушкина*, руководителя направления «Костно-суставная хирургия и ортопедия», доктора медицинских наук, профессора *Михаила Сергеевича Сердобинцева*, ведущего научного сотрудника, доктора медицинских наук *Аркадия Анатольевича Вишневецкого*.

Образовательную программу по профилактике, ранней диагностике и лечению туберкулеза детей и подростков возглавляет руководитель направления «Фтизиопедиатрия», Главный фтизиопедиатр СЗФО РФ, доктор медицинских наук, профессор *Ирина Федоровна Довгальюк*.

Направление организации противотуберкулезной помощи населению курирует ведущий научный сотрудник научно-методического отдела, кандидат медицинских наук *Владимир Борисович Галкин*.

Вопросами патологической анатомии и патогенеза туберкулеза занимается ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, профессор *Всеволод Александрович Цинзерлинг*.

Образовательные программы, посвященные лабораторной диагностике туберкулеза, курирует ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лабораторная диагностика», кандидат медицинских наук *Вячеслав Юрьевич Журавлев*.

Направление функциональной диагностики при бронхолегочных заболеваниях возглавляет заведующая функциональным отделением, руководитель направления «Клиническая физиология», кандидат медицинских наук *Лариса Дмитриевна Кирюхина*.

Одним из приоритетных направлений дополнительного образования является торакальная хирургия, руководство им осуществляет директор Института, Главный внештатный специалист по торакальной

хирургии Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор *Петр Казимирович Яблонский*.

В реализации дополнительных образовательных программ широко используются активные и интерактивные методы обучения, клинические разборы больных, проведение мастер-классов, решение ситуационных задач, дистанционное обучение. Проводится стажировка на рабочем месте.

Имеется возможность формирования индивидуального плана обучения.

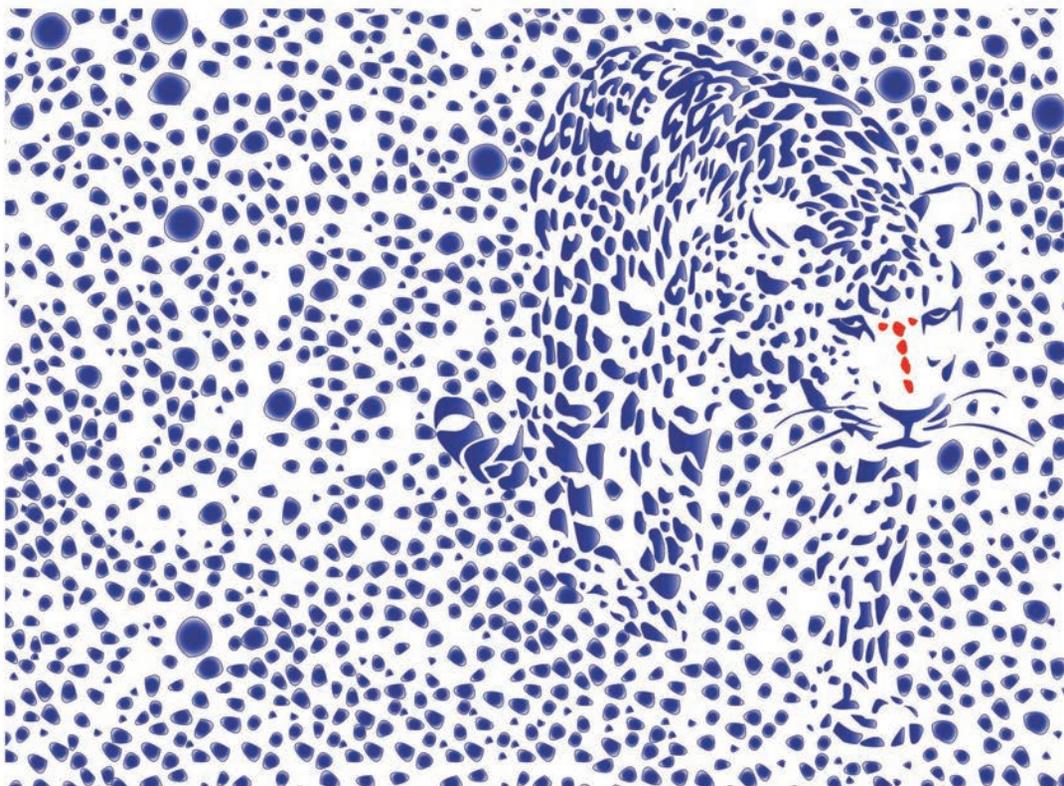
Реализация программ дополнительного образования осуществляется на договорной основе.

Оплата проезда слушателей к месту учебы и обратно, проживание слушателей, выплата суточных за время нахождения их на учебе, а также оплата обучения в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России осуществляется за счет средств учреждений и организаций по месту основной работы слушателя.

Порядок зачисления на основные и дополнительные образовательные программы размещен на официальном сайте ФГБУ «СПб НИИФ»: [www.spbniif.ru](http://www.spbniif.ru) в разделе «Подготовка кадров».

**Контакты:** тел. (812) 579-64-22, доб. 1003, эл. почта: [uo@spbniif.ru](mailto:uo@spbniif.ru)

## Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

**T-SPOT® TB**



## Информация Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака

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

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

алистов Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака (КТЦ).

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

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



## ТЫ МОЖЕШЬ!

### 1 СТАТЬ УМНЕЕ

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

### 2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

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

### 3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ



# Правила для авторов

## Общие положения

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

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

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

Плата за публикацию рукописей не взимается.

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

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

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

## Направление материалов в редакцию

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

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

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

## Правила оформления статей

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

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

На второй странице приводятся:

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

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

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

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

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

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

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

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

## Список литературы

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

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

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

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