

ISSN 2307-6348

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



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
ФТИЗИАТРОВ

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

## Том 8, № 2, 2020

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

### Редакционная коллегия:

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

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

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

### Редакционный совет:

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011

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

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

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

Редактор Т.В. Руксина

Корректор Н.П. Першакова

Дизайн и верстка Н.Г. Комова

Подписано в печать 17.06.2020. Формат 60×90<sup>1/8</sup>. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 13,5. Тираж 3000 экз. № заказа 20070478

Отпечатано в типографии ООО «Типография Лесник». 197183, г. Санкт-Петербург, ул. Сабировская, 37, лит. Д, офис 206

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

© Национальная ассоциация фтизиатров, 2020

ISSN 2307-6348

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



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
ФТИЗИАТРОВ

# MEDICAL ALLIANCE

## Volume 8, N 2, 2020

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

---

### Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V.V. Romanov, DMedSci, professor (Moscow); A.F. Romanchishen, DMedSci, professor (St. Petersburg); D.U. Ruzanov, PhD (Gomel, Belarus);

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

N.A. Sokolovich, DMedSci (St. Petersburg); A.A. Starshinova, DMedSci (St. Petersburg); V.A. Stahanov, DMedSci, professor (Moscow);

M.S. Serdobincev, DMedSci, professor (St. Petersburg); O.N. Titova, DMedSci (St. Petersburg); V.I. Trofimov, DMedSci, professor (St. Petersburg);

I.E. Tyurin, DMedSci, professor (Moscow); V.A. Zinserling, DMedSci, professor (St. Petersburg); N.V. Eismont, DMedSci (Moscow);

Yu.V. Shubik, DMedSci, professor (St. Petersburg); A.A. Yakovlev, DMedSci, professor (St. Petersburg)

### Editorial Council:

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

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

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

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

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

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

V.A. Porhanov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Krasnodar); D.V. Ruzhkova, DMedSci, professor of the Russian Academy

of Sciences (St. Petersburg); S.N. Skorniyakov, DMedSci, professor (Ekaterinburg); V.A. Shkurupy, DMedSci, professor, member of the Russian Academy

of Sciences (Novosibirsk); L.A. Shovkun, DMedSci, professor (Rostov-on-Don); T. Ulrichs, PhD, MD, professor (Germany)

---

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2011.

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

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

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

Editor T.V. Ruksina

Corrector N.P. Pershakova

Design and layout N.G. Komova

Signed print 17.06.2020. Format 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Offset printing. Paper coated. Pr. list 13,5. 3000 copies. N 20070478

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

## Дорогие коллеги!

Представляем вам новый номер журнала «Медицинский альянс» в такое непростое время — в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в России.

Начавшаяся в конце 2019 года в Китайской Народной Республике вспышка новой коронавирусной инфекции, названная позже Всемирной организацией здравоохранения COVID-19 и распространившаяся по всему миру в первые месяцы 2020 года, поставила новые задачи перед клиницистами, учеными, организаторами здравоохранения. С начала пандемии все медицинское сообщество обратилось к проблеме диагностики, лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции. Первые статьи, опубликованные китайскими авторами, носили обзорный характер. Научная информация, основанная на структурированных данных, появилась несколько позднее, когда начали проводиться клинические исследования. Так, в середине марта 2020 года в среднем заявлялось 84 новых клинических исследования в неделю, в начале апреля — 114, в конце апреля цифра достигла 230 исследований в неделю. Более 110 тысяч пациентов во всем мире вовлечены в клинические исследования в настоящее время.

В нашей стране начаты клинические исследования олокизумаба, RPH-104, левиламаба, гидроксихлорохина, даларгина и других препаратов. В мире основное количество клинических испытаний приходится на антималярийные препараты, плазму реконвалесцентов, лопинавир/ритонавир, ингибиторы интерлейкинов. Эру клинических испытаний в период пандемии COVID-19 открыли антималярийные препараты, активное применение которых началось в Китае. Уже заявлено почти 300 клинических испытаний, завершено в настоящее время 17. Лопинавир/ритонавир также стал одним из первых средств, включенных в национальные рекомендации разных стран, было заявлено более 80 исследований, завершено 13. Фавипиравир, пришедший к нам из Японии (avifarin), появился в России под названием авифавир и показал обнадеживающие промежуточные результаты, и уже в июне появился в ряде клиник России, был включен в 7-ю версию Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Глюкокортикоиды, применяемые большинством реаниматологов мира, стали «законодателями моды» июня — ВОЗ представила результаты метаанализа применения препаратов этой группы у пациентов с COVID-19. Отдельного описания достойны активные обсуждения искусственной вентиляции легких при новой коронавирусной инфекции: показания к интубации, режимы, исходы. Публикации в различных изданиях до настоящего времени демонстрируют противоречивые результаты.

Что же мы увидели в эти месяцы? Клиницисты нуждаются в качественных клинических исследованиях. Поиск новых препаратов, подходов, гипотез продолжается и сейчас. Публикуемые клинические исследования подвергаются атаке со стороны противников предложенного подхода. Мы видим, как журналы публикуют статьи, отзываю и возвращают их вновь. Все это говорит о том, что наука — основа практики, и она обязана быть доказательной, и что в наше время как никогда ранее показана актуальность научного подхода к практике, качественных клинических исследований, скорости внедрения новых знаний в практическую медицину.

Во втором номере журнала мы представляем первые результаты работы в условиях пандемии — статью «Нейросетевая модель детекции признаков поражения легких, ассоциированных с COVID-19, на аксиальных срезах нативной компьютерной томографии грудной клетки», посвященную оценке клинической эффективности системы искусственного интеллекта по анализу изображений КТ грудной клетки. Традиционно большое внимание в журнале уделено статьям по фтизиатрии и пульмонологии (обзоры по персистенции *Mycobacterium tuberculosis*; по материалам ВОЗ; опыт организации санаторно-курортного лечения больных туберкулезом; анализ применения  $\beta_2$ -агонистов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и туберкулезом). Хирургический раздел в этом номере представлен клиническими наблюдениями лечения послеоперационных осложнений гастрэктомии, паравертебральной грудной мезотелиальной кисты; вторичных спинальных эпидуральных абсцессов на фоне туберкулезного спондилита. Читатели могут ознакомиться с возможностями лучевой диагностики процессов, вызывающих очаговую деструкцию мелких и плоских костей у детей, цервикальной инвазивной резорбции в стоматологии, импульсной осциллометрии для определения дисфункции мелких дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. Две статьи в этом номере журнала посвящены проблеме табакокурения — ведущего модифицируемого фактора риска различных заболеваний, в том числе риска развития тяжелого течения COVID-19. Обсуждаются нейробиологические механизмы рецидивов табакокурения.

В разделе «Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины» опубликована глава книги М.В. Михайловского и Jean Dubouisset «Сколиоз: история болезни», которая, мы надеемся, будет интересна всем читателям.

Наш номер выходит в преддверии Дня медицинского работника. В это сложное время врачи взяли на себя основную тяжесть борьбы с пандемией, совершая ежедневный подвиг, спасая жизни и сохраняя здоровье людей, вселяя надежду на выздоровление. И на многих дорожных магистралях мы видим баннеры со словами благодарности: «Спасибо, доктор!».

Желаем здоровья вам и вашим родным, мира вашему дому, счастья, благополучия!

С уважением,  
главный редактор журнала «Медицинский альянс»,  
Президент Национальной ассоциации фтизиатров,  
д-р мед. наук, профессор П.К. Яблонский

# Содержание

---

## Фтизиатрия, пульмонология

---

- 6** П.В. Гаврилов, К.С. Щеткин, Р.М. Залялов, У.А. Смольникова, А.В. Бельских, Д.С. Блинов, А.А. Азаров, Е.В. Блинова, П.К. Яблонский  
Нейросетевая модель детекции признаков поражения легких, ассоциированных с COVID-19, на аксиальных срезах нативной компьютерной томографии грудной клетки
- 14** Б.И. Вишнеvский, П.К. Яблонский  
Персистенция *Mycobacterium tuberculosis* — основа латентного туберкулеза (обзор литературы)
- 21** Э.Б. Цыбикова, Д.А. Сюнякова  
Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией: обзор материалов ВОЗ, использованных российскими авторами в своих публикациях
- 32** Н.В. Багешева, А.В. Мордык, М.В. Моисеева, С.В. Ситникова, В.В. Антропова, Е.Ю. Небесная, Л.И. Бахшиева  
Опыт применения  $\beta_2$ -агонистов длительного действия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и впервые выявленным туберкулезом, в том числе ассоциированным с ВИЧ-инфекцией: вопросы эффективности и безопасности

---

## Опыт регионов

---

- 40** З.М. Закирова  
Опыт организации лечения больных активным туберкулезом с лекарственной устойчивостью на санаторном этапе

---

## Хирургия, травматология и ортопедия

---

- 47** С.А. Тузиков, С.В. Миллер, Л.В. Левонян, Л.А. Ефтеев, Е.О. Родионов, В.А. Маркович  
Комплексный подход в лечении послеоперационных осложнений гастрэктомии (клинический случай)
- 52** В.И. Зорин, А.Ю. Мушкин, В.В. Шломин  
Паравертебральная грудная мезотелиальная киста у подростка (клиническое наблюдение)
- 57** А.А. Вишнеvский, Д.Г. Наумов, М.Е. Макогонова, В.В. Олейник  
Вторичные спинальные эпидуральные абсцессы на фоне туберкулезного спондилита (клинические наблюдения и обзор литературы)

---

## Функциональная диагностика, лучевая диагностика

---

- 64** В.А. Гилёва, И.А. Баулин  
Возможности дифференцировки различных процессов, вызывающих очаговую деструкцию мелких и плоских костей у детей
- 72** О.И. Савушкина, А.В. Черняк, Е.В. Крюков  
Возможности импульсной осциллометрии в диагностике дисфункции мелких дыхательных путей у больных бронхиальной астмой

---

## Патофизиология

---

- 79** О.А. Суховская, О.Н. Титова, В.Д. Куликов  
Нейрофизиологические механизмы рецидивов табакокурения (обзор)

---

## Стоматология

---

- 85** М.А. Чибисова, Н.М. Батюков, Т.В. Филиппова, Е.Б. Аверичева, И.Н. Батюков, Н.А. Соколович  
Лучевая диагностика цервикальной инвазивной резорбции и планирование лечения по данным конусно-лучевой компьютерной томографии

---

## Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины

---

- 93** П.К. Яблонский, О.А. Суховская, М.А. Смирнова  
Влияние табакокурения на заболеваемость и исходы COVID-19
- 98** М.В. Михайловский, J. Dubouset  
Russel A. Hibbs и Frederick H. Albee, или История о том, как хирургическое лечение болезни Pott'a создало основу современной хирургии позвоночника (из книги «Сколиоз: история болезни»)
- 105** Е.И. Зинченко, А.Д. Оборнев, А.И. Коваленко, О.В. Андреева, О.С. Маслак  
К 50-летию юбилею Вадима Григорьевича Пищика

# Content

---

## Phthiology, pulmonology, infectious diseases

---

- 6** *P. Gavrilov, K. Shchetkin, R. Zlyalov, U. Smolnikova, A. Belskikh, D. Blinov, A. Azarov, E. Blinova, P. Yablonskiy*  
Artificial intelligence model for COVID-19 detection based on native chest computed tomography
- 14** *B. Vishnevskiy, P. Yablonskiy*  
The persistence of *Mycobacterium tuberculosis* as the basis of latent tuberculosis (review)
- 21** *E. Tsybikova, D. Syunyakova*  
Tuberculosis combined with HIV infection: a review of WHO materials used by Russian authors in their publications
- 32** *N. Bagisheva, A. Mordyk, M. Moiseeva, S. Sitnikova, V. Antropova, E. Nebesnaya, L. Bakhshieva*  
Possibilities of cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease and newly diagnosed tuberculosis, including those associated with HIV infection, when prescribing long-acting  $\beta_2$ -agonists

---

## Regional experience

---

- 40** *Z. Zakirova*  
Experience in organizing the treatment of patients with active drug-resistant tuberculosis on sanatorium stage

---

## Surgery, orthopedics, traumatology

---

- 47** *S. Tuzikov, S. Miller, L. Levonyan, L. Efteev, E. Rodionov, V. Markovich*  
Complex approach in the treatment of postoperative complications of gastrectomy
- 52** *V. Zorin, A. Mushkin, V. Shlomin*  
Paravertebral thoracic mesothelial cyst in teenager (case report)
- 57** *A. Vishnevskii, D. Naumov, M. Makogonova, V. Oleynik*  
Tuberculous spinal epidural abscess (case report and literature review)

---

## Functional diagnostics, radiation diagnostics

---

- 64** *V. Gileva, I. Baulin*  
Possibilities of differentiation of various processes that cause focal destruction of small and flat bones in children
- 72** *O. Savushkina, A. Chernyak, E. Kryukov*  
Possibilities of pulse oscillometry in the diagnosis of small airway dysfunction in patients with bronchial asthma

---

## Pathophysiology

---

- 79** *O. Sukhovskaya, O. Titova, V. Kulikov*  
Neurophysiological mechanisms of tobacco relapse (review)

---

## Stomatology

---

- 85** *M. Chibisova, N. Batyukov, T. Filippova, E. Avericheva, I. Batyukov, N. Sokolovich*  
Radiation diagnostics of cervical invasive resorption and treatment planning according to cone beam computed tomography

---

## Public health and healthcare, history of medicine

---

- 93** *P. Yablonskiy, O. Sukhovskaya, M. Smirnova*  
Influence of tobacco smoking on COVID-19 incidence and outcome
- 98** *M. Mikhaylovskiy, J. Dubousset*  
Russel A. Hibbs and Frederick H. Albee, or How the surgical treatment of the Pott's diseases created the base of the modern spinal surgery (from the book «Scoliosis: the history of disease»)
- 105** *E. Zinchenko, A. Osbornev, A. Kovalenko, O. Andreeva, O. Maslak*  
For the 50<sup>th</sup> anniversary of Vadim Grigoryevich Pischik

# Нейросетевая модель детекции признаков поражения легких, ассоциированных с COVID-19, на аксиальных срезах нативной компьютерной томографии грудной клетки

П.В. Гаврилов<sup>1</sup>, К.С. Щеткин<sup>2</sup>, Р.М. Залялов<sup>2</sup>, У.А. Смольникова<sup>1</sup>,  
А.В. Бельских<sup>2</sup>, Д.С. Блинов<sup>2</sup>, А.А. Азаров<sup>1</sup>, Е.В. Блинова<sup>3</sup>, П.К. Яблонский<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ООО «КэреМенторЭйАй», Москва

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

## Artificial intelligence model for COVID-19 detection based on native chest computed tomography

P. Gavrilov<sup>1</sup>, K. Shchetkin<sup>2</sup>, R. Zlyalov<sup>2</sup>, U. Smolnikova<sup>1</sup>,  
A. Belskikh<sup>2</sup>, D. Blinov<sup>2</sup>, A. Azarov<sup>1</sup>, E. Blinova<sup>3</sup>, P. Yablonskiy<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> CareMentor AI, Moscow

<sup>3</sup> Sechenov University, Moscow

© Коллектив авторов, 2020 г.

### Резюме

**Цель:** разработать и оценить клиническую эффективность системы искусственного интеллекта по анализу изображений КТ грудной клетки, распознающей ведущие признаки патологических изменений легких при коронавирусной инфекции, и определяющей объем поражения органа. **Материалы и методы исследования.** Для обучения и валидации модели пользовались открытыми источниками изображений, включающими анонимизированные полные исследования или отдельные аксиальные срезы КТ органов грудной клетки пациентов, у которых методом ПЦР-идентификации РНК вируса SARS-CoV-2 было подтверждено поражение легких коронавирусной этиологии. Алгоритм модели: аксиальные срезы КТ органов грудной клетки на вход, сегментация изображений на 4 класса, визуализация и подсчет площади в виде доли (в %), за-

нятой каждой находкой, от общей площади легочных полей на всех срезах, доступных для анализа. В настоящей работе использовалась сверточная искусственная нейронная сеть для сегментации вида энкодер-декодер с декодером Feature Pyramid Network (FPN) и энкодером на основе классификационной нейронной сети EfficientNet-B5. Для повышения разнообразия обучающей выборки данных, а также защиты нейросетевой модели от переобучения в процессе обучения применяются трансформации входных изображений. **Результаты.** Нейросетевая модель с высокой точностью (IoU 0,82–0,97) выявляет диагностические признаки, определяющие степень тяжести поражения легких при новой коронавирусной инфекции, на аксиальных срезах нативной компьютерной томографии грудной клетки. Диагностическая точность модели по определению признаков интерстициальной

и альвеолярной инфильтрации превышает точность начинающего рентгенолога и сопоставима с таковой врача-диагноста в предсказании контуров легочных полей и наличия плеврального выпота. **Выводы.** Модель может быть использована в качестве эффективного интеллектуального ассистента рентгенолога при работе с КТ-исследованиями пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию.

**Ключевые слова:** компьютерная томография, коронавирусная инфекция, поражение легких, нейронная сеть, обучение, инфильтрация

### Summary

The **aim** is to develop and evaluate the clinical effectiveness of the artificial intelligence system for analyzing chest CT images, recognizing the leading signs of lung damage caused by coronavirus infection, and determining the damage volume. **Materials and methods.** We used open source images for the model training and validation, including anonymized complete studies or separate axial sections of chest CT of patients with PCR confirmed coronavirus etiology of lung disease. Algorithm of the model included sequence as follows: axial sections of CT of the chest organs at the entrance, image segmentation into 4 classes, visualization and calculation of the

area as a part (in%) occupied by each finding from the total area of the pulmonary fields in all sections available for analysis. In this work, we used a convolutional artificial neural network for segmentation of the form of an encoder-decoder, with a Feature Pyramid Network (FPN) decoder and an encoder based on the EfficientNet-B5 classification neural network. To increase the diversity of the training data set, as well as to protect the neural network model from retraining, input image transformations are used in the learning process. **Results.** The neural network model with high accuracy (IoU 0.82-0.97) reveals diagnostic signs that determine the severity of lung damage with a new coronavirus infection, on axial sections of native computed tomography of the chest. The diagnostic accuracy of the model for determining the signs of interstitial and alveolar infiltration exceeds the accuracy of a novice radiologist and is comparable to a diagnostician in predicting the shape of pulmonary fields and the presence of pleural effusion. **Findings.** The model can be used as an effective intelligent radiologist assistant when working with CT studies of patients with suspected coronavirus infection.

**Keywords:** computed tomography, coronavirus infection, lung damage, neural network, training, consolidation

### Введение

Стремительное распространение нового коронавируса SARS-CoV-2, начавшись в декабре 2019 года в Китае, в течение трех месяцев приобрело характер пандемии и охватило население планеты [1, 2]. Растущее число инфицированных и высокая летальность обуславливают беспрецедентный масштаб политических, медико-санитарных и социально-экономических мер, предпринимаемых во всем мире для противостояния болезни. Тяжесть клинического течения и исход заболевания обусловлены преимущественным поражением дыхательной системы, и в частности двусторонним поражением легких по типу вирусной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома [3]. Своевременная диагностика заболевания, определение тяжести и объема поражения легких играют важнейшую роль при организации медицинской помощи, осуществлении медицинской сортировки и использования ресурсов здравоохранения. Классическая рентгенография органов грудной клетки не обладает адекватными диагностическими возможностями для выявления природы заболевания. В то же время накопленный уникальный международный опыт свидетельствует, что в условиях относительно невысокой чувствительности применяемых методов специ-

фического ПЦР-детектирования РНК коронавируса SARS-CoV-2 ведущая диагностическая роль отводится компьютерной томографии (КТ) грудной клетки [4, 5]. Применение метода позволяет обнаружить не только специфичные для коронавирусного поражения изменения дыхательной системы, но и определить объем поражения легких [6, 7]. Все это делает усилия, направленные на повышение функциональных возможностей метода, ускорение обработки его результатов и повышение точности их интерпретации, чрезвычайно актуальными.

### Цель исследования

Разработать и оценить клиническую эффективность системы искусственного интеллекта по анализу изображений КТ грудной клетки, распознающей ведущие признаки патологических изменений легких при коронавирусной инфекции и определяющей объем поражения органа.

### Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования.** На первом этапе исследования была осуществлена разработка диагностической интеллектуальной системы. На втором этапе провели оценку точности работы системы компьютерного

зрения по детекции основных диагностических находок, определяющих степень поражения легких при новой коронавирусной инфекции: полисегментарной интерстициальной инфильтрации легких по типу «матовых стекол» и альвеолярной инфильтрации легких (консолидации) с признаком воздушной бронхограммы. Для этого сопоставляли точность нейросетевой генерации сегментационных масок при сравнении с разметкой, полученной высококвалифицированными специалистами-рентгенологами. На третьем этапе провели сравнение точности определения диагностических находок начинающим специалистом-рентгенологом (с опытом работы до 5 лет) с разработанной нами диагностической системой на аналогичных срезах легких пациентов с разной степенью тяжести поражения легких.

**Источники изображений.** Для обучения и валидации модели пользовались открытыми источниками изображений, включающими анонимизированные полные исследования или отдельные аксиальные срезы КТ органов грудной клетки пациентов, у которых методом ПЦР-идентификации РНК вируса SARS-CoV-2 было подтверждено поражение легких коронавирусной этиологии. В частности, использовали опубликованный архив государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», данные ресурса <http://medicalsegmentation.com/covid19/>. 70% всех изображений были использованы в процессе обучения, 30% данных применялись для валидации модели.

Для проведения настоящего исследования были сформированы два тестовых набора, включавших по 20 диагностических КТ-исследований грудной клетки в формате DICOM из архива ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России: первый набор включал исследования пациентов без патологических изменений легких; второй набор исследований содержал томограммы пациентов с поражением легких, вызванным вирусом SARS-CoV-2, с серологическим подтверждением природы заболевания.

**Разметка изображений.** Для проведения сравнительного анализа тестовые наборы исследований были размечены независимо двумя рентгенологами ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России в специально разработанной для целей настоящего исследования электронной среде разметчика ООО «КэреМенторЭйАй» с защищенными персональными страницами, генерируемыми для каждого специалиста. Интерфейс был снабжен специальными средствами переключения режимов просмотра каждого изображения, настройками яркости, контрастности, масштабирования. Проводилась сегментационная разметка путем контурирования измененной области (находки) на срезе с последующим отнесением находки к одному из четырех классов: интерстициальная инфильтрация (по типу «матовых стекол»), альвеолярная инфильтрация (консолидация), ретикулярные изменения (симптом «булыжной мостовой») и плевральный выпот. Кроме того, отдельным полигоном проводилось выделение границ правого и левого легких.

**Описание общего алгоритма.** КТ органов грудной клетки, аксиальные срезы на вход, сегментация изображений на 4 класса, визуализация и подсчет площади в виде доли (в %), занятой каждой находкой, от общей площади легочных полей на всех срезах, доступных для анализа.

**Архитектура модели.** В настоящей работе использовалась сверточная искусственная нейронная сеть для сегментации вида энкодер-декодер с декодером Feature Pyramid Network (FPN) [8] и энкодером на основе классификационной нейронной сети EfficientNet-B5 [link]. Схема модели представлена на рис. 1.

Особенностью архитектуры FPN является использование промежуточных состояний нейронной сети для получения финального предсказания. Использование заключается в агрегации активаций с различных слоев энкодера через поэлементное суммирование.

Входное изображение поступает в сверточную нейронную сеть и последовательно преобразуется с помощью набора сверточных фильтров с обучаемыми параметрами. В процессе преобразований происходит

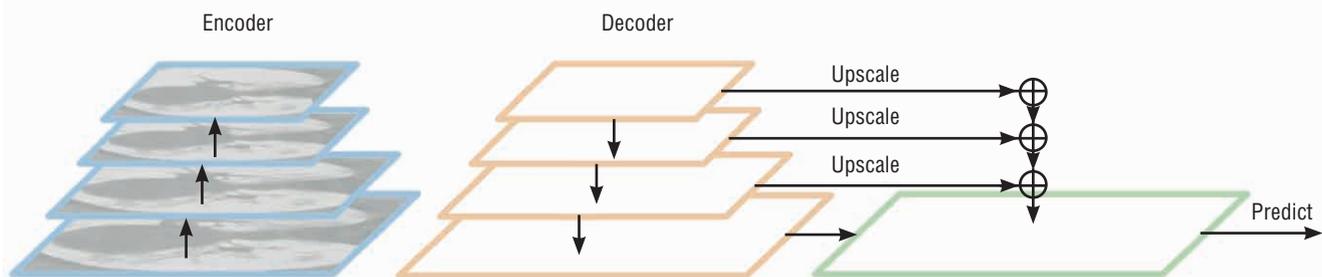


Рис. 1. Схема модели для сегментации вида энкодер-декодер с декодером Feature Pyramid Network (пояснения в тексте)

отображение исходного изображения в скрытое признаковое пространство, которое обучается выделять на пространстве признаков различные объекты и атрибуты, относящиеся к искомым патологическим изменениям. С глубиной нейросети уменьшается пространственное разрешение признакового пространства, но увеличивается его размерность в глубину. В связи с этим на первых слоях нейронной сети обычно находятся параметры, чувствительные к форме и граням объектов, а на более поздних слоях — к более глобальным признакам, таким как класс и размер объектов.

Сжатие признакового пространства с извлечением полезной информации происходит в части сети, называемой энкодером, а обратное разжатие — в части, называемой декодером. Задача декодера в архитектуре — подготовить тензор признаков для попиксельной классификации в последнем сегментационном слое, где и происходит предсказание сегментационной карты, в которой каждому пикселю исходного изображения назначается один из классов искомым патологий.

**Предобработка данных.** На вход модель получает двухмерные аксиальные срезы КТ-снимков, переведенные в единицы шкалы Хаунсфилда. Для предварительной фильтрации берутся значения только в диапазоне  $[-1000, 400]$ , чтобы отсечь твердые ткани. Так как нейронные сети показывают лучшие результаты обучения, если входные данные нормализованы, далее применяется  $\min\max$  нормализация изображения по нижней границе  $-1000$  и верхней  $400$ .

Для повышения разнообразия обучающей выборки данных, а также защиты нейросетевой модели от переобучения в процессе обучения применяются трансформации входных изображений (аугментации), такие как: вырезание случайной области определенного размера из входного изображения (random crop) таким образом, чтобы в вырезанной области оставался хотя бы один сегментируемый объект, размер случайно выбирается из значений  $[256, 320, 480]$ , масштабирование размера до размера  $512 \times 512$  пикселей, случайный разворот вокруг вертикальной оси (horizontal flip), случайный поворот на  $90$  градусов по часовой стрелке и против нее, изменения яркости и контраста, добавление шума на изображение, размытие изображения. Данные трансформации применяются в случайном сочетании с ограниченно-случайными параметрами (для каждой трансформации задается вероятность применения на данном шаге обучения). Это позволяет внести псевдоразнообразие в данные и служит целям регуляризации модели и защиты ее от переобучения.

**Процесс обучения.** Модель обучалась на 4xTesla V100 видеокартах с 32 Gb видеопамяти. Размер батча составлял 16 изображений (по 4 изображения на видеокарту). Для оптимизации использовался оптимизатор

Adam с начальным шагом обучения равным  $0,0005$ , шаг обучения менялся в процессе обучения по Cosine Annealing. В качестве функции ошибки использовалась взвешенная комбинация Focal Loss и Soft Dice.

Функция Focal Loss представляет собой модификацию классической бинарной кросс-энтропии и описывается формулой (1):

$$FL = -(y \cdot (1-p)^y \cdot \log(p) + (1-y) \cdot p^y \cdot \log(1-p)), \quad (1)$$

где  $p$  — прогнозируемая вероятность класса;  $y$  — значение класса (1 или 0);  $y$  — степенной параметр (во всех экспериментах был равен 3). Функция Soft Dice является дифференцируемой версией коэффициента Дайса и описывается формулой (2):

$$DL = 1 - \frac{2 \sum y \cdot p}{\sum y^2 + \sum p^2}, \quad (2)$$

где  $p$  — прогнозируемая вероятность класса;  $y$  — значение класса (1 или 0).

**Оценка качества.** Оценка качества модели проводится на отложенной выборке данных, не участвовавшей в обучении модели. Для этого использовались по 30 аксиальных срезов каждого КТ-исследования пациентов с диагнозом COVID-19, бактериальной пневмонии и здоровых пациентов. Для каждого класса исследуемых патологий рассчитывали коэффициент Жаккара, который измеряет насколько предсказанные сегментационные маски соответствуют истинной разметке по формуле (3):

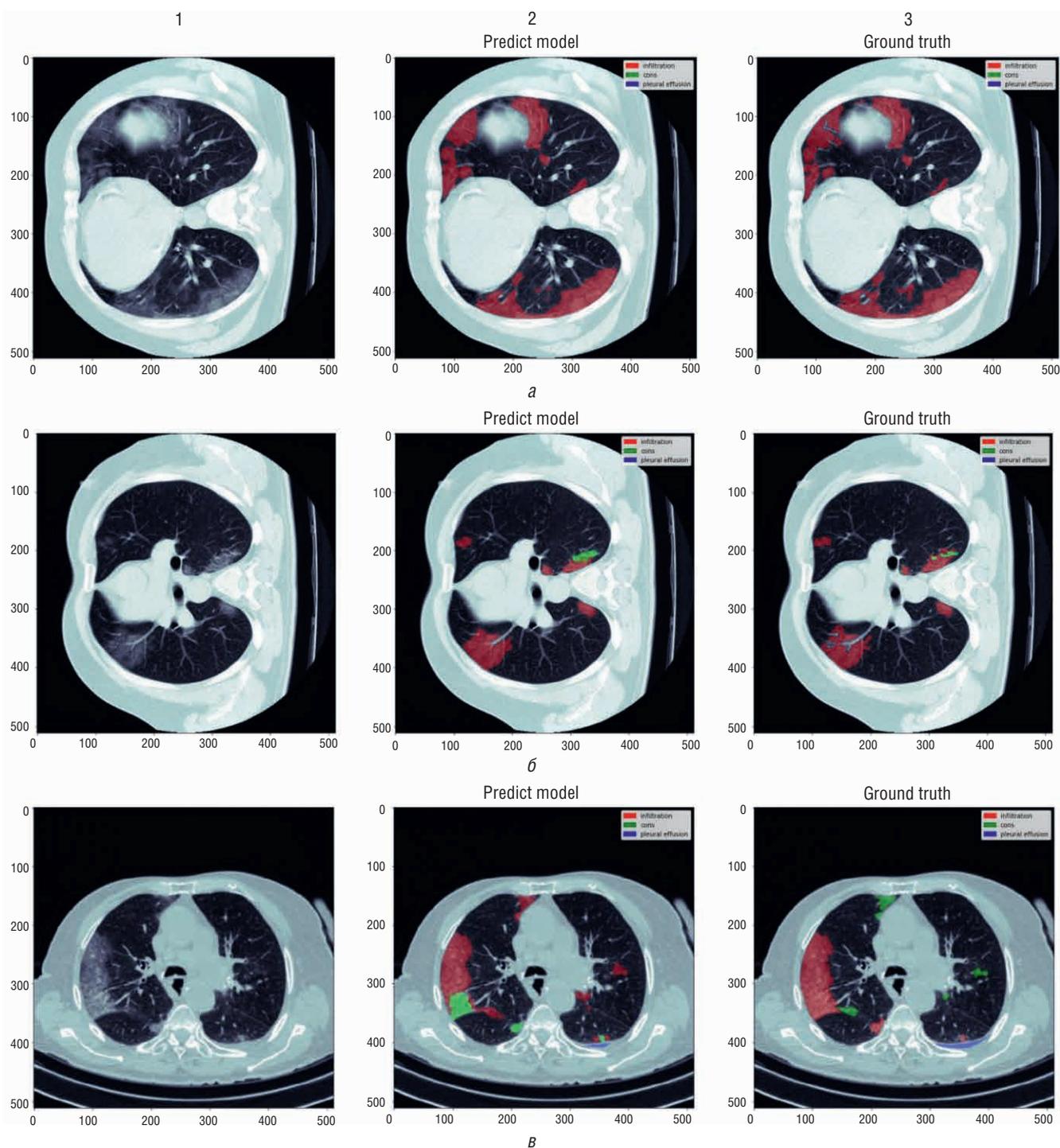
$$J = 1 - \frac{|Y \cap P|}{|Y| + |P| - |Y \cap P|}, \quad (3)$$

где  $Y$  — сегментационная маска из истинной разметки;  $P$  — предсказанная моделью сегментационная маска, а  $|Y \cap P|$  — пересечение истинной и предсказанных масок [9].

**Статистический анализ результатов.** Результаты представляются в виде среднего значения показателя Intersection over Union, рассчитанного для каждого наблюдения, и среднеквадратического отклонения. Нормальность распределения признака в каждой исследуемой совокупности проверялась при помощи одномерного дисперсионного анализа. Результаты межгруппового сравнения считали достоверными при значениях  $p < 0,05$  [10].

## Результаты и их обсуждение

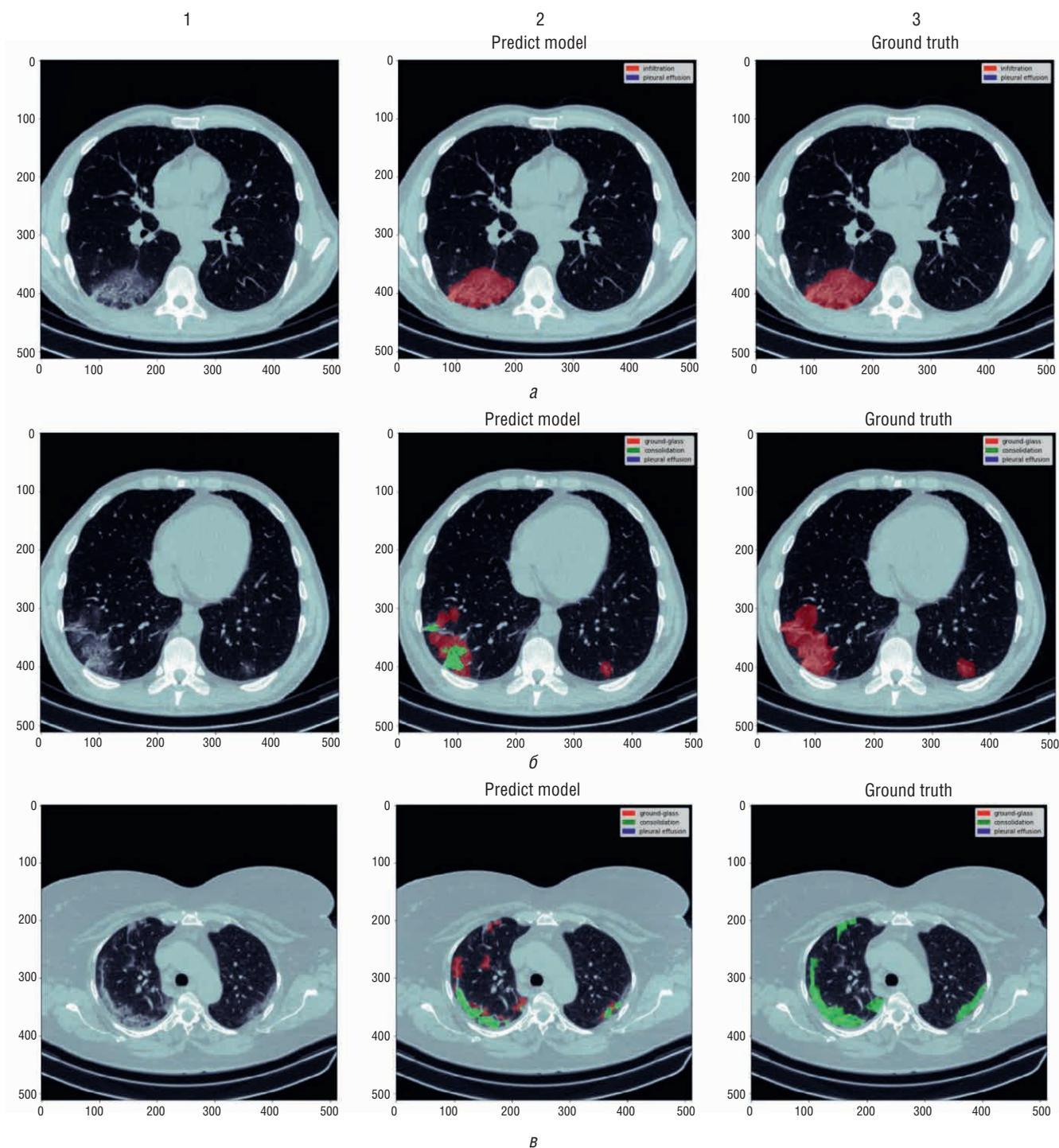
На рис. 2 представлены результаты работы разработанной модели по определению признаков поражения легких при новой коронавирусной инфекции. В частности, первое изображение соответствует исходному срезу КТ-исследования, второе — содержит результаты сегментации сети в виде разноцветных



**Рис. 2.** Изображения срезов КТ-исследований органов грудной клетки пациентов с новой коронавирусной инфекцией с масками предсказаний нейросетевой модели и эталонной разметкой: 1 — исходные изображения; 2 — предсказания нейросетевой модели; 3 — разметка, принимаемая за ground truth: *а* — на изображении наблюдаются лишь признаки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» (красная маска); *б* — на фоне интерстициальной инфильтрации определяются очаги консолидации (зеленая маска); *в* — на изображении выявляются признаки плеврального выпота (голубая маска)

масок, тогда как третье изображение представляет собой «усредненную» разметку двух независимых высококвалифицированных специалистов-рентгенологов. Хорошо видно, что при определении признака «матовое стекло» точность работы нейросетевой модели

максимально приближалась к «эталонной» разметке специалистов и по показателю IoU составляла в среднем 0,91 в зависимости от степени тяжести поражения легких (таблица). По признаку альвеолярной инфильтрации (консолидации) точность предсказания



**Рис. 3.** Изображения срезов КТ-исследований органов грудной клетки пациентов с новой коронавирусной инфекцией с масками предсказаний нейросетевой модели и разметкой начинающего врача-рентгенолога: 1 — исходные изображения; 2 — предсказания нейросетевой модели; 3 — разметка, принимаемая за ground truth: *а* — на изображении наблюдаются лишь признаки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» (красная маска); *б, в* — на фоне интерстициальной инфильтрации определяются очаги консолидации (зеленая маска)

модели варьировала в диапазоне от 0,84 до 0,90 (см. таблицу). Не менее точно предсказывала нейросетевая модель и наличие плеврального выпота (рис. 2).

На следующем этапе сопоставили точность работы сети с диагностической точностью начинающего

рентгенолога, сегментирующего находки, присущие поражению легких вирусной этиологии, в программной среде разметчика, разработанного ООО «КэреМентор ЭйАй» специально для настоящего исследования (рис. 3). В эксперименте, когда врачу и искусственной

Таблица

**Значение показателя Intersection over Union (IoU), рассчитанное для пар нейросетевая модель — «эталонная» разметка и нейросетевая модель — начинающий врач по исследуемым диагностическим признакам**

№ п/п	Диагностический признак	Нейросеть—эталон	Нейросеть—врач
1	Симптом «матовое стекло»	0,91± 0,04	0,69± 0,05*
2	Консолидация	0,87± 0,03	0,62± 0,06*
3	Плевральный выпот	0,89± 0,06	0,80± 0,02
4	Границы легочных полей	0,96± 0,03	0,97± 0,03

\* Различия при межгрупповом сравнении статистически достоверны при  $p < 0,05$  (одномерный дисперсионный анализ, парный критерий t Стьюдента).

нейронной сети предлагалось выделить области на КТ-срезах, соответствующих признаку «Инфильтрация» без уточнения ее характера (см. рис. 3, а), вероятность перекрестного совпадения мнений составляла 0,923.

В случае, когда на срезах требовалось определить границы областей, соответствующих симптому «матового стекла» и консолидации (рис. 3, б, в), нейросетевая модель показывала более точные результаты (таблица). Определение границ легочных полей во всех случаях было сопоставимым по показателю точности.

Таким образом, разработанная нейросетевая модель с высокой точностью сегментирует имеющие

важное практическое значение для определения поражения легких при коронавирусной инфекции рентгенологические феномены, не уступая квалифицированному специалисту. Большое значение при установлении степени тяжести легочных нарушений имеет вычисление объема поражения легочной паренхимы, требующее от диагноста иногда ювелирной работы, занимающей значительное время. В представленном исполнении модель позволяет вычислять долю (в %) диагностических находок от общей площади легочных полей на всех анализируемых срезах и, следовательно, сокращать время обработки каждого исследования.

## Выводы

1. Разработанная нейросетевая модель с высокой точностью выявляет диагностические признаки, определяющие степень тяжести поражения легких при новой коронавирусной инфекции, на аксиальных срезах нативной компьютерной томографии грудной клетки.

2. Диагностическая точность модели по определению признаков интерстициальной и альвеолярной инфильтрации превышает точность начинающего рентгенолога и сопоставима с таковой врача-диагноста в предсказании контуров легочных полей и наличия плеврального выпота.

3. Модель может быть использована в качестве эффективного интеллектуального ассистента рентгенолога при работе с КТ-исследованиями пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию.

## Список литературы

- Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W., Duan G. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12: 372. doi.org/10.3390/v12040372.
- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579 (7798): 270–273. doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x.
- Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020; 295: 200432. doi.org/10.1148/radiol.202000432.
- Lei J., Li J., Li X., Qi X. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology* 2020; 295: 18. doi.org/10.1148/radiol.202000236.
- Fan L., Liu S. CT and COVID-19: Chinese experience and recommendations concerning detection, staging and follow-up. *Eur. Radiol.* 2020; 2020. doi.org/10.1007/s00330-020-06898-3.
- Kucirka L.M., Lauer S.A., Laeyendecker O. et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann. Intern. Med.* 2020. doi.org/10.7326/M20-1495.
- Lin T., Dollár P., Girshick R., He K., Hariharan B., Belongie S. Feature Pyramid Networks for Object Detection 2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Honolulu, HI, 2017, P. 936–944. doi: 10.1109/CVPR.2017.106.
- Tan M., Pang R., Le Q.V. EfficientDet: Scalable and Efficient Object Detection. 2020 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition 2020: 1–10.
- Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*, 7<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Education, USA: 320.

Поступила в редакцию 05.05.2020 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 orcid.org/0000-0003-3251-4084;

Щеткин Константин Сергеевич — дата-сайентист, ООО «КэреМеторЭйАй», Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10; orcid.org/0000-0001-6929-1561;

Заялов Рустем Миневагизович — дата-сайентист, ООО «КэреМеторЭйАй», Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10; orcid.org/0000-0003-0130-1713;

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

Бельских Александр Владимирович — руководитель отдела разработки, ООО «КэреМеторЭйАй», Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10; e-mail: a.belskikh@cmi.team; orcid.org/0000-0002-6991-4500;

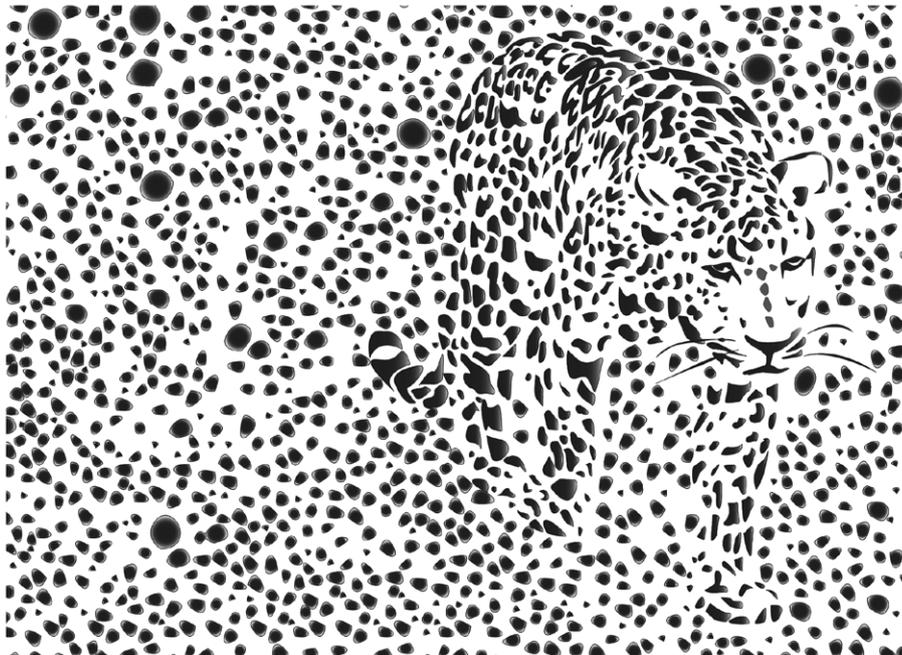
Блинов Дмитрий Сергеевич — доктор медицинских наук, руководитель отдела научных исследований, ООО «КэреМеторЭйАй», Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10; e-mail: d.blinov@cmi.team; orcid.org/0000-0002-8385-4356;

Азаров Артем Андреевич — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: azardoc0@gmail.com; ORCID 0000-0002-7988-8510;

Блинова Екатерина Валериевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8-2; e-mail: bev-sechenov@mail.ru; orcid.org/0000-0003-0050-0251;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: glhirurg2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

## Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

**T-SPOT® TB**

 Oxford  
Immunotec  
Harnessing the power of T cell measurement

     
CE UKCA UKCA UKCA  
CDA-TB-UK-VI-000109

 ФармЛайн  
ДИСТРИБЬЮЩИЙ ЗДОРОВЬЕ

# Персистенция *Mycobacterium tuberculosis* — основа латентного туберкулеза (обзор литературы)

Б.И. Вишнеvский, П.К. Яблонский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## The persistence of *Mycobacterium tuberculosis* as the basis of latent tuberculosis (review)

B. Vishnevskiy, P. Yablonskiy

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Б.И. Вишнеvский, П.К. Яблонский, 2020 г.

### Резюме

В обзоре приведена краткая характеристика латентного туберкулеза и рассмотрено его значение в возникновении новых случаев заболевания вследствие реактивации находящихся в организме *M. tuberculosis* (МБТ) в состоянии персистенции. Описаны механизмы развития персистенции как стратегии выживания МБТ в неблагоприятных условиях. Из механизмов развития персистенции следует выделить дормантность, то есть состояние покоя, «спячки» с отсутствием репликации. Лекарственная толерантность — фенотипическая устойчивость, которая отличается от генетически обусловленной лекарственной резистентности тем, что персистирующие микобактерии с резко сниженным метаболизмом просто не реагируют на антибактериальные препараты. L-трансформация с полной или частичной потерей клеточной стенки, а следовательно и наиболее мощного раздражителя иммунной системы пептидогликана, что делает L-формы как бы «невидимыми» для факторов иммунной защиты, а также другие методы уклонения от систем иммунитета. QUORUM SENSING — чувство кворума, которое позволяет МБТ вести себя как многоклеточный организм и образовывать защитную биопленку. Генетические и другие факторы адаптации, составной частью которой является персистенция МБТ, могут служить мишенью для лечения латентного туберкулеза.

**Ключевые слова:** латентный туберкулез, персистенция МБТ, дормантность, лекарственная толерант-

ность, L-трансформация, QUORUM SENSING, лечение латентного туберкулеза

### Summary

The review provides a brief description of latent tuberculosis and its significance in the occurrence of new cases due to reactivation of *M. tuberculosis* in the body in a state of persistence. Mechanisms of development of persistence as a strategy of survival of MBT in adverse conditions are stated. Of mechanisms of development and persistence should be allocated a dormant "hibernation" with a lack of replication. Drug tolerance, phenotypic resistance, which differs from genetically determined drug resistance in that persistent mycobacteria with sharply reduced metabolism simply do not respond to antibacterial drugs. L-transformation with complete or partial loss of the cell wall, and therefore the most powerful stimulus of the immune system peptidoglycan, which makes the L-form as if "invisible" to the factors of immune protection, as well as other methods of evasion from immune systems. QUORUM SENSING, a sense of quorum that allows the MBT to behave like a multicellular organism and form a protective biofilm. Genetic and other adaptation factors, of which Mtb persistence is an integral part, may be targeted for the treatment of latent tuberculosis.

**Keywords:** latent tuberculosis, persistence of *M. tuberculosis*, dormancy, drug tolerance, L-transformation, QUORUM SENSING, treatment of latent tuberculosis

## Введение

По мере повсеместного снижения заболеваемости туберкулезом возрастает роль не проявляющейся клинически латентной формы туберкулезной инфекции, при которой наблюдается персистенция — длительное пребывание возбудителя в организме хозяина.

В целом, по определению D. Brites и соавт., персистенция — результат взаимной адаптации и ко-эволюции *M. tuberculosis* и *Homo sapiens* [1]. Эволюционная стратегия паразитизма *M. tuberculosis* — это сочетание медленно текущей инфекции (сохранение жизни каждой отдельной бактериальной популяции) и неизбежная реактивация некоторой небольшой доли латентных популяций, обеспечивающая горизонтальную передачу возбудителя [2]. По современным оценкам у 3–10% инфицированных лиц рано или поздно развивается активный туберкулезный процесс и, следовательно, 90% инфицированных — это обширный резервуар латентного туберкулеза [3]. По эпидемиологическим данным их число составляет 1,6–1,9 млрд человек во всем мире [4], а в некоторых регионах распространенность латентного туберкулеза достигает 50% от общей численности населения [5, 6].

*Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) является древним патогеном, который в процессе эволюции разработал сложные механизмы, позволяющие избежать иммунного надзора и приобрести способность к персистенции в организме хозяина.

Как известно, персистенция, одним из основных свойств которой является покоее, «дремлющее» состояние (дормантность), — это переживание инфекционного микроорганизма в неблагоприятных условиях, к которым относится внутренняя среда организма-хозяина с иммунными системами защиты, а также антибактериальные препараты в период лечения.

Основная опасность персистенции МБТ заключается в возможности их реактивации, а следовательно в рецидиве туберкулеза. Проведенные исследования геноидентификации МБТ показали, что причиной рецидива туберкулеза в 47–100% случаев (в среднем в 81%) является эндогенная реактивация [7–9].

Еще один способ выживания *M. tuberculosis* внутри макроорганизма — это синтез веществ, влияющих на пролиферацию и дифференциацию иммунокомпетентных клеток хозяина. МБТ занимают свою нишу, уклоняясь от иммунного распознавания путем маскировки, перехода в состояние покоя за счет воздействия на иммунные рецепторы, нарушения реакций врожденной клеточной защиты, установления покоя путем манипулирования реакциями иммунных рецепторов, усиления образования гранулемы и развития устойчивости к антибиотикам [10]. Изучению тонких механизмов взаимодействия микобактерий и иммун-

ной системы как на организменном, так и на клеточном уровне посвящено большое количество работ, и эта проблема требует отдельного рассмотрения.

## Механизмы развития персистенции *M. tuberculosis*

Исследование персистенции МБТ, объясняемой переходом микобактерий в дормантное состояние, представляет определенные трудности. Однако в настоящее время известен ряд способов моделирования дормантности МБТ в лабораторных условиях, подробно изложенных в обзорах [11–13] и др.

**Дормантность**, переход в покоее, нереплицируемое состояние, — один из основных механизмов персистенции МБТ. Важную роль в переходе *M. tuberculosis* в покоее состояние в иммунокомпетентном макроорганизме играет регулон DosR (Dormancy survival regulon), который главным образом обеспечивает функции, связанные с состоянием покоя возбудителя туберкулеза. Входящий в состав регулона ген *hspX* кодирует белок, который снижает скорость размножения МБТ *in vivo* [14].

Следует отметить, что у *M. tuberculosis* существует система сенсорных киназ, в частности DosS и DosT, которые распознают гипоксию, активные радикалы азота и кислорода, а также СО, индуцируемые клеткой иммунокомпетентного хозяина, и активируют регулон DosR, переводящий МБТ в состояние покоя (dormancy) [15].

Для выживания, а следовательно и персистенции МБТ в клетках макроорганизма существенное значение имеют ионы железа. У микобактерий обнаружены железосвязывающие белки — сидерофоры, в том числе внутриклеточные микобактины (пептиды клеточной стенки, которые обеспечивают накопление и транспорт железа внутрь бактерий) и внеклеточные экзохелины (пептиды, извлекающие ионы железа из микроокружения и передающие их микобактинам), которые конкурируют за железо с железосодержащими белками макрофагов. В опытах *in vitro* показано, что повышение концентрации сидерофоров усиливает вне- и внутриклеточный рост лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv [16].

Исследования протеома дормантных микобактерий показали, что у них понижена экспрессия более 1500 белков, при этом дормантные МБТ синтезируют белки (в том числе и ферменты), которые обычно не экспрессируются во время активной репликации [17–19]. В работе E. Salina и соавт. произведено моделирование дормантности МБТ путем выращивания в питательной среде без ионов калия и сравнительное исследование транскриптома (набора всех РНК, присутствующих в бактериальной клетке) покоеющихся и активных микобактерий путем секвенирования

РНК [20]. В результате выяснилось, что при культивировании в среде без ионов калия значительно понижается экспрессия генов, чьи белки участвуют в дыхании, а также генов субъединиц АТФ-синтетазы. Среди генов, чья активность повышалась у покоящихся МБТ, следует отметить гены *PE-PGRS*, которые характерны именно для патогенных микобактерий.

Существенное значение для адаптации бактериального стресса и проявления вирулентности имеет неорганический полифосфат (PolyP). Внутриклеточные уровни полифосфата (PolyP) модулируются активностями полифосфаткиназы-1 (PPK1), полифосфаткиназы-2 (PPK2) и экзополифосфатаз (PPX). Геном *M. tuberculosis* кодирует два функциональных PPX, и одновременная делеция *ppx1* и *ppx2* приводит к дефекту в формировании биопленки. Эти PPXs кумулятивно содействуют способности *M. tuberculosis* выживать в условиях ограничения питательных веществ, роста в средах с низким содержанием кислорода, а также в макрофагах [21].

В работе S. Raghunandan и соавт. исследована роль липидов в формировании дормантности МБТ [22]. Установлено усиленное разрушение липидов, ассоциированных с клеточной стенкой и цитоплазмой, в период покоя и их постепенное восстановление во время реактивации. Это исследование раскрывает некоторые процессы липидного метаболизма, которые *M. tuberculosis* претерпевает для поддержания своей клеточной энергетике во время покоя и реактивации. Проведенное исследование интересно и тем, что в нем показана способность МБТ (как и некоторых других патогенов) использовать для своего метаболизма липиды фагосомы макроорганизма-хозяина, ослабляя тем самым защитные иммунные механизмы.

В интересной работе J. Dietrich и соавт. проведено моделирование нереплицируемой культуры МБТ путем длительного выращивания на голодной питательной среде и показан один из возможных механизмов реактивации латентного туберкулеза [23]. Заражение мышей исходной культурой МБТ либо лишенной питательных веществ, приводило к одинаковым уровням микробной обсемененности легких в первой фазе инфекции. Однако между 3-й и 6-й неделями постинфекции наблюдалось очень выраженное повышение бактериального уровня и сопутствующей патологии легких у мышей, инфицированных *M. tuberculosis*, страдающих от недостатка питательных веществ. Это было связано со сдвигом от CD4 Т-клеток, которые коэкспрессировали гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) или IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и интерлейкин-2, к Т-клеткам, которые экспрессировали только IFN- $\gamma$ . Таким образом, было показано, что полученная в эксперименте нереплицирующаяся культура МБТ способствовала развитию бактериальной формы,

генетически идентичной экспоненциально растущему штамму МБТ, но характеризуется другим воздействием на иммунную систему, которое может привести к ослаблению иммунитета и прогрессированию туберкулезного процесса.

Следующим свойством персистирующих МБТ является **лекарственная толерантность**. В отличие от генетически обусловленной лекарственной резистентности, фенотипическая резистентность к антибактериальным препаратам (толерантность) зависит от адаптации бактерий к стрессовым условиям окружающей среды путем принятия состояния временного покоя, которое может длиться десятилетиями и характеризуется безразличием к противотуберкулезным препаратам (ПТП) вследствие отсутствия у дормантных МБТ мишеней для ПТП [24].

Значительную роль в лекарственной толерантности персистирующих МБТ играет трегалоза. В работе [25] установлено, что толерантность персистирующих МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) связана с изменением метаболизма трегалозы. На модели биопленки МБТ показано, что трегалоза способствует усвоению необходимых углеводов за счет внутренних ресурсов, а не гликолипидов поверхности клетки, что приводит к большей прочности микробной стенки и нечувствительности к ПТП.

**L-трансформация и роль пептидогликана.** Говоря о персистенции как стратегии выживания микробов, необходимо отметить роль пептидогликана и L-трансформации бактерий.

Пептидогликан (биополимер клеточной стенки бактерий, составляющий ее каркас) — это мощный раздражитель иммунной системы организма и иммунологическая мишень. Таким образом, «сбрасывание» клеточной оболочки L-формами бактерий, своеобразный «бактериальный стриптиз» — это метод ускользания от факторов иммунологической защиты [26].

Все вышеизложенное имеет непосредственное отношение и к возбудителю туберкулеза, поскольку и здесь пептидогликан является главным глюкоконъюгатом в клетке, обеспечивая ее прочность, и играет стержневую роль в поддержании клеточной морфологии. Таким образом, открытый И.Р. Дорожковой и З.С. Земсковой феномен L-трансформации *M. tuberculosis* с полной или частичной потерей клеточной оболочки и резко сниженным метаболизмом [27] может выступать как механизм адаптации МБТ вследствие лишения пептидогликана как основной иммунологической мишени [28].

**Значение QUORUM SENSING.** К таким механизмам адаптации микроорганизмов к повреждающим факторам внешней среды, одним из результатов которой является персистенция, можно отнести и QUORUM SENSING (чувство кворума).

QUORUM SENSING — это одно из проявлений надорганизменного уровня организации бактерий, благодаря которому микробные сообщества могут вести себя как многоклеточный организм (О.В. Бухарин и др.) [26]. Многие бактерии используют систему межклеточной коммуникации, называемую кворумом, для координации изменений поведения, зависящих от окружающих условий, причем у многих видов восприятие кворума модулирует функции вирулентности. Исследования роли QUORUM SENSING в кооперативных и конкурентных микробных взаимодействиях показали, как QUORUM SENSING координирует взаимодействия как внутри вида, так и между видами, что позволяет говорить об ощущении кворума как «социального» поведения микроорганизмов [26], но это тема для отдельного рассмотрения.

Чрезвычайно существенным является то обстоятельство, что проявлением «чувства кворума», в частности, является образование защитных бактериальных пленок, а что касается возбудителя туберкулеза, то это капсула у микроколоний МБТ, микобактериальные пленки внутри каверн [29].

Формирование биопленок регулируется системой c-di-GMP, связанной с QUORUM SENSING, которая имеется и у микобактерий [30].

## Лечение латентного туберкулеза

В обзоре по лекарственным мишеням в dormantных МБТ подчеркивается, что латентная туберкулезная инфекция является основным препятствием и большой проблемой в ликвидации туберкулеза с помощью текущей химиотерапии [31].

Реактивация персистирующих МБТ, которая регулируется группой белков Rpf и их генов [32], и состояния, ослабляющие иммунную систему макроорганизма-хозяина (к ним относятся ВИЧ-инфицирование, диабет, другие сопутствующие заболевания, лечение кортикостероидами, алкоголизм, наркомания, различные социологические стрессы), вызывает рецидив заболевания. Идентификация генов-мишеней и характеристика функции их соответствующих антигенов, вовлеченных в первичную инфекцию, состояние покоя и реактивацию, вероятно, дадут жизненно важные ключи для разработки новых лекарств и/или вакцин для борьбы с латентным туберкулезом [10].

Это тем более важно, что по сути подавляющее большинство ПТП эффективны против метаболически активных и размножающихся микобактерий. Уменьшение активных метаболических процессов приводит к дефициту лекарственных мишеней в покоящихся МБТ, препятствует эрадикации возбудителя и скорее способствует его дальнейшей персистенции [13].

В обзоре по новым подходам и вариантам лекарственного воздействия на микобактерии в состоянии покоя [33] авторы указывают, что низкий уровень метаболизма повышает устойчивость штаммов МБТ к стрессорным факторам хозяина/окружающей среды, включая действие антибиотиков. Как только стресс прекращается (например, прерывание лечения), спящие клетки могут реактивироваться и снова вызывать клинически проявляемое заболевание. Таким образом, правильное понимание значения и механизмов покоя может направлять рациональную разработку новых схем лечения, которые нацелены на прекращение персистенции МБТ, предотвращая поздний рецидив.

Разъяснение стратегий выживания *M. tuberculosis* привело к выявлению в последние несколько лет ряда микобактериальных молекулярных мишеней, достойных использования для разработки новых эффективных противотуберкулезных препаратов. Эти цели включают системы откачки лекарственного средства, считающиеся частично ответственными за генетическую множественную лекарственную устойчивость, а также несколько ферментов и насосных систем, которые поддерживают метаболическую адаптацию МБТ в макроорганизме-хозяине и вызывают фенотипическую лекарственную устойчивость [24].

Проведено исследование, которое показало, что ферменты, участвующие в гомеостазе неорганического полифосфата PolyP, играют важнейшую роль в физиологии и вирулентности *M. tuberculosis* и являются привлекательными целями для разработки более эффективных терапевтических вмешательств [21].

В работе V. Gopinath и соавт. исследован протеом МБТ во время покоя и реактивации. Обнаружены колебания в относительных количествах белков, участвующих в энергетическом обмене во время покоя и реактивации. Авторы сделали вывод, что белки, которые активируются или имеют уникальную экспрессию при выходе из состояния покоя, являются привлекательными мишенями для терапевтического вмешательства с целью предотвращения реактивации латентного туберкулеза [17].

Еще одной мишенью для воздействия на персистирующие микобактерии являются нитриты микробной клетки, которые, как показали исследования S.P. Gamble и соавт., являются надежным индуктором некультивируемости МБТ [34].

Вселяет оптимизм и работа F. Rodrigues и соавт., которой путем скрининга 4400 образцов природных морских продуктов выделены липидные соединения, обладающие высокой антибактериальной активностью в отношении dormantных и активно растущих штаммов МБТ [35].

Уже синтезированы новые производные 1-гидрокси-2-тиопиридина, обладающие высокой эффек-

тивностью *in vitro* в отношении как активно растущих, так и некультивируемых штаммов МБТ. Такие соединения, по мнению авторов, являются ведущими для разработки новых лекарственных средств для всех форм туберкулеза, включая латентную инфекцию [36].

В работе R. Reshma и соавт. разработана стратегия определения белков, которые необходимы МБТ для роста и ингибирование которых путем истощения никотинамидадениндинуклеотидсинтетазы (NadE) приводит к бактерицидному эффекту по отношению как к размножающимся, так и к персистирующим микобактериям [37].

Механизм воздействия на мишени, перспективные для лечения латентного туберкулеза, подробно изложен в широком обзоре описанных в литературе антиперсистентных молекул и стратегий V. Defraigne и соавт. [38]. Кроме того, в обзоре приведены данные о том, что персистирующие клетки могут способствовать возникновению устойчивости к антибактериальным препаратам, и предлагаются перспективы потенциальных антиперсистентных мишеней и методов для разработки будущих методов лечения.

## Заключение

Микобактерии туберкулеза являются «успешным» патогеном, главным образом, благодаря вирулентности и лекарственной устойчивости. Лекарственную устойчивость МБТ ВОЗ объявила глобальной угрозой. Несмотря на повсеместное снижение заболеваемости туберкулезом, лекарственная устойчивость МБТ, в том числе множественная и широкая, неуклонно возрастает, что приводит к кризису классической антибактериальной терапии. По меткому выражению S.P. Gamble (2019), «призрак грядущего постантибиотического века требует новых методов лечения инфекционных заболеваний» [34]. В связи с этим очевидна необходимость разработки новой парадигмы лечения туберкулеза, которая заключается в воздействии на генетические и ферментные мишени, обуславливающие вирулентность МБТ.

Основные свойства вирулентности МБТ следующие: альтерация на клеточном, органном и организменном уровнях, присущая размножающимся микобактериям при активном туберкулезном процессе, персистенция как стратегия выживаемости микроба в неблагоприятных условиях и основа латентного туберкулеза, и манипуляция защитными системами иммунитета с целью противодействия им.

Исследование персистенции микроорганизмов — это новое направление в общей и медицинской микробиологии. Жизнеспособными, но некультивируемыми клетками микроорганизмов (*viable but nonculturable VBNC*, ЖНК) называются обратимо потерявшие способность расти на традиционных питательных средах вследствие различных стрессовых воздействий. Вегетативные клетки микроорганизмов способны переходить в некультивируемое состояние под действием большого числа физических, химических и биологических факторов, в том числе считавшихся ранее бактерицидными [39]. Но некультивируемое состояние микроорганизмов не закреплено генетически, а поэтому сохраняется возможность их реактивации и обострения инфекционного процесса.

Таким образом, феномен бактериальной персистенции, известный также как ненаследуемая толерантность части популяции бактерий к антибиотикам, вносит существенный вклад в хронизацию инфекционных заболеваний, включая туберкулез [40].

Исследование персистентности МБТ имеет не только фундаментальное значение. Как указано выше, реактивация персистентных МБТ приводит к переводу латентного туберкулеза в активный и, как показывают эпидемиологические исследования, во многом становится первопричиной новых случаев туберкулеза. Именно поэтому, аналогично новой парадигме лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, поиск новых мишеней для воздействия на персистирующие МБТ может служить успешному лечению латентного туберкулеза и профилактике его реактивации.

## Список литературы

1. Brites D., Gagneux S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*. *Immunol. Rev.* 2015. 264 (1): 6–24. doi: 10.1111/imr.12264.
2. Кондратьева Т.К., Ажикина Т.Л., Шлеева М.О., Капрельянц А.Т., Апт А.С. Генетический контроль латентной туберкулезной инфекции. *Туб. и социально значимые заболевания* 2013; 2: 61–66 [Kondratieva T.K., Azhikina T.L., Shleeva M.O., Kaprelyants A.T., Apt A.S. Genetic control of latent tuberculosis infection. *Tubas'. and socially significant diseases* 2013; 2: 61–66 (In Russ.).]
3. Barry C., Boshoff H., Dartois V., Dick T., Ehrh S., Flynn J. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 7: 513–518.
4. Houben R.M.G.J., Dodd P.J. The global burden of latent tuberculosis infection: a reestimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016; 13: e1002152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>.
5. Basera T., Ncayiyana J., Engel M. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection in Africa: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2017; 7: 1–5. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012636>.

6. Gideon H., Flynn J. Latent tuberculosis: what the host "sees"? Immunol. Res. 2011; 50: 202–212. doi: 10.1007/s12026-011-8229-7.
7. Rosser A., Marx F., Pareek M. Recurrent tuberculosis in the pre-elimination era. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2018; 22: 139–150. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0590>.
8. Parvaresh L., Crighton T., Martinez E., Bustamante A., Chen S., Sintchenko V. Recurrence of tuberculosis in a low-incidence setting: a retrospective cross-sectional study augmented by whole genome sequencing. BMC Infect Dis 2018; 18: 4–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3164-z>.
9. Rosser A., Richardson M., Wiselka M.J., Free R.C., Woltmann G., Mukamolova G.V. et al. A nested case-control study of predictors for tuberculosis recurrence in a large UK centre. BMC Infect. Dis. 2018; 18: 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2933-4>.
10. Peddireddy V., Doddam S., Ahmed N. Mycobacterial Dormancy Systems and Host Responses in Tuberculosis. Front Immunol. 2017 Feb. 15; 8: 84. doi: 10.3389/fimmu.2017.00084. eCollection 2017.
11. Фурсов М.В., Дятлов И.А., Потанов В.Д. Модели покоящихся Mycobacterium tuberculosis in vitro и модели латентной туберкулезной инфекции in vivo. Клини. лаб. диагн. 2019; 64 (5): 299–307. [Fursov M.V., Dyatlov I.A., Potanov V.D. Models of resting Mycobacterium tuberculosis in vitro and models of latent tuberculosis infection in vivo. Klin. lab. diagnostic tools 2019; 64 (5): 299–307 (In Russ.)].
12. Alnimer A.M. Dormancy models for Mycobacterium tuberculosis: A minireview. Braz. J. Microbiol. 2015 Jul. 1; 46 (3): 641–647. doi: 10.1590/S1517-838246320140507.
13. Batyrshina Y., Schwartz Y. Modeling of Mycobacterium tuberculosis dormancy in bacterial cultures Tuberculosis 2019; 117: 7–17.
14. Gengenbacher M., Kaufmann S. Mycobacterium tuberculosis: success through dormancy. FEMS Microbiol. Rev. 2012; 36 (3): 514–532.
15. Kumar A., Toledo J., Patel R., Lancaster J., Steyn A. Mycobacterium tuberculosis DosS is a redox sensor and DosT is a hypoxia sensor. PNAS 2007; 104 (28): 11568–11573.
16. Вилер П.П., Ретледж К. Метаболизм Mycobacterium tuberculosis. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль (пер. с англ.) / под ред. Барри Б. Блума. М.: Медицина 2002; 379–415. [Wheeler P.P., Retledge K. Metabolism of Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis. Pathogenesis, protection and control (per. s angl.) / Edited by Barry B. bloom. M.: Medicine 2002; 379–415 (In Russ.)].
17. Gopinath V., Raghunandan S., Gomez R.L., Jose L., Surendran A., Ramachandran R. et al. Profiling the proteome of Mycobacterium tuberculosis during dormancy and reactivation. Mol. Cell Proteom. 2015; 14: 2160–2176. <https://doi.org/10.1074/mcp.M115.051151>.
18. Schubert O.T., Ludwig C., Kogadeeva M., Zimmermann M., Rosenberger G., Gengenbacher M. et al. Absolute proteome composition and dynamics during dormancy and resuscitation of Mycobacterium tuberculosis. Cell Host Microbe 2015; 18: 96–108. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.06.001>.
19. Wolfe L.M., Veeraghavan U., Idicula-Thomas S., Schürer S., Wernnerberg K., Reynolds R. et al. A chemical proteomics approach to profiling the ATP-binding proteome of Mycobacterium tuberculosis. Mol. Cell Proteom. 2013; 12: 1644–1660. <https://doi.org/10.1074/mcp.M112.025635>.
20. Salina E., Fursov M., Skvortsov T., Azhikina T., Kaprelyants A. Dormant non-culturable Mycobacterium tuberculosis retains stable low-abundant mRNA. BMC Genomics 2015 Nov 16; 16: 954. doi: 10.1186/s12864-015-2197-6.
21. Tiwari P., Gosain T.P., Singh M., Sankhe G.D., Arora G., Kidwai S., Agarwal S., Chugh S., Saini D.K., Singh R. Inorganic polyphosphate accumulation suppresses the dormancy response and virulence in Mycobacterium tuberculosis. J. Biol. Chem. 2019 May 21. pii: jbc.RA119.008370. doi: 10.1074/jbc.RA119.008370.
22. Raghunandan S., Jose L., Gopinath V., Kumar R.A. Comparative label-free lipidomic analysis of Mycobacterium tuberculosis during dormancy and reactivation. Sci Rep. 2019 Mar 6; 9 (1): 3660. doi: 10.1038/s41598-019-40051-5.
23. Dietrich J., Roy S., Rosenkrands I., Lindenström T., Filskov J., Rasmussen E.M., Cassidy J., Andersen P. Differential influence of nutrient-starved Mycobacterium tuberculosis on adaptive immunity results in progressive tuberculosis disease and pathology. Infect Immun. 2015 Dec; 83 (12): 4731–4739. doi: 10.1128/IAI.01055-15.
24. Sgaragli G., Frosini M. Human Tuberculosis II. M. tuberculosis Mechanisms of Genetic and Phenotypic Resistance to Anti-Tuberculosis Drugs. Curr. Med. Chem. 2016; 23 (12): 1186–216.
25. Lee J.J., Lee S.K., Song N., Nathan T.O., Swarts B.M., Eum S.Y., Ehrst S., Cho S.N., Eoh H. Transient drug-tolerance and permanent drug-resistance rely on the trehalose-catalytic shift in Mycobacterium tuberculosis. Nat Commun. 2019 Jul 2; 10 (1): 2928. doi: 10.1038/s41467-019-10975-7.
26. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И. Механизмы выживания бактерий / под ред. О.В. Бухарина. М.: Медицина 2005; 364. [Bukharin O.V., Ginzburg A.L., Romanova Yu.M., El-Registan G.I. Mechanisms of survival of bacteria / Edited by O.V. Bukharin. M.: Medicine 2005; 364 (In Russ.)].
27. Земскова З.С., Дорожкова И.П. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. М.: Медицина 1984; 224. [Zemskova Z.S., Dorozhkova I.R. Hidden tuberculosis infection. M.: Medicine 1984; 224 (In Russ.)].
28. Raghavendra T., Patil S., Mukherjee R. Peptidoglycan in Mycobacteria: chemistry, biology and intervention. Glycoconj J. 2018 Oct; 35 (5): 421–432. doi: 10.1007/s10719-018-9842-7.
29. Проzorов А.А., Федорова И.А., Беккер О.Б., Даниленко В.Н. Факторы вирулентности Mycobacterium tuberculosis: генетический контроль, новые концепции. Генетика 2014; 50 (8): 885–908. [Prozorov A.A., Fedorova I.A., Becker O.B., Danilenko V.N. Virulence Factors Mycobacterium tuberculosis: genetic control, new concepts. Genetics 2014; 50 (8): 885–908 (In Russ.)].
30. Sharma I.M., Petchiappan A., Chatterji D. Quorum sensing and biofilm formation in mycobacteria: role of c-di-GMP and methods to study this second messenger. IUBMB Life 2014 Dec; 66 (12): 823–834. doi: 10.1002/iub.1339.
31. Gupta V., Kumar M., Singh D., Bisht D., Sharma S. Drug targets in dormant Mycobacterium tuberculosis: can the conquest against tuberculosis become a reality? Infect Dis (Lond.) 2018 Feb; 50 (2): 81–94. doi: 10.1080/23744235.2017.1377346.
32. Никитушкин В.Д., Демина Г.Р., Kaprelyants A.S. Белки Rpf являются факторами реактивации неактивных форм актинобактерий. Биохимия (Москва) 2016 дек; 81 (13): 1719–1734. doi: 10.1134/S0006297916130095 [Nikitushkin V.D., Demina G.R., Kaprelyants A.S. Rpf Proteins Are the Factors of Reactivation of the Dormant Forms of Actinobacteria. Biochemistry (Mosc). 2016 Dec; 81 (13): 1719–1734. doi: 10.1134/S0006297916130095. (In Russ.)].
33. Caño-Muñiz S., Anthony R., Niemann S., Alffenaar J.C. New Approaches and Therapeutic Options for Mycobacterium tuberculosis in a Dormant State. Clin. Microbiol. Rev. 2017 Nov 29; 31 (1). pii: e00060-17. doi: 10.1128/CMR.00060-17.
34. Gamble S.P., Agrawal S., Sarkar D. Evidence of nitrite acting as a stable and robust inducer of non-cultivability in Mycobacterium tuberculosis with physiological relevance. Sci. Rep. 2019 Jun 25; 9 (1): 9261. doi: 10.1038/s41598-019-45652-8.
35. Rodrigues F.C., Gupta R., Geden S., Roberts J., Winder P., Pomponi S.A., Diaz M.C., Reed J.K., Wright A.E., Rohde K.H. Selective Killing of Dormant Mycobacterium tuberculosis by Marine Natural

- Products. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jul 25; 61 (8): pii: e00743-17. doi: 10.1128/AAC.00743-17. Print 2017 Aug.
36. Salina E.G., Ryabova O., Vocat A., Nikonenko B., Cole S.T., Makarov V. New 1-hydroxy-2-thiopyridine derivatives active against both replicating and dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Infect. Chemother.* 2017 Nov; 23 (11): 794–797. doi: 10.1016/j.jiac.2017.04.012.
37. Reshma R., Jeankumar V., Kapoor N., Saxena S., Bobesh K., Vachaspathy A., Kolattukudy P., Sriram D. *Mycobacterium tuberculosis* lysine-ε-aminotransferase a potential target in dormancy: Benzothiazole based inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2017 May 15; 25 (10): 2761–2771. doi: 10.1016/j.bmc.2017.03.05.
38. Defraigne V., Fauvart M., Michiels J. Fighting bacterial persistence: Current and emerging anti-persister strategies and therapeutics. *Drug Resist Updat.* 2018 May 38: 12–26. doi: 10.1016/j.drug.2018.03.002.
39. Нахимов Ю.Д., Блинкова Л.П. Биоопасность жизнеспособных некультивируемых микроорганизмов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии* 2019; (3): 83–91. [Nakhimov Yu.D., Blinkova L.P. Biohazard of viable uncultivated microorganisms. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii* 2019; (3): 83–91 (In Russ.)].
40. Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А. Молекулярные механизмы ненаследуемой толерантности к антибиотикам у бактерий и архей. *Молекулярная биология* 2019; 53 (4): 531–540. [Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. Molecular mechanisms of non-inherited antibiotic tolerance in bacteria and archaea. *Molekulyarnaya biologiya* 2019; 53 (4): 531–540 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 10.01.2020 г.

### Сведения об авторах:

Вишневецкий Борис Израилевич — доктор медицинских наук, профессор, научный консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail bivish@rambler.ru; ORCID 0000-0001-8061-2784;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.



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

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

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

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

# Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией: обзор материалов ВОЗ, использованных российскими авторами в своих публикациях

Э.Б. Цыбикова, Д.А. Сюнякова

Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва

## Tuberculosis combined with HIV infection: a review of WHO materials used by Russian authors in their publications

E. Tsybikova, D. Syunyakova

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

© Э.Б. Цыбикова, Д.А. Сюнякова, 2020 г.

### Резюме

**Введение.** В последние годы в России проблема туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, занимает центральное место во фтизиатрии, что обусловлено широким распространением данной патологии в субъектах Российской Федерации, низкой эффективностью лечения и высокой смертностью пациентов данной группы. В связи с этим материалы Всемирной организации здравоохранения, разработанные на основе системных научных исследований, представляют чрезвычайную важность при разработке национальных стратегий, направленных на снижение распространенности туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией. **Цель исследования:** обзор материалов Всемирной организации здравоохранения, посвященных различным аспектам борьбы с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, использованных российскими авторами в своих научных публикациях за период с 1992 по 2017 г. **Материалы и методы исследования:** материалы (n=74) Всемирной организации здравоохранения (доклады, статьи, рекомендации и т.д.) по проблеме туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, за 23-летний период времени (1992–1993, 1995, 1997–1998, 2000–2017), использованные российскими авторами в 136 научных публикациях. **Результаты.** Проведенное исследование показало, что

за 23-летний период (1992–1993, 1995, 1997–1998, 2000–2017) в **136** научных публикациях российских авторов было использовано **74** материала Всемирной организации здравоохранения по проблемам туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, среди которых наиболее востребованными оказались **23** материала, ссылки на которые имелись в **84** научных публикациях. За последние годы (2010–2017) число ежегодных публикаций российских ученых, имеющих ссылки на материалы Всемирной организации здравоохранения, значительно возросло и находилось в диапазоне от 6 до 16. Кроме того, расширился ассортимент материалов, включающих в себя, помимо докладов и рекомендаций, различные руководства, в том числе клинические руководства и протоколы по ранней диагностике и лечению пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, а также профилактике туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией.

**Ключевые слова:** эпидемиология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией; лечение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией; профилактика туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией

### Summary

In recent years, the problem of tuberculosis combined with HIV infection in Russia is on the central place in

phthysiology, due to the wide spread of this pathology in the constituent entities of the Russian Federation, low treatment efficiency and high mortality among patients of this group. In this regard, the materials of the World Health Organization, developed based on systematic scientific research, are of great importance in elaboration of national strategies aimed at reducing the prevalence of tuberculosis among the patients with HIV infection. **The purpose of the study:** to review the materials of the World Health Organization, devoted to various aspects of tuberculosis combined with HIV infection control, used by Russian authors in their scientific publications for the period from 1992 to 2017. **Materials and methods:** materials of the World Health Organization (n=74) (reports, manuscripts, recommendations, etc.) on the problems of tuberculosis combined with HIV infection for the period of 23 years (1992–1993, 1995, 1997–1998, 2000–2017), used by the Russian authors in 136 scientific publications. **Results.** The study showed that over a 23-year period of time (1992–1993, 1995, 1997–1998,

2000–2017) in 136 scientific publications of Russian authors, 74 materials of the World Health Organization on tuberculosis combined with HIV- infection were used, among which 23 materials were the most demanded, references to which were in 84 scientific publications. In recent years (2010–2017), the number of annual publications of Russian scientists with links to materials of the World Health Organization has increased significantly and ranged from 6 to 16. In addition, the assortment of materials has expanded, including, additionally to reports and recommendations, various guidelines, including clinical guidelines and protocols for the early diagnosis and treatment of patients with tuberculosis/HIV co-infection, as well as the prevention of tuberculosis among patients with HIV infection.

**Keywords:** epidemiology of tuberculosis combined with HIV infection; treatment of tuberculosis combined with HIV infection; prevention of tuberculosis combined with HIV infection.

## Введение

За последние годы эпидемическая ситуация по туберкулезу в мире значительно улучшилась [1–6]. В связи с этим в 2014 г. на 67-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения была принята стратегия, направленная на ликвидацию туберкулеза к 2035 году, которая была одобрена всеми странами — участницами ВОЗ, в том числе и Россией [2, 3]. В Европейском регионе ВОЗ Россия является страной, где за последние 18 лет заболеваемость туберкулезом снизилась в 2 раза (с 88,2 на 100 тыс. населения в 2001 г. до 44,4 в 2018 г.), а смертность в 3,6 раза (с 19 на 100 тыс. населения до 5,3 в 2018 г.). Достижение столь внушительных успехов в борьбе с туберкулезом явилось результатом последовательной реализации Федеральных программ по борьбе с туберкулезом [2–5].

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в мире за последние годы также значительно улучшилась и в результате в 2017 г. число новых случаев заболевания ВИЧ-инфекцией сократилось на 47% по сравнению с пиковым значением (3,4 млн чел.), зарегистрированным в 1996 г. Число случаев смерти, причиной которых явилась ВИЧ-инфекция, за период с 2000 по 2017 г., снизилось с 1,5 млн до 940 тыс. [5, 6]. Однако в России эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции все еще остается напряженной и характеризуется значительным ростом показателя смертности, который за 2006–2018 гг. возрос в 8 раз — с 1,6 до 13,7 на 100 тыс. населения [7, 8]. Подобная ситуация во многом обусловлена широким распространением туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (далее ТБ/ВИЧ)

[7, 8]. За период с 2005 по 2018 г. в России заболеваемость ТБ/ВИЧ возросла в 4 раза с 2,1 до 8,5 на 100 тыс. населения и сопровождалась значительным ростом числа смертельных исходов, что было обусловлено поздним выявлением ВИЧ-инфекции, когда течение болезни приобретало тяжелый и порой необратимый характер, а также распространением туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ) среди пациентов с ВИЧ-инфекцией [2, 4, 9].

В связи с вышеизложенным материалы ВОЗ, многие из которых были разработаны на основе системных научных исследований, представляют чрезвычайную важность при разработке национальных стратегий, направленных на снижение заболеваемости ТБ/ВИЧ.

## Цель исследования

Обзор материалов ВОЗ, посвященных различным аспектам борьбы с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, использованных российскими авторами в своих научных публикациях за период с 1992 по 2017 г.

## Материалы и методы исследования

Материалы ВОЗ (n=74) (доклады, статьи, рекомендации и т.д.) по проблеме ТБ/ВИЧ, использованные российскими авторами в 136 научных публикациях, за 23-летний период (1992–1993, 1995, 1997–1998, 2000–2017). В исследовании изучены материалы ВОЗ, которые находятся в открытом доступе на сайте ВОЗ. Для поиска российских публикаций использована крупней-

шая в России электронная библиотека научных публикаций (*e-library*), которая интегрирована с РИНЦ.

## Результаты

Анализ **74** материалов ВОЗ по проблемам ТБ/ВИЧ, использованных российскими авторами в **136** научных публикациях за 23-летний период, показал, что среди них наибольший интерес представляли **23** материала ВОЗ, которые были процитированы авторами в своих публикациях **84** раза. Эти 23 материала были разделены нами на *3 группы* в зависимости от частоты цитирования (табл. 1). Остальные **51** материал, на которые приходилось только по одной ссылке в **52** научных публикациях российских авторов, были объединены в 4-ю группу.

Среди **23** материалов ВОЗ, представленных в табл. 1, нами наиболее подробно дано описание тех из них, которые аккумулировали результаты научных исследований по проблеме ТБ/ВИЧ и вызвали наибольший интерес со стороны российских ученых.

**В 1-й группе** материалов ВОЗ было представлено **5 работ** [5, 9–12], которые были использованы российскими авторами в **34** научных публикациях, что составляло 25% от их общего числа, а частота цитирования составляла «5 и более раз» (см. табл. 1).

1. В **первом** материале был представлен *Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом*, опубликованный в 2016 г., ссылки на который имелись в **10** научных публикациях российских авторов. Он представлял собой первый доклад об эпидемической ситуации по туберкулезу (ТБ) в мире, подготовленный после 2015 г., который являлся годом принятия новых Целей тысячелетия в области устойчивого развития (далее ЦУР) и Стратегии по ликвидации туберкулеза, заменивших ранее принятые Цели развития тысячелетия (2000–2015) и Стратегию «Остановить туберкулез» (2006–2015). Новые ЦУР были приняты ООН в сентябре

2015 г. и охватывают 15-летний период (2016–2030), а Стратегия по ликвидации туберкулеза — 20-летний период (2016–2035). Ранее эти программы были одобрены Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2014 г., и их общей целью является ликвидация эпидемии туберкулеза в мире.

2. Во **втором** материале был представлен *Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом*, опубликованный в 2014 г. и ссылки на который имелись в **7** научных публикациях российских авторов. В докладе было подчеркнуто ежегодное улучшение эпидемической ситуации по ТБ в мире за последние 10 лет (2003–2013), в результате которой наблюдалось ежегодное снижение распространенности ТБ и было эффективно излечено 37 млн человек. Вместе с тем смертность от ТБ все еще оставалась на высоком уровне, что потребовало принятия дополнительных мер для достижения к 2015 г. целей программы ЦУР (2000–2015) и Стратегии «Остановить туберкулез» (2006–2015). В специальном дополнении к докладу были особо подчеркнуты успехи, достигнутые за прошедшие 20 лет в борьбе с лекарственно-устойчивыми формами ТБ. Кроме того, в докладе были перечислены меры, принятие которых было необходимо для успешного выполнения следующих пунктов вышеуказанных программ к 2015 г.: 1) ускорение темпов снижения основных эпидемиологических показателей; 2) повышение эффективности мер, направленных на выявление и лечение всех случаев заболевания ТБ; 3) внедрение новых методов диагностики лекарственно-устойчивых форм ТБ, особенно с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (далее МЛУ-ТБ), поскольку эффективность лечения таких пациентов все еще остается на низком уровне, а размер финансирования программы является недостаточным; 4) усиление борьбы с ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (далее ТБ/ВИЧ), путем повышения доступности антиретровирусной терапии (далее АРВТ) для лечения всех нуждающихся в ней

Таблица 1

**Список материалов ВОЗ (n=23), наиболее часто цитируемых российскими авторами в своих научных публикациях (n=84), 2004–2017 гг.**

Название	Частота цитирования	Всего
<b>1-я группа (n=5)</b>	5 и более	34
<sup>5</sup> Global tuberculosis report 2016. Geneva, WHO, 2016 (Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом, 2016)	10	
<sup>9</sup> Global Tuberculosis Report 2014. Geneva, WHO, 2014 (Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом, 2014)	7	
<sup>10</sup> Global tuberculosis report 2013. Geneva, WHO, 2013 (Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом, 2013)	6	
<sup>11</sup> Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева, ВОЗ, 2015	6	
<sup>12</sup> Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и проведения профилактической терапии изониазидом среди лиц, живущих с ВИЧ, в условиях дефицита ресурсов. Женева, ВОЗ, 2011	5	

Название	Частота цитирования	Всего
<b>2-я группа (n=11)</b>	3–4	36
<sup>13</sup> Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva, WHO, 2010 (Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ, 2010)	4	
<sup>3</sup> World Health Organization: Global tuberculosis report 2015. Geneva, WHO, 2015 (Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом, 2015)	4	
<sup>6</sup> Global tuberculosis report 2017. Geneva, WHO, 2017 (Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом, 2017)	4	
<sup>14</sup> World Health Organization: Report of a "Lessons Learnt" Workshop on the six ProTEST Pilot Projects in Malawi, South Africa and Zambia. Geneva, WHO, 2004 (ВОЗ Доклад об извлеченных уроках, Семинар о шести пилотных проектах ProTEST в Малави, Южной Африке и Замбии)	3	
<sup>15</sup> The stop TB strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva, WHO, 2006 (Стратегия ВОЗ «Остановить туберкулез: развитие и совершенствование DOTS для достижения Целей тысячелетия в области развития, связанных с туберкулезом»)	3	
<sup>16</sup> Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extra pulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva, WHO, 2007 (Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза легких с отрицательным мазком и внелегочного туберкулеза среди взрослых и подростков: рекомендации для населенных пунктов с распространенной ВИЧ-инфекцией и ограниченными ресурсами)	3	
<sup>17</sup> WHO Three «I» Meeting: Intensified case finding (ICF), Isoniazid preventive therapy (IPT) and TB Infection control (IC) for people living with HIV. Report of a joint WHO HIV/AIDS and TB department meeting. Geneva, WHO, 2008 (Совещание ВОЗ по 3-И: Интенсивное выявление случаев заболевания (ICF), профилактическая терапия изониазидом (IPT) и борьба с инфекцией туберкулеза (IC) для людей, живущих с ВИЧ. Отчет о совместном совещании департаментов ВОЗ по ВИЧ/СПИДу и туберкулезу)	3	
<sup>18</sup> Приоритетные аспекты изучения ТБ/ВИЧ в условиях распространенности ВИЧ-инфекции и ограниченных ресурсов, 2010. Женева: ВОЗ, 2010	3	
<sup>19</sup> Лечение туберкулеза. Рекомендации. 4-е изд. Пер. с англ. Женева: ВОЗ, 2010	3	
<sup>20</sup> Global tuberculosis control. WHO report 2011. Geneva, WHO, 2011 (Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом, 2011)	3	
<sup>21</sup> WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programs and other stakeholders. Geneva, WHO, 2012 (Политика ВОЗ в отношении совместной деятельности в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон)	3	
<b>3-я группа (n=7)</b>	Не менее 2	
<sup>22</sup> World Health Organization. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programs. Geneva, WHO, 2003 (ВОЗ. Лечение туберкулеза)	2	
<sup>23</sup> ТБ/ВИЧ: Клиническое руководство. 2-е изд. Э. Харрис, Д. Махер, С. Грехем. Женева: ВОЗ, 2004	2	
<sup>24</sup> Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. Клинический протокол для европейского региона ВОЗ / под ред. И. Ерамовой, С. Матич, М. Мюнз. Копенгаген: ВОЗ, 2006	2	
<sup>25</sup> Global Tuberculosis Control: A short update to the 2009 report. Geneva, WHO, 2009 (Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом: Краткое обновление доклада 2009 года)	2	
<sup>26</sup> Три-И в отношении ВИЧ/ТБ. Всемирная организация здравоохранения. Женева: ВОЗ, 2012	2	
<sup>27</sup> Информационный бюллетень ВОЗ. 2016. № 94	2	
<sup>28</sup> Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva, WHO, 2016 (Руководство по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, 2016)	2	
Итого: n=23	–	84

\* Номер в списке публикаций.

пациентов с ТБ/ВИЧ; 5) ликвидация дефицита финансовых средств в размере около 2 млрд долл. США в год, а также увеличение объема инвестиций в научные исследования.

3. В **третьем** материале представлен Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом, опубликованный в 2013 г., ссылки на который имелись в 6 научных публикациях российских авторов. В данном докладе были представлены успехи общественного здравоохранения в мире, достигнутые при выполнении программы ЦУР (2000–2015) и Стратегии «Остановить туберкулез» (2006–2015), а также были перечислены приоритетные меры, направленные на достижение целевых показателей к 2015 г.

4. В **четвертом** материале представлено Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией (далее ЛТИ), опубликованное в 2015 г., ссылки на которое имелись в 6 научных публикациях российских авторов. Целью данного руководства явилось предоставление научно обоснованных материалов по проблемам выявления, диагностики и лечения пациентов с ЛТИ.

5. В **пятом** материале были представлены Руководящие принципы для интенсивного выявления ТБ и проведения профилактической терапии изониазидом среди лиц, живущих с ВИЧ, в условиях дефицита ресурсов, опубликованные в 2011 г., ссылки на которые имелись в 5 научных публикациях российских авторов. В данной работе было показано, что проведение профилактической терапии с использованием изониазида существенно снижает риск заболевания ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, а раннее выявление ТБ заметно снижает риск смертельных исходов.

**2-я группа** материалов ВОЗ [3, 6, 13–21] состояла из 11 работ, которые также вызвали большой интерес со стороны российских исследователей и были упомянуты ими в 36 научных публикациях, что составило 26% от их общего числа. При этом каждая из 11 публикаций ВОЗ была процитирована ими «от 3 до 4 раз» (см. табл. 1).

1. В **первой** работе из данной группы был представлен доклад ВОЗ об эпидемической ситуации по Туберкулезу с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ), опубликованный в 2010 г., ссылки на который имелись в 4 научных публикациях российских авторов. В данной работе были приведены сведения о развитии глобальной эпидемии МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в мире и впервые были показаны успехи ряда стран в диагностике и лечении данных форм ТБ. Кроме того, в этой работе было показано, что лечение пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ является достаточно эффективным, несмотря на то, что общие финансовые затраты на лечение одного такого пациента в 10 раз превышают таковые

при лечении пациентов с лекарственно-чувствительными формами ТБ.

2. Во **второй** работе из данной группы материалов ВОЗ был представлен доклад о Глобальной борьбе с туберкулезом, опубликованный в 2015 г., и ссылки на который имелись в 4 научных публикациях российских авторов. В данной работе было показано, что 2015 год завершал предыдущие программы и являлся переходным к новым целям ЦУР и программе «Ликвидации туберкулеза». В докладе были представлены достижения и подведены итоги программы ЦУР (2000–2015) и Стратегии «Остановить туберкулез» (2006–2015).

3. В **третьей** работе, относящейся к 2-й группе материалов ВОЗ, был опубликован доклад о Глобальной борьбе с туберкулезом в 2017 г., ссылки на который имелись в 4 научных публикациях российских авторов. В докладе были представлены итоги выполнения новых программ — ЦУР и Стратегии по ликвидации туберкулеза как на глобальном уровне, так и в отдельных странах. В 35 странах были внедрены короткие схемы лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. В 89 странах к середине 2017 г. в схемах лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ начали использовать бедаквилин, а в 54 странах — деламаид. На I, II или III стадиях клинических испытаний находилось 17 лекарственных препаратов. Среди них II и III стадии проходили различные новые комбинированные схемы лечения. Кроме того, на этапе клинических испытаний находилось 12 вакцин-кандидатов, среди которых 3 — на стадии I, и 9 — на стадии II либо III.

4. В **четвертой** работе, также относящейся к 2-й группе материалов ВОЗ, был опубликован Доклад о результатах работы 6 пилотных проектов ProTEST, проведенных в Малави, Южной Африке и Замбии в 2004 г., и описание работы Семинара, посвященного извлеченным урокам. Ссылки на данные материалы ВОЗ имелись в 3 научных публикациях российских авторов. Проекты ProTEST были созданы ВОЗ в 1997 г. для повышения эффективности лечения пациентов с ТБ/ВИЧ путем более тесного взаимодействия программ по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией. При поддержке ВОЗ было создано шесть проектов ProTEST в трех странах с высоким бременем ТБ/ВИЧ (Малави, Южная Африка и Замбия). Результаты проекта были обсуждены на семинаре «Извлеченные уроки», проведенном в г. Дурбане, Южная Африка, в феврале 2003 г.

5. В **пятой** работе, представленной во 2-й группе материалов ВОЗ, был опубликован доклад о выполнении Стратегии ВОЗ «Остановить туберкулез: развитие и совершенствование DOTS для достижения Целей тысячелетия в области развития, связанных с туберкулезом», опубликованный в 2006 г., и ссылки на который имелись в 3 научных публикациях российских авторов.

6. **В шестой** работе, также представленной во 2-й группе материалов ВОЗ, были опубликованы результаты научного исследования, посвященного *Совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза легких с отрицательным мазком легочного и внелегочного туберкулеза среди взрослых и подростков: рекомендации для населенных пунктов с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции и ограниченными ресурсами*, опубликованные в 2007 г., ссылки на которые имелись в **3** научных публикациях российских авторов.

7. **В седьмой** работе, представленной во 2-й группе материалов ВОЗ, был опубликован отчет о совместном *Совещании департаментов ВОЗ по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией под названием «3-И»: раннее выявление случаев заболевания ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (ICF), профилактика ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием изониазида (IPT) и повышение эффективности лечения ТБ у пациентов с ТБ/ВИЧ (IC)*, проведенном 4 апреля 2008 г. в Женеве, ссылки на который имелись в **3** научных публикациях российских авторов.

8. **Восьмая** работа, представленная во 2-й группе материалов ВОЗ, была посвящена *Приоритетным аспектам изучения проблемы ТБ/ВИЧ в странах, имеющих высокий уровень распространения ВИЧ-инфекции и ограниченные ресурсы*, опубликованным в 2010 г., ссылки на которые имелись в **3** научных публикациях российских авторов.

9. **В девятой** работе, также представленной во 2-й группе материалов ВОЗ, были размещены *Рекомендации ВОЗ «Четвертое издание»*, опубликованные в 2010 г., ссылки на которые имелись в **3** научных публикациях российских авторов. В данной работе были даны научно обоснованные рекомендации по самому широкому кругу проблем: 1) продолжительность курса лечения пациентов с ТБ с использованием рифампицина; 2) частота приема противотуберкулезных препаратов при лечении новых случаев заболевания ТБ; 3) выбор режима лечения пациентов с ТБ в странах с высоким уровнем устойчивости к изониазиду; 4) схемы лечения пациентов с ТБ/ВИЧ; 5) организация мониторинга результатов бактериоскопии мокроты при лечении пациентов с ТБ легких с бактериовыделением и т.д.

10. **В десятой** работе, представленной во 2-й группе материалов ВОЗ, был опубликован доклад о *Глобальной борьбе с туберкулезом*, изданный в 2011 г., ссылки на который имелись в **3** научных публикациях российских авторов.

11. **В одиннадцатой** работе, представленной во 2-й группе материалов ВОЗ, был опубликован доклад о *Политике ВОЗ в отношении совместной деятельности в области ТБ/ВИЧ и Руководящие принципы ВОЗ, рекомендованные для национальных программ и других заинтересованных сторон*, изданные в 2012 г.,

ссылки на который имелись в **3** научных публикациях российских авторов.

**3-я группа** включала в себя 7 материалов ВОЗ [15–18], также заинтересовавших российских исследователей, в связи с чем каждый из них был использован ими в научных публикациях *не менее 2 раз*, и в целом они были упомянуты ими в **14** научных публикациях, что составило **10%** от их общего числа (см. табл. 1).

1. **В первой** работе, представленной в 3-й группе материалов ВОЗ, было размещено *Клиническое руководство по ТБ/ВИЧ. 2-е издание*, опубликованное в 2003 г., ссылки на которое имелись в **2** научных публикациях российских авторов.

2. **Второй** работой, представленной в 3-й группе материалов ВОЗ, являлся *Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ по тактике ведения пациентов с ТБ/ВИЧ. Под ред. И. Ерамовой, С. Матич и М. Мюнз*, изданный в 2006 г., ссылки на который имелись в **2** научных публикациях российских авторов. В данной работе были рассмотрены следующие вопросы: эпидемиология ТБ и ТБ/ВИЧ; диагностика ТБ/ВИЧ среди взрослых лиц и подростков; тактика ведения взрослых пациентов и подростков с ТБ/ВИЧ; диагностика ТБ/ВИЧ-инфекции у детей; тактика лечения детей с ТБ/ВИЧ, а также ряд других вопросов.

3. **Третьей** работой, представленной в 3-й группе материалов ВОЗ, являлся *Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом в версии краткого его обновления по результатам 2008 года*, изданный в 2009 г., ссылки на который имелись в **2** научных публикациях российских авторов. В докладе были представлены данные за 2008 г. о глобальном бремени ТБ и оценке прогресса, достигнутого в борьбе с ТБ за период с 1995 по 2008 г.

4. **В четвертой** работе, также представленной в 3-й группе материалов ВОЗ, опубликована *Программа «Три И» в отношении ВИЧ/ТБ*, изданная в 2012 г., ссылки на которую имелись в **2** научных публикациях российских авторов. В данной работе было убедительно доказано, что раннее назначение АРВТ пациентам с ВИЧ-инфекцией позволяет снизить вирусную нагрузку до неопределяемого порога и тем самым значительно снизить опасность распространения ТБ среди данной группы пациентов. ВОЗ рекомендует широко использовать стратегию «Три И» в сочетании с ранним назначением АРВТ, причем основную ответственность за проведение данной стратегии должны нести программы по ВИЧ/СПИДу.

5. **В пятой** работе, представленной в 3-й группе материалов ВОЗ, был опубликован *Информационный бюллетень ВОЗ № 94*, изданный в 2016 г., ссылки на который имелись в **2** научных публикациях российских авторов. В бюллетене была размещена информация о глобальной эпидемической ситуации по ТБ, основных симптомах и методах диагностики ТБ, о проблеме

ТБ/ВИЧ и МЛУ-ТБ, а также основных направлениях программы ВОЗ по борьбе с ТБ.

6. **Шестая** работа, представленная в 3-й группе материалов ВОЗ, представляла собой *Руководство по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза*, опубликованное в 2016 г., ссылки на которое имелись в 2 научных публикациях российских авторов.

7. **Седьмая** работа, представленная в 3-й группе материалов ВОЗ, представляла собой *Руководство для национальных программ по лечению туберкулеза*, опубликованное в 2003 г., ссылки на которое имелись в 2 научных публикациях российских авторов.

Остальные 51 материал ВОЗ [29–76] были процитированы по 1 разу в 52 научных публикациях российских авторов, что составило 38% от их общего числа, и были объединены в 4-ю группу. В данных материалах ВОЗ был представлен широкий спектр вопросов, касающихся проблем выявления, диагностики, лечения и профилактики ТБ, в том числе МЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ, а также ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией.

## Обсуждение

В последние годы в России проблема ТБ/ВИЧ занимает центральное место во фтизиатрии, что обусловлено широким распространением данной патологии в субъектах РФ, низкой эффективностью лечения и высокой смертностью среди пациентов данной группы. Все это вызвало всплеск появления российских научных публикаций, посвященных различным аспектам борьбы с ТБ/ВИЧ. Одновременно возрос интерес российских ученых к изучению материалов ВОЗ, освещающих широкий круг вопросов по многим аспектам борьбы с ТБ/ВИЧ.

Проведенное исследование показало, что российскими авторами за 23-летний период (1992–1993, 1995, 1997–1998, 2000–2017) в 136 научных публикациях было использовано 74 материала ВОЗ по проблемам ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, среди которых наиболее востребованными оказались 23 материала, ссылки на которые имелись в 84 научных публикациях (см. табл. 1).

Различная частота востребованности материалов ВОЗ была обусловлена возросшим интересом к материалам, представленным в Глобальных докладах ВОЗ, которые были посвящены итогам выполнения Целей и Стратегий, разработанных ВОЗ, таких как «Цели развития тысячелетия (2000–2015) и Стратегия «Остановить туберкулез: развитие и совершенствование DOTS для достижения Целей тысячелетия в области развития, связанных с туберкулезом (2006–2015)». В данных докладах были представлены подробные эпидемиологические и статистические данные, свидетельствующие о внедрении и выполнении вышеперечисленных Целей и

Стратегий как в мире, так и в отдельных странах, в том числе в Российской Федерации, являющейся страной — участницей ВОЗ. За период с 2000 по 2015 г. эпидемическая ситуация по туберкулезу в мире значительно улучшилась, что привело к снижению смертности от туберкулеза почти в 2 раза, на 47%. В Европейском регионе ВОЗ Россия является страной, где за 2001–2018 гг. заболеваемость туберкулезом снизилась в 2 раза, с 88,2 до 44,4 на 100 тыс. населения, а смертность за 2006–2017 гг. — в 3,1 раза, с 18,4 до 5,9 на 100 тыс. населения.

Достигнутые результаты позволили ВОЗ в 2014 г. принять новую Стратегию, направленную на ликвидацию эпидемии туберкулеза в мире (2016–2035), одобренную всеми странами — участницами ВОЗ, в том числе и Россией.

Таблица 2

**Число публикаций российских авторов, в которых имелись ссылки на материалы ВОЗ по проблемам ТБ/ВИЧ, 1992–1993, 1995, 1997–1998, 2000–2017 гг.**

Годы	Число публикаций
1992	1
1993	1
1995	2
1997	2
1998	1
2000	2
2001	2
2002	4
2003	4
2004	5
2005	2
2006	7
2007	8
2008	6
2009	4
2010	16
2011	12
2012	6
2013	10
2014	11
2015	11
2016	13
2017	6
Итого	136

Кроме того, за последние годы значительно возрос интерес российских авторов к публикациям ВОЗ, посвященным различным проблемам борьбы с ТБ/ВИЧ, что было обусловлено широким распространением ТБ/ВИЧ в России и радикальным изменением структуры пациентов с туберкулезом, обусловленным возрастанием доли пациентов с ТБ/ВИЧ, которая в 2018 г. составляла 23,1% среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом и 20,7% среди контингентов. Заболеваемость ТБ/ВИЧ за 2009–2018 гг. возросла в 1,2 раза и в 2018 г. составляла 7,6 на 100 тыс. населения.

За последние годы (2010–2017) число ежегодных публикаций российских ученых, имеющих ссылки на материалы ВОЗ, значительно возросло и находилось в диапазоне от 6 до 16 (табл. 2). Кроме того, расширился ассортимент материалов ВОЗ, включающих, помимо докладов и рекомендаций, различные руководства, в том числе клинические руководства и протоколы по ранней диагностике и лечению пациентов с ТБ/ВИЧ, а также по проблеме профилактики туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Поиск новых подходов к ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией также привел к росту цитирования публикаций ВОЗ российскими авторами. Данная проблема была хорошо освещена

в «Руководстве по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией» [11] и в ряде других материалов ВОЗ.

Рост частоты цитирования материалов ВОЗ за последние годы во многом был обусловлен разработкой новых противотуберкулезных препаратов, в том числе для лечения ТБ/ВИЧ, а также внедрением коротких схем лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. В публикациях ВОЗ были подробно описаны схемы и результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ с применением бедаквилина (35 стран) и деламаида (54 страны). Также было показано, что на I, II или III стадиях клинических испытаний находилось еще 17 лекарственных препаратов. Среди них II и III стадии проходили различные новые комбинированные схемы лечения.

## Заключение

Проведенное исследование показало, что за последние годы значительно возрос интерес российских исследователей к изучению материалов ВОЗ, многие из которых представляют собой системные научные исследования по проблемам ТБ/ВИЧ и имеют чрезвычайную важность при разработке национальных стратегий, направленных на снижение распространенности ТБ/ВИЧ среди населения.

## Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. 10 фактов о туберкулезе 2017. [World Health Organization. 10 facts about tuberculosis 2017. (In Russ.)] [Интернет]. URL: <https://www.who.int/features/factfiles/tuberculosis/ru/> (Дата обращения 19.12.2019).
2. Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 года. Доклад Секретариата 67-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. Женева; ВОЗ 2014. [The global strategy and goals for the prevention, treatment and control of tuberculosis beyond 2015. Report of the Secretariat to the 67<sup>th</sup> World Health Assembly, Geneva 2014]. (In Russ.). [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/171698/A67\\_R1-ru.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/171698/A67_R1-ru.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
3. Global tuberculosis report 2015. Geneva; WHO 2015. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/191102/9789241565059\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/191102/9789241565059_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
4. Информационный бюллетень ВОЗ 2016: (94) [Bulletin of the World Health Organization 2016: (94) (In Russ.)]. [Интернет]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (Дата обращения 19.12.2019).
5. Global tuberculosis report 2016. Geneva; WHO 2016. [Интернет]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250441/9789241565394-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Дата обращения 19.12.2019).
6. Global tuberculosis report 2017. Geneva; WHO 2017. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/handle/10665/259366?locale-attribute=en&order=desc&query=Global%20tuberculosis%20report%202017&scope=&sort\\_by=score&rpp=10&search-result=true](https://apps.who.int/iris/handle/10665/259366?locale-attribute=en&order=desc&query=Global%20tuberculosis%20report%202017&scope=&sort_by=score&rpp=10&search-result=true) (Дата обращения 19.12.2019).
7. Цыбикова Э.Б. Эпидемиологические индикаторы туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Социальные аспекты здоровья населения. 2012; 5 (27) [Электронный научный журнал] [Tsybikova E.B. Epidemiological indicators of tuberculosis associated with HIV infection. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya 2012; 5 (27) (In Russ.)] [Интернет]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/62/30/lang/ru/> (Дата обращения 19.12.2019).
8. Цыбикова Э.Б. О причинах смерти впервые выявленных больных туберкулезом легких. Здравоохранение Российской Федерации 2013; (1): 15–19. [Tsybikova E.B. About the causes of death of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients. Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii 2013 (1): 15–19 (In Russ.)].
9. Global tuberculosis report 2013. Geneva; WHO 2013. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91355/9789241564656\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/91355/9789241564656_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
10. Global tuberculosis report 2014. Geneva; WHO 2014. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137094/9789241564809\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137094/9789241564809_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
11. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. ВОЗ 2015. [Guidelines for the management of latent tuberculosis infection patients. WHO 2015. (In Russ.)] [Интернет]. URL: <https://docplayer.ru/33841079-Rukovodstvo-po-vedeniyu-pacientov-s-latentnoy-tuberkuleznoy-infekciey.html> (Дата обращения 19.12.2019).
12. Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и проведения профилактической терапии изо-

- ниазидом среди лиц, живущих с ВИЧ, в условиях дефицита ресурсов. Женева; ВОЗ 2011. [Guidelines for the intensive detection of tuberculosis and prophylactic isoniazid therapy among people living with HIV in resource-poor settings. Geneva; WHO 2011 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85550/9789244500705\\_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85550/9789244500705_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
13. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva; WHO, 2010. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44286/9789241599191\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44286/9789241599191_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
  14. World Health Organization: Report of a "Lessons Learnt" Workshop on the six Pro TEST Pilot Projects in Malawi, South Africa and Zambia. Geneva; WHO 2004. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/handle/10665/68642https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68642/WHO\\_HTM\\_TB\\_2004.336.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/handle/10665/68642https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68642/WHO_HTM_TB_2004.336.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
  15. The stop TB strategy: building on and enhancing DOTs to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva; WHO 2006. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69241/WHO\\_HTM\\_STB\\_2006.368\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69241/WHO_HTM_STB_2006.368_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
  16. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extra pulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva; WHO 2007. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69463/WHO\\_HTM\\_17\\_TB\\_2007.379\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69463/WHO_HTM_17_TB_2007.379_eng.pdf?sequence=1) (Дата обращения 19.12.2019).
  17. WHO Three «I» Meeting: Intensified case finding (ICF), Isoniazid preventive therapy (IPT) and TB Infection control (IC) for people living with HIV. Report of a joint WHO HIV/AIDS and TB department meeting. Geneva; WHO 2008. [Интернет]. URL: [https://www.who.int/hiv/pub/tb/3is\\_mreport/en/](https://www.who.int/hiv/pub/tb/3is_mreport/en/) (Дата обращения 19.12.2019).
  18. Приоритетные аспекты изучения проблемы ТБ/ВИЧ в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции и ограниченных ресурсов. Женева; ВОЗ, 2010. [Priority aspects of studying TB/HIV in high prevalence of HIV infection and limited resources. Geneva; WHO 2010 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44431/9789244500309\\_rus.pdf?sequence=2](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44431/9789244500309_rus.pdf?sequence=2) (Дата обращения 19.12.2019).
  19. Лечение туберкулеза. Рекомендации. Четвертое издание. 2010. [Treatment of tuberculosis. Recommendations. Fourth edition. 2010 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789244547830\\_rus.pdf?sequence=2](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789244547830_rus.pdf?sequence=2) (Дата обращения 19.12.2019).
  20. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva; WHO 2011. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44728/9789241564380\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44728/9789241564380_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
  21. WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programs and other stakeholders. Geneva; WHO 2012. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44789/9789241503006\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44789/9789241503006_eng.pdf?sequence=1) (Дата обращения 19.12.2019).
  22. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National programs. Third edition. Geneva; WHO 2003. [Интернет]. URL: <https://docplayer.net/19228122-Treatment-of-tuberculosis-guidelines-for-national-programmes-third-edition.html> (Дата обращения 19.12.2019).
  23. Харрис А., Махер Д., Грэхэм С. ТБ/ВИЧ: Клиническое руководство. 2-е изд. ВОЗ 2006. [Harris A., Makher D., Graham S. TB/HIV: Clinical guidance. WHO 2006. Second edition. (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42830/9244546345\\_rus.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42830/9244546345_rus.pdf?sequence=3&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
  24. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. Клинический протокол для европейского региона ВОЗ / под ред. И. Ерамовой, С. Матич, М. Мюнз. Копенгаген; ВОЗ 2006. [Tuberculosis and HIV infection: management tactics for patients with co-infection. Clinical protocol for the WHO European Region / Edited by I. Eramova, S. Matic, M. Munes. Copenhagen; WHO 2006 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/78132/Chap\\_4\\_TB\\_4\\_web\\_rus.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/78132/Chap_4_TB_4_web_rus.pdf) (Дата обращения 19.12.2019).
  25. Global Tuberculosis Control: A short update to the 2009 report. Geneva; WHO 2009. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44241/9789241598866\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44241/9789241598866_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
  26. Три-И в отношении ВИЧ/ТБ. Женева; ВОЗ 2012. [Three-“I” concerning HIV/TB. Geneva; WHO 2012 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: <https://www.who.int/hiv/topics/tb/3is/ru/> (Дата обращения 19.12.2019).
  27. Информационный бюллетень ВОЗ 2016. № 94. [Bulletin of the World Health Organization 2016 (94) (In Russ.)]. [Интернет]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (Дата обращения 19.12.2019).
  28. Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis. 2016 update. Geneva; WHO 2016. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
  29. Руководство по мониторингу и оценке совместной деятельности по борьбе с ТБ/ВИЧ. Женева; ВОЗ ЮНЭЙДС 2003. [Guidelines for monitoring and evaluating collaborative TB/HIV activities. Geneva; WHO UNAIDS 2003 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/90792/9789244598191\\_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/90792/9789244598191_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
  30. Влияние эпидемии ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации. Анализ существующей информации и прогноз. Проект ВОЗ «Экономическая эффективность борьбы с туберкулезом в Российской Федерации». Информационный бюллетень ВОЗ 2005. № 4 [The impact of the HIV infection on the tuberculosis epidemic in the Russian Federation. Analysis of existing information and forecast. WHO project "Cost-effectiveness of tuberculosis control in the Russian Federation". Bulletin of the World Health Organization 2005 (4) (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/86510/WHO\\_HTM\\_TB\\_2005.357\\_4\\_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/86510/WHO_HTM_TB_2005.357_4_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
  31. Европейская базовая стратегия снижения бремени ТБ/ВИЧ. Копенгаген; ВОЗ, 2003. [European basic strategy on TB/HIV Burden Reduction. Copenhagen; WHO 2003. (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/98295/e81794r.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/98295/e81794r.pdf?ua=1) (Дата обращения 19.12.2019).
  32. Европейский план действий по ВИЧ, СПИД на 2012–2015 гг. Европейский региональный комитет. 61-я сессия. Баку, 12–15 сентября 2011. ВОЗ: [European Plan of Action on HIV, AIDS for 2012–2015. European Regional Committee. Vaku, 12–15 September 2011. WHO (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/155677/e95954R.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/155677/e95954R.pdf?ua=1) (Дата обращения 19.12.2019).
  33. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ: Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. Женева; ВОЗ [WHO policy on TB/HIV collaboration: Guidelines for national programs and other stakeholders. Geneva; WHO (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://www.who.int/tb/publications/2012/tb\\_hiv\\_policy\\_9789241503006/ru](https://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/ru) (Дата обращения 19.12.2019).

34. *Алькабес Ф., Беддел Р., Байл М. и др.* ВИЧ в тюрьмах. Практическое пособие для пенитенциарных систем Новых независимых государств. Копенгаген; Европейское региональное бюро ВОЗ: 2011: 183. [*Alcabes F., Bedell R., Bile M. et al.* HIV in prisons. A Practical Guide for penitentiary systems of the Newly Independent States. Copenhagen. European Regional Bureau of WHO 2011: 183 (In Russ.)].
35. Быстрое внедрение диагностического теста Xpert MTB/RIF. Технические и операционные рекомендации. Вопросы практического применения. Женева; ВОЗ: 2011. [Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Technical and operational recommendations. Practical Issues. Geneva; WHO 2011 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85529/9789241501569\\_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85529/9789241501569_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
36. Все против туберкулеза: Материалы Международного Европейского министерского форума. ВОЗ; Берлин, 22 октября 2007. [All Against Tuberculosis: Materials of the International European Ministerial Forum. WHO. Berlin 22 October 2007. (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/68797/E91369R.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/68797/E91369R.pdf) (Дата обращения 19.12.2019).
37. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Т. 2 (сборник инструкций). Женева; ВОЗ. [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10<sup>th</sup> revision, vol. 2 (Collection of Instructions). Geneva; WHO (In Russ.)]. [Интернет]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85973/5225032699.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Дата обращения 19.12.2019).
38. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.). Копенгаген; ВОЗ [Screening and antiretroviral therapy in adults and adolescents. Clinical protocol for the WHO European Region (update 2012). (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/157166/e95794R.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/157166/e95794R.pdf) (Дата обращения 19.12.2019).
39. Реализация стратегии ВОЗ «Остановить туберкулез». Справочник для национальных программ борьбы с туберкулезом. Женева; ВОЗ: 2009. [Implementation of the WHO "Stop TB" Strategy. Handbook for national tuberculosis control programs. Geneva: WHO 2009 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85531/9789241546676\\_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85531/9789241546676_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
40. Руководство по борьбе с туберкулезом в тюрьмах. Женева; ВОЗ: 1998. [Guidelines on tuberculosis control in prisons. Geneva; WHO 1998 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64622/WHO\\_TB\\_98.250\\_rus.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64622/WHO_TB_98.250_rus.pdf?sequence=2&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
41. Руководящие принципы сотрудничества служб по борьбе с туберкулезом и ВИЧ для оказания помощи потребителям инъекционных и других наркотиков: интегрированный подход. Женева; ВОЗ, ЮНЭЙДС: 2008. [Guidelines for collaboration between tuberculosis and HIV control services to help injecting and other drug users: an integrated approach. Geneva; WHO, UNAIDS 2008 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85526/97892414330622\\_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85526/97892414330622_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
42. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиции общественного здравоохранения. Июнь 2013 г. Обновленный перевод апрель 2014. Копенгаген; ВОЗ. [Consolidated Guidelines for the use of antiretroviral drugs for the treatment and prevention of HIV infection. Recommendations from a public health perspective. June 2013. Updated translation April 2014. (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/248298/Consolidated-Guidelines-Rus.pdf?ua=1) (Дата обращения 19.12.2019).
43. Сводное руководство по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Копенгаген; ВОЗ 2018. [Consolidated Guidelines for the treatment of drug-resistant tuberculosis. Copenhagen. WHO 2018 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329298/9789289054461-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Дата обращения 19.12.2019).
44. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томеу. Вопросы и ответы. Женева; ВОЗ: 2004. [Tuberculosis: detection, treatment and monitoring according to K. Tomen. Questions and answers. Geneva; WHO 2004 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85478/9244546035\\_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85478/9244546035_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
45. Туберкулез. Информационный бюллетень ВОЗ (104): март 2013. [Tuberculosis. Bulletin of WHO (104): March 2013 (In Russ.)]. [Интернет]. URL: [https://yandex.ru/images/search?pos=0&img\\_url=https%3A%2F%2Fmyslide.ru%2Fdocuments\\_4%2F52eba3bef9167f7a344bcfa46ed0fc4d%2Fimg2.jpg&text=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fmediacentre%2Ffactsheets%2Ffs104%2Fru&rpt=simage&lr=213&source=wiz&st-type=image](https://yandex.ru/images/search?pos=0&img_url=https%3A%2F%2Fmyslide.ru%2Fdocuments_4%2F52eba3bef9167f7a344bcfa46ed0fc4d%2Fimg2.jpg&text=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fmediacentre%2Ffactsheets%2Ffs104%2Fru&rpt=simage&lr=213&source=wiz&st-type=image) (Дата обращения 19.12.2019).
46. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO report 2003. Geneva; WHO 2003. [Internet]. URL: [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf) (Дата обращения 19.12.2019).
47. An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control: stop TB communicable diseases. Geneva; WHO 2002. [Internet]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67232/WHO\\_CDS\\_TB\\_2002.297.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67232/WHO_CDS_TB_2002.297.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
48. Anti-tuberculosis drug-resistance in the world. WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1994–1997. Geneva. [Internet]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64090/WHO\\_TB\\_97.229.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64090/WHO_TB_97.229.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
49. Antiretroviral treatment as prevention (TASP) of HIV and TB. Programmatic update. Geneva; WHO 2012. [Internet]. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70904/WHO\\_HIV\\_2012.12\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70904/WHO_HIV_2012.12_eng.pdf?sequence=1) (Дата обращения 19.12.2019).
50. *Bone A. et al.* Tuberculosis control in prisons: a manual for program managers. Geneva; WHO/ICRC: 2000. [Internet]. URL: <https://www.who.int/docstore/gtb/publications/prisonsNTP/PDF/tbprisonsntp.pdf> (Дата обращения 19.12.2019).
51. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2<sup>nd</sup> edition. Geneva; WHO 2016. [Internet]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
52. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: Policy statement. Geneva; WHO 2011. [Internet]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44602/9789241501613\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44602/9789241501613_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
53. *Van Leth F. et al.* Prevalence of tuberculosis infection and incidence of tuberculosis; a re-assessment of the Styblo rule. Bulletin of the World Health Organization 2008. Vol. 86 (1). [Internet]. URL: <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/1/06-037804.pdf?ua=1> (Дата обращения 19.12.2019).
54. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007. Geneva 2007. [Internet]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43629/9789241563141\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43629/9789241563141_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).

55. Global tuberculosis report 2012. Geneva; WHO 2012. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75938/9789241564502\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75938/9789241564502_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
56. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report Geneva; WHO 2007. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43629/9789241563141\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43629/9789241563141_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
57. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva; WHO 2008 [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43965/9789241547581\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43965/9789241547581_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
58. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva; WHO 2011. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
59. HIV in prisons. A reader with particular relevance to the Newly Independent States. Edited by Paola Bollini. WHO 2001. [Интернет]. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/78551/E77016.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/78551/E77016.pdf) (Дата обращения 19.12.2019).
60. Implementing TB diagnosis. WHO policy framework. WHO 2015. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162712/9789241508612\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162712/9789241508612_eng.pdf?sequence=1) (Дата обращения 19.12.2019).
61. Immunization, Vaccines and Biologicals. Tuberculosis. WHO 2018. [Интернет]. URL: <https://www.who.int/immunization/diseases/tuberculosis/en/> (Дата обращения 19.12.2019).
62. *Leimane V.* Treatment and management of MDR-TB in Latvia. Bulletin of the World Health Organization. 2013; 85 (5) [Интернет]. URL: <https://www.who.int/bulletin/volumes/85/5/06-037978/en/> (Дата обращения 19.12.2019).
63. Management of Tuberculosis and HIV Co-infection. Clinical Protocol for the WHO European Region. Copenhagen; WHO: [Интернет]. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/78124/E90840\\_Chapter\\_4.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/78124/E90840_Chapter_4.pdf) (Дата обращения 19.12.2019).
64. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of WHO Expert Committee. WHO Technical Report, Series 854. Geneva; WHO 1995. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO\\_TRS\\_854.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO_TRS_854.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
65. *Skrahina A. et al.* Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. Bulletin of the World Health Organization 2013; 91 (1) [Интернет]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/271238/PMC3537245.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Дата обращения 19.12.2019).
66. Towards universal access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. WHO progress report. 2010. [Интернет]. URL: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500395\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500395_eng.pdf) (Дата обращения 19.12.2019).
67. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015. WHO Progress report. 2011. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44557/9789241501330\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44557/9789241501330_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
68. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programs. Fourth edition. Geneva; WHO 2010. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf?sequence=1) (Дата обращения 19.12.2019).
69. Tuberculosis: Diagnostics Technology and Market Landscape. 2<sup>nd</sup> edition. Geneva; UNITAID/WHO 2013. [Интернет]. URL: [https://www.researchgate.net/publication/270279331\\_UNITAID\\_Tuberculosis\\_Diagnostics\\_Technology\\_Market\\_Landscape\\_2nd-edition\\_2013](https://www.researchgate.net/publication/270279331_UNITAID_Tuberculosis_Diagnostics_Technology_Market_Landscape_2nd-edition_2013) (Дата обращения 19.12.2019).
70. WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children. Geneva; WHO 2007. [Интернет]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43699/9789241595629\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43699/9789241595629_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (Дата обращения 19.12.2019).
71. World Health Organization. HIV-Associated Tuberculosis. 2017. [Интернет]. URL: [https://www.who.int/tb/areas-of-work/tb-hiv/tb-hiv\\_factsheet.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/areas-of-work/tb-hiv/tb-hiv_factsheet.pdf?ua=1) (Дата обращения 19.12.2019).
72. End TB strategy. Geneva; WHO 2015. [Интернет]. URL: [https://www.who.int/tb/End\\_TB\\_brochure.pdf?ua=1](https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1) (Дата обращения 19.12.2019).
73. World Health Organization. The Stop TB strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva; WHO 2006. [Интернет]. URL: [https://www.who.int/tb/publications/2006/who\\_htm\\_tb\\_2006\\_368.pdf](https://www.who.int/tb/publications/2006/who_htm_tb_2006_368.pdf) (Дата обращения 19.12.2019).
74. WHO. Weekly epidemiological record 2004; 79 (4) BCG vaccine: WHO position paper. Geneva; WHO 2008 [Интернет]. URL: [https://www.who.int/immunization/BCG\\_8May2008\\_RU.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/BCG_8May2008_RU.pdf?ua=1) (Дата обращения 19.12.2019).
75. WHO. Weekly epidemiological record 2007; 82 (15) — New technologies for tuberculosis control: the Stop TB Partnership's Task Force on Retooling. Geneva; WHO 2007. [Интернет]. URL: <https://www.who.int/wer/2007/en/> (Дата обращения 19.12.2019).
76. WHO. Weekly epidemiological record 2010; 85 (9). Global tuberculosis control: key findings from the December 2009 WHO report. Geneva; WHO 2010. [Интернет]. URL: <https://www.who.int/wer/2010/wer8509.pdf?ua=1> (Дата обращения 19.12.2019).

Поступила в редакцию 26.03.2020 г.

### Сведения об авторах:

*Цыбикова Эржени Батожаргаловна* — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела анализа статистики здоровья населения Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: [erzheny@bk.ru](mailto:erzheny@bk.ru); ORCID 0000-0002-9131-3584;

*Сюнякова Диляра Алимовна* — старший научный сотрудник отдела анализа статистики здоровья населения Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: [dilsun51@mail.ru](mailto:dilsun51@mail.ru); ORCID 0000-0002-9597-7695.

# Опыт применения $\beta_2$ -агонистов длительного действия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и впервые выявленным туберкулезом, в том числе ассоциированным с ВИЧ-инфекцией: вопросы эффективности и безопасности

Н.В. Багишева<sup>1</sup>, А.В. Мордык<sup>1</sup>, М.В. Моисеева<sup>1</sup>, С.В. Ситникова<sup>2</sup>,  
В.В. Антропова<sup>2</sup>, Е.Ю. Небесная<sup>1</sup>, Л.И. Бахшиева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, Омск

## Possibilities of cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease and newly diagnosed tuberculosis, including those associated with HIV infection, when prescribing long-acting $\beta_2$ -agonists

N. Bagisheva<sup>1</sup>, A. Mordyk<sup>1</sup>, M. Moiseeva<sup>1</sup>, S. Sitnikova<sup>2</sup>,  
V. Antropova<sup>2</sup>, E. Nebesnaya<sup>1</sup>, L. Bakhshieva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Clinical TB dispensary № 4, Omsk

© Коллектив авторов, 2020 г.

### Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и туберкулез (ТБ) легких являются широко распространенными патологиями органов дыхания. Оба состояния могут иметь общие факторы риска, отягощающие течение друг друга, сопровождаются развитием бронхообструктивного синдрома, требующего обязательной медикаментозной коррекции для повышения эффективности терапии как основной, так и сопутствующей патологии. **Целью исследования** явилось изучение эффективности лечения ТБ и возможного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы  $\beta_2$ -агонистов длительного действия у пациентов с ХОБЛ, впервые выявленным туберкулезом,

в том числе ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. **Материалы и методы исследования.** В простое сравнительное исследование включено 60 пациентов противотуберкулезного диспансера в возрасте 30–65 лет. Пациенты были разделены на две группы по 30 человек (ТБ+ХОБЛ и ТБ+ХОБЛ+ВИЧ), каждая из которых в течение 2 мес получала  $\beta$ -агонист длительного действия (индакатерол) в качестве терапии сопровождения для коррекции бронхообструктивного синдрома (БОС) с последующей оценкой эффективности терапии. Продолжительность наблюдения 4 мес. **Результаты.** Субъективно пациенты обеих групп отмечали быстрое развитие положительной динамики (одышка уменьшалась с 1–3-го дня приема препара-

та, кашель — в течение недели, улучшилась переносимость физических нагрузок), что подтверждалось показателями функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>). Состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось по результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД). В группе ХОБЛ+ТБ отмечается некоторое снижение среднесуточного систолического артериального давления (САД) с тенденцией к нормализации показателей, что возможно связано с уменьшением выраженности гипоксии на фоне бронхолитической терапии. В группе ХОБЛ+ТБ+ВИЧ среднесуточный уровень САД увеличился на 1 мм рт.ст., но с учетом очень низких стартовых показателей повышение АД оказывало положительное влияние на состояние пациентов. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) на фоне бронхолитической терапии не имела тенденции к увеличению. Лучшие результаты лечения ТБ получены в группе ТБ+ХОБЛ. Абациллирование к концу 2-го месяца лечения достигнуто у 76,4% пациентов 1-й группы и 45,2% 2-й группы ( $\chi^2=4,99$ ;  $p=0,02$ ). По скорости закрытия полостей распада к концу 4-го месяца лечения получены статистически значимые различия в 1-й и 2-й группах соответственно (56,3 и 32,1%;  $\chi^2=4,58$ ;  $p=0,03$ ). В группе ТБ+ХОБЛ+ВИЧ по абациллированию и закрытию полостей распада за 4 мес лечения эффект был хуже, что связано с тяжестью основного и сопутствующих заболеваний. Переносимость препарата была хорошей в обеих группах. **Заключение.** Использование в комплексной терапии  $\beta_2$ -адреномиметика длительного 24-часового действия индакатерола в дозе 300 мкг у пациентов ТБ+ХОБЛ и ТБ+ХОБЛ+ВИЧ уменьшило выраженность бронхообструктивного синдрома, улучшило качество жизни. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены некоторое уменьшение ЧСС и нормализация АД по результатам СМАД. Включение в комплексное лечение пациентов с туберкулезом в качестве терапии сопровождения  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия для коррекции бронхообструктивного синдрома у коморбидных пациентов позволило в короткие сроки достичь субъективного улучшения состояния пациентов, тем самым повысить приверженность к лечению ТБ, сократить сроки госпитализации и уменьшить вероятность инвалидизации пациентов без развития побочных эффектов со стороны других органов и систем.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, бронхообструктивный синдром,  $\beta_2$ -адреномиметика длительного действия

### Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary tuberculosis (TB) are a common pathology

among respiratory diseases. Both conditions may have common risk factors, aggravating each other, accompanied by the development of bronchial obstructive syndrome, requiring mandatory medical correction to increase the effectiveness of therapy for both the main and concomitant pathologies. The **aim** of the study was to study the effectiveness of treatment of TB in patients with COPD first diagnosed with tuberculosis, including those associated with HIV when prescribing long-acting  $\beta_2$ -agonists. **Materials and methods.** A simple comparative study included 60 patients of a TB dispensary aged 30–65 years. Patients were divided into 2 groups of 30 people (TB+COPD and TB+COPD+HIV), each of whom for 2 months received a long-acting  $\beta$ -agonist (indacaterol) as an accompanying therapy for the correction of bronchial obstructive syndrome (BOS), with subsequent assessment of the effectiveness of therapy. **Results.** Subjectively, patients of both groups noted the rapid development of positive dynamics (shortness of breath decreased from 1–3 days of taking the drug, coughing — within a week, tolerance to physical exertion improved), which was confirmed by indicators of the function of external respiration (FEV<sub>1</sub>). The state of the cardiovascular system was assessed by the results of daily monitoring of blood pressure (BPM). In the COPD+TB group, there is a certain average daily systolic blood pressure (SBP) with a tendency to normalize indicators, which is possibly associated with a decrease in the severity of hypoxia during bronchodilator therapy. In the COPD+TB+HIV group, the average daily level of SBP increased by 1 mm Hg, but given the very low starting rates, the increase in blood pressure had a positive effect on the patients' condition. The average heart rate (HR) during bronchodilator therapy did not tend to increase. The best TB treatment results were obtained in the TB+COPD group. In terms of the closure rate of TB+COPD decay cavities — 26.6%, TB+COPD+HIV — 20.0%), the TB+COPD+HIV group had longer periods of abacillation and closure of decay cavities, which is associated with the severity of the underlying and associated diseases. The drug was well tolerated in both groups. **Conclusion.** The use of 300 mcg long-acting  $\beta$ -adrenomimetics in the complex therapy of  $\beta_2$ -adrenergic agonists for patients with TB+COPD and TB+COPD+HIV can reduce the severity of bronchial obstruction syndrome, improve quality of life, increase adherence to TB treatment, thereby shortening hospitalization and reduce the likelihood of disability of patients, without the development of side effects from other organs and systems.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis, bronchial obstructive syndrome, long-acting  $\beta_2$ -adrenomimetics

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое заболевание легких, характеризующееся прогрессирующим воспалением дыхательных путей и постоянным ограничением воздушного потока. ХОБЛ считается одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, становится третьей по значимости причиной смерти среди людей во всем мире после сердечных заболеваний и инсульта [1]. Распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет от 10,1 до 15,8% [2]. Смертность от ХОБЛ с 1990 г. увеличилась на 12% [1–3].

Тема хронической бронхолегочной патологии является актуальной еще и по причине сохранения достаточно большого резервуара туберкулезной инфекции [4]. Туберкулез (ТБ) также остается глобальной проблемой здравоохранения и затрагивает 8,8 млн человек ежегодно; кроме того, постоянно увеличивается число случаев ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [5–8].

Одновременно возрастает число пациентов с сочетанной патологией, в частности ХОБЛ и ТБ [9], поэтому понимание особенностей ведения данной категории пациентов является актуальным для фтизиатрии и пульмонологии. Признаны общие факторы риска для обоих заболеваний: курение, ухудшение состояния иммунной системы. ТБ легких может повысить вероятность последующего развития ХОБЛ даже после завершения эффективного лечения ТБ, а ХОБЛ утяжеляет течение ТБ. Наблюдается двунаправленная взаимосвязь между этими двумя заболеваниями легких, каждое из которых может выступать в качестве независимого фактора риска для другого, что имеет важные последствия для соответствующего долгосрочного лечения ТБ и ХОБЛ [10].

Несмотря на эффективную в большинстве случаев противотуберкулезную терапию, в исходе воспалительного процесса возможно формирование больших остаточных изменений в виде фиброза, склероза или цирроза, что у двух третей пациентов ведет к возникновению бронхообструктивного синдрома (БОС). БОС различной степени тяжести встречается практически при всех формах ТБ легких, частота его выявления зависит от длительности течения специфического процесса и от выраженности остаточных изменений в легких [11–13].

Клинические особенности ХОБЛ могут способствовать длительному, хроническому течению ТБ, а ТБ, в свою очередь, практически всегда сопровождается развитием БОС, что в последующем может привести к раннему формированию ХОБЛ. При сочетанной патологии следует рассматривать комплексный подход к улучшению контроля и управления над общими

условиями и факторами риска, влияющими на развитие обоих заболеваний [14, 15] для улучшения качества ведения и прогноза данной категории пациентов.

Помимо функции дыхания, ХОБЛ следует оценивать на основе симптомов, частоты и тяжести обострений, функционального состояния пациента и качества жизни, связанного со здоровьем [16, 17, 18]. Терапия БОС направлена на повышение толерантности к физической нагрузке и снижение одышки, улучшение повседневной деятельности. Это может быть достигнуто путем подбора лекарственных средств для снижения гиперинфляции, частоты и тяжести обострения. Во всех рекомендациях бронходилататоры приводятся в качестве базовой терапии для всех этапов ХОБЛ. К ним относятся длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергики (ДДАХ), которые являются наиболее эффективными при регулярном лечении в клинически стабильной фазе. Эффективность бронходилататоров должна оцениваться с точки зрения функциональности (облегчение бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции), симптоматического (толерантность к физической нагрузке, выраженность одышки), а также клинического улучшения (уменьшение количества или тяжести обострений).

Индакатерол является представителем агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия с однократным применением в течение суток. Его характеристика позволяет монотерапию, которое, наряду с быстрым началом действия, обеспечивает 24-бронхолитический эффект, делая его потенциально полезным для повышения комплаенса с пациентом [19]. Механизм, лежащий в основе свойств индакатерола (быстрое начало действия и стойкость эффекта), зависит от его специфического взаимодействия с липидной мембраной гладкомышечных клеток дыхательных путей и его большей способности к диффузии в липофильных компонентах после ингаляции по сравнению с предыдущим поколением ДДБА. Профиль безопасности ДДБА сопоставим с таковым плацебо [20].

При использовании ДДБА всегда следует относиться с вниманием к пациентам с ХОБЛ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией или аритмиями. Основная часть исследований по изучению эффективности и безопасности индакатерола проведена относительно пациентов с ХОБЛ и лишь единичные — у больных ТБ.

Ученые из Южной Кореи на небольшом количестве пациентов изучили эффективность 150 мг индакатерола в комплексной терапии ХОБЛ и ТБ. Из 136 рандомизированных пациентов 119 (87,5%) завершили исследование. Получено статистически значимое улучшение показателя индекса одышки ( $TD=0,78$ ,  $p<0,05$ ) и численное улучшение респираторной функции.

торной анкеты St George для оценки ХОБЛ ( $TD=-2,36$ ,  $p=0,3563$ ) [21].

Таким образом, на наш взгляд, будет интересен вопрос использования  $\beta_2$ -агонистов длительного действия для лечения бронхообструктивного синдрома у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ+ТБ.

### Цель исследования

Оценить эффективность лечения ТБ и вероятность развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ, впервые выявленным туберкулезом, в том числе ассоциированным с ВИЧ, при назначении  $\beta_2$ -агонистов длительного действия для коррекции БОС.

### Материалы и методы исследования

Проведено простое проспективное сравнительное исследование, в которое включено 60 пациентов. Критерии включения: впервые выявленный туберкулез легких, наличие ХОБЛ различной степени тяжести, наличие ВИЧ-инфекции, обязательное выполнение рентгенографии ОГК или МСКТ ОГК, спирометрии, информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 30 до 65 лет. Критерии исключения: возраст моложе 30 и старше 65 лет, отсутствие сопутствующей ХОБЛ, отсутствие спирометрии, подтверждающей наличие ХОБЛ, несогласие пациентов на участие в исследовании.

Пациенты разделены на группы сравнения в зависимости от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции: 1-я группа — 30 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и ХОБЛ, получающих индакатерол 300 мкг в виде бризхалера 1 раз в сутки, 2-я группа — 30 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ и ВИЧ-инфекцией, получающих индакатерол 300 мкг в виде бризхалера 1 раз в сутки. В обеих группах преобладали мужчины. Средний возраст пациентов в группах составил  $48,15 \pm 5,6$  года у мужчин и  $49,0 \pm 6,3$  года у женщин ( $z=2,961$ ,  $p=0,007$ ), причем во 2-й группе пациенты были моложе, средний возраст  $45,23 \pm 5,6$  года.

Пациенты получали препарат в течение 2 мес, всем проводились рентгенография ОГК, микроскопия мокроты на наличие КУМ, посев мокроты на МБТ, спирометрия, балльная оценка жалоб пациента, САТ-тест, оценка одышки по шкале mMRC, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография (ЭхоКГ). Эффективность терапии ХОБЛ оценивалась по динамике вышеуказанных показателей, влияние бронхолитической терапии на эффективность лечения ТБ оценивалось по скорости негативации мазка, абациллированию (по результатам посева), закрытию полостей распада. Переносимость препарата оценивалась по субъективной симптоматике

(общее состояние, тахикардия) и СМАД. Контрольное обследование в группах проводилось через 2 и 4 мес лечения.

Диагноз ТБ устанавливался на основании рентгенологических и лабораторных исследований, ХОБЛ — на основании жалоб с балльной оценкой симптомов, данных анамнеза (частота обострений), спирографии (постбронходилатационный  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ ,  $ОФВ_1 > 70\%$  — легкая степень,  $50\% < ОФВ_1 < 70\%$  — средней тяжести,  $30\% < ОФВ_1 < 50\%$  — тяжелая,  $ОФВ_1 < 30\%$  — крайне тяжелая). Балльная оценка симптомов: одышка: 0 — нет, 1 — при быстрой ходьбе, 2 — при обычной ходьбе  $> 100$  метров, 3 — при обычной ходьбе  $< 100$  метров, 4 — в покое. Кашель: 0 — нет кашля, 1 — непостоянный утренний кашель, 2 — постоянный утренний кашель, 3 — постоянный кашель в течение всего дня, 4 — приступообразный кашель в течение суток. Мокрота: 0 — нет мокроты, 1 — скудная слизистая мокрота, 2 — обильная слизистая мокрота, 3 — гнойная мокрота. Общее самочувствие оценивалось по 10-балльной визуально-аналоговой шкале, где 0 баллов — очень плохое самочувствие, 10 баллов — отличное самочувствие (согласно субъективной оценке пациентов). В зависимости от полученных результатов пациенты были разделены на группы А, В, С и D.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Statistica 7.0: рассчитывались показатели описательной статистики, достоверность различий показателей в группах определяли с помощью критерия  $\chi^2$ , для сравнения количественных данных в группах применялся критерий Манна-Уитни.

### Дизайн исследования

Исследование включало три этапа: 1-й этап (вводный, 1 неделя) — проведение обследования для уточнения диагноза ТБ и ХОБЛ, назначение терапии, обучение пользованию ингалятором; 2-й этап (2 мес) — лечение БОС у пациентов с ХОБЛ и ТБ и наблюдение, 3-й этап (2 мес) — продолжение лечения ТБ, динамическое наблюдение без бронхолитической терапии.

Для подтверждения диагноза ХОБЛ всем пациентам проведено клиническое и инструментальное обследование. По проявлениям ХОБЛ пациенты имели сходные по степени выраженности жалобы и показатели инструментальных методов исследования. Пациенты были сопоставимы по показателям постбронходилатационного  $ОФВ_1$ : в 1-й группе — 28,5, во 2-й группе — 55,32, что соответствует средней тяжести ХОБЛ по GOLD. По категориям пациенты распределились в группах следующим образом: группа А (1-я группа — 10,0%; 2-я группа — 16,7%;  $\chi^2=1,60$ ;

$p=0,21$ ); группа В (50,0 и 60,0% соответственно;  $\chi^2=0,56$ ;  $p=0,44$ ), группа С (20,0 и 13,3%;  $\chi^2=1,28$ ;  $p=0,26$ ), группа D (13,3 и 10,0% соответственно;  $\chi^2=0,35$ ;  $p=0,55$ ).

Основным методом своевременного выявления ТБ является плановая флюорография. Преобладающей формой впервые выявленного туберкулеза в группах был инфильтративный ТБ, что отражает общие тенденции структуры клинических форм туберкулеза при первичной заболеваемости [13]. Инфильтративный ТБ был диагностирован практически у 80% пациентов обеих групп. В каждой группе оценивался процент пациентов с распадом легочной ткани, бактериовыделением, лекарственной устойчивостью. Распад легочной ткани был выявлен у 46,6% пациентов 1-й группы и 80% — во 2-й группе ( $\chi^2=5,69$ ;  $p=0,02$ ). Бактериовыделение наблюдалось в 53,3 и 56,6% случаев ( $\chi^2=0,09$ ;  $p=0,76$ ), лекарственная устойчивость — в 60,0 и 40,0% ( $\chi^2=2,68$ ;  $p=0,10$ ) соответственно.

Еще одной задачей исследования была оценка переносимости, безопасности применения и вероятности развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы в обеих группах. Для решения поставленной задачи всем пациентам проведено СМАД и ЭхоКГ. Среднедневное систолическое артериальное давление (САД) в 1-й группе —  $122,23 \pm 20,0$  мм рт.ст., во 2-й группе —  $118,23 \pm 20,0$ ; средненочное САД —  $113,23 \pm 19,72$  и  $108,23 \pm 19,72$  мм рт.ст. соответственно. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в 1-й группе —  $83,82 \pm 11,16$ ; во 2-й группе —  $87,82 \pm 11,16$  в минуту.

Статистически значимых различий по показателям СМАД и ЭхоКГ в наблюдаемых группах не было, обращают на себя внимание низкие цифры артериального давления и склонность к тахикардии. Это может быть связано как с основным и сопутствующими заболеваниями, так и с побочными эффектами противотуберкулезных препаратов.

После вводного периода пациенты в течение 2 мес получали индакатерол 300 мкг в виде бризхалера под наблюдением среднего медицинского персонала отделения.

## Результаты исследования

По истечении 2 мес всем пациентам была проведена клиническая, лабораторная и рентгенологическая оценка состояния. Получено клинически значимое улучшение состояния пациентов по ХОБЛ, степень выраженности бронхообструктивного синдрома уменьшилась, пациенты отмечали снижение выраженности одышки, кашля, улучшение качества жизни (табл. 1).

При оценке субъективного состояния большинство пациентов отмечали быстрое развитие положительной динамики состояния (одышка уменьшалась с 1–3-го дня приема препарата, кашель у части пациентов — в течение недели, отмечено улучшение переносимости физических нагрузок).

При объективном анализе результатов проводимого лечения достигнута положительная динамика показателей функции внешнего дыхания в обеих группах, но при этом получены достоверные различия по показателям одышки, ОФВ<sub>1</sub> в группах сравнения. Пациенты без ВИЧ-инфекции несколько лучше реагировали на бронхолитическую терапию, отмечали выраженное уменьшение одышки, по спирометрии — ОФВ<sub>1</sub>.

Для оценки влияния  $\beta_2$ -агониста длительного действия на состояние сердечно-сосудистой системы мы анализировали показатели среднесуточного систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), средненочного и среднедневного САД и ДАД, средние показатели ЧСС (табл. 2).

В группе ХОБЛ+ТБ отмечается некоторое снижение среднедневного САД с тенденцией к нормализации

Таблица 1

### Динамика клинико-инструментальных показателей ХОБЛ в сравниваемых группах

Показатель	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		z, p
	начало	через 2 мес	начало	через 2 мес	
Постбронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> , %	58,5	68,3	55,32	63,4	$z=3,678$ ; $p=0,052$
САТ-тест, баллы	13,2	7,3	11,3	8,2	$z=3,768$ ; $p=0,001$
mMRC — шкала одышки	2,2	1,2	2,3	1,4	$z=2,356$ ; $p=0,019$
Общее самочувствие, баллы	4,3	6,4	4,1	7,3	$z=3,123$ ; $p=0,052$
Одышка, баллы	2,51	1,6	2,66	1,9	$z=2,643$ ; $p=0,006$
Кашель	2,75	2,4	2,79	2,6	$z=0,455$ ; $p=0,699$
Мокрота	1,2	1,0	1,4	0,9	$z=0,456$ ; $p=0,645$

**Динамика показателей систолического и диастолического артериального давления (мм рт.ст.) в сравниваемых группах**

Показатель	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)		z, p
	начало	через 2 мес	начало	через 2 мес	
Среднедневное систолическое артериальное давление	122,23±20,0	120,23±20,0	118,23±20,0	119,98±20,0	z=3,734; p=0,053
Среднедневное диастолическое артериальное давление	75,58±14,41	71,58±14,41	71,58±14,41	72,66±14,41	z=0,152; p=0,696
Среднедневное систолическое артериальное давление	113,23±19,72	112,23±19,72	108,23±19,72	108,11±18,72	z=3,686; p=0,000
Среднедневное диастолическое артериальное давление	70,17±14,40	69,17±14,40	67,17±14,40	68,56±14,40	z=2,380; p=0,017
Среднее систолическое артериальное давление	117,0±20,97	116,0±20,97	113,0±20,97	114,0±20,97	z=2,863; p=0,004
Среднее диастолическое артериальное давление	72,41±12,81	70,41±12,81	69,41±12,81	69,98±12,81	z=0,388; p=0,698
Средняя частота сердечных сокращений	83,82±11,16	78,82±11,16	87,82±11,16	84,56±11,16	z=0,512; p=0,609
Среднее пульсовое артериальное давление	46,47±10,46	44,22±10,46	46,15±10,46	43,22±10,46	z=0,000; p=1,000

показателей, что возможно связано с уменьшением выраженности гипоксии на фоне бронхолитической терапии. В группе ХОБЛ+ТБ+ВИЧ среднедневной уровень САД увеличился на 1 мм рт.ст., но с учетом очень низких стартовых показателей некоторое повышение АД оказывает положительное влияние на состояние пациентов — как указывалось выше, они отмечали улучшение общего самочувствия.

Средняя ЧСС на фоне приема бронхолитиков не имеет тенденции к увеличению, как это отмечается в перечне побочных эффектов  $\beta_2$ -адреномиметиков. Пациенты обеих групп исходно имели склонность к тахикардии (в 1-й группе исходная ЧСС составляла 83,82 в минуту; во 2-й группе — 87,82 в минуту). Через 2 мес терапии отмечено уменьшение ЧСС в абсолютных цифрах (в 1-й группе — до 78,82 в минуту; во 2-й группе — до 84,56 в минуту). Хотя различия были статистически незначимы, даже столь незначительное уменьшение ЧСС положительно сказывалось на общем самочувствии пациентов. Возможно, это связано с уменьшением выраженности бронхообструктивного синдрома и явлений гипоксии.

Контроль дневного и ночного САД и ДАД, ЧСС позволит объективно контролировать состояние сердечно-сосудистой системы пациентов в ответ на дополнение бронхолитической терапии препаратами  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия, которые могут быть назначены пациентам в ТБ или ТБ+ВИЧ при наличии у них ХОБЛ. Показатели ЭхоКГ также оставались прежними, что положительно характеризует препарат индакатерол. В короткие сроки изменений

показателей ЭхоКГ получено не было, долгосрочные результаты требуют дальнейшего наблюдения за пациентами.

Лечение туберкулеза осуществлялось в соответствии со стандартами терапии по I, II, III, IV режимам терапии в зависимости от формы туберкулеза и лекарственной устойчивости МБТ. В 1-й группе по I режиму — 25%, по II — 21%, по III — 22%, по IV — 44% пациентов. Во 2-й группе по I режиму — 20%, по II — 27%, по III — 7%, по IV — 43% пациентов. Эффективность терапии туберкулеза оценивалась через 2 и 4 мес терапии. Одновременно с химиотерапией пациенты в течение 2 мес получали  $\beta_2$ -агонист длительного действия.

Анализ результатов лечения ТБ показал наличие динамики в обеих группах, но статистически значимо лучшие результаты получены на фоне одновременного приема длительно действующего  $\beta_2$ -агониста в группе ТБ+ХОБЛ. Абациллирование к концу 2-го месяца лечения достигнуто у 76,4% пациентов 1-й группы и 45,2% пациентов 2-й группы ( $\chi^2=4,99$ ;  $p=0,02$ ). По скорости закрытия полостей распада к концу 4-го месяца лечения получены различия (56,3 и 32,1%;  $\chi^2=4,58$ ;  $p=0,03$ ), доказывающие положительное влияние бронхолитической терапии на эффективность лечения в группе ТБ+ХОБЛ. Группа ТБ+ХОБЛ+ВИЧ имела более длительные сроки абациллирования и закрытия полостей распада, что связано с тяжестью основного и сопутствующих заболеваний.

Переносимость индакатерола была хорошей, отказа от приема препарата не было, все пациенты завершили 2-месячный курс. При субъективной оценке

состояния ни в 1-й, ни во 2-й группе пациенты не отмечали повышения АД, ЧСС или других побочных эффектов; кроме того, при проведении СМАД отмечена положительная динамика в нормализации среднесуточных показателей САД и ДАД и уменьшение ЧСС (в абсолютных цифрах) в обеих группах. Возможно, это связано с уменьшением выраженности бронхообструктивного синдрома, а следовательно и гипоксии, что косвенно могло ранее способствовать тахикардии.

## Заключение

Включение в комплексную терапию пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ+ТБ и ТБ+ХОБЛ+ВИЧ при наличии бронхообструктивного синдрома  $\beta_2$ -адреномиметика длительного действия позволяет достичь положительной динамики в течение обоих процессов. Применение бронхолитиков значительно уменьшает одышку при ХОБЛ, улучшает отхождение мокроты, тем самым оказывая положительное влияние на общее состояние, качество жизни пациентов, повышая комплаенс и приверженность к лечению.

Купирование бронхообструктивного синдрома оказывает положительное влияние и на течение туберкулезного процесса. Восстановление вентиляции легочной ткани способствует лучшему отхождению

мокроты, ускорению абациллирования и закрытию полостей распада.

Уменьшение гипоксии способствует снижению ЧСС и стабилизации АД, что благоприятно сказывается на самочувствии пациента и увеличивает комплаенс в лечении основного заболевания.

Таким образом, использование в комплексной терапии  $\beta_2$ -адреномиметика длительного 24-часового действия индакатерола 300 мкг у пациентов ТБ+ХОБЛ и ТБ+ХОБЛ+ВИЧ позволяет уменьшить выраженность бронхообструктивного синдрома, улучшить качество жизни, повысить приверженность к лечению, что способствует сокращению сроков госпитализации, а следовательно и затрат на стационарное лечение. Сокращение стационарного лечения позволит экономить средства на приобретение бронхолитических препаратов для терапии сопровождения у пациентов с сочетанной патологией. Самоконтроль АД и ЧСС у пациентов любого возраста с различной сопутствующей патологией является простым, доступным и эффективным методом, позволяющим уже на начальных этапах применения препарата (1–2 мес) выявить возможные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и осуществить своевременную отмену препарата или перевод на препараты других групп при необходимости.

## Список литературы

- Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease report 2019 [Electronic resource]. 2019. Access mode: www.goldcopd.org.
- Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study. *Lancet* 2007; 370 (9589): 741–750.
- Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017; 5 (9): 691–706.
- Багешева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2014; 9 (4) (36): 329–331. [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Batishcheva T.L. Tuberculosis and COPD: problems of comorbidity. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2014; 9 (4) (36): 329–331 (In Russ.)].
- Bates M.N., Khalakdina A., Pai M., Chang L. et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2007; (167): 335–342.
- O'Toole R.F., Shukla S.D., Walters E.H. TB meets COPD: An emerging global co-morbidity in human lung disease. *Tuberculosis* 2015; 95 (6): 659–663. doi: 10.1016/j.tube.2015.08.005.
- Сагалбаева Г.Ж., Мордык А.В., Кортусова Л.Н., Евдокименко С.И. Причины формирования и структура клинических форм туберкулеза ранних и поздних рецидивов заболевания. *Туберкулез и болезни легких* 2015; (5): 163–164. [Sagalbaeva G.Zh. Mordyk A.V., Kortusova L.N., Evdokimenko S.I. The reasons for the formation and structure of the clinical forms of tuberculosis of early and late relapses of the disease. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2015; (5): 163–164 (In Russ.)].
- Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Журавлев В.Ю. и др. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Москва 2015; 240. [Skornyakov S.N., Shul'gina M.V., Zhuravlev V.Yu. i dr. Phthisiology. National clinical guidelines. Moscow 2015; 240 (In Russ.)].
- Lee C.H., Lee M.C., Lin H.H., Shu C.C. et al. Pulmonary Tuberculosis and Delay in Anti-Tuberculous Treatment Are Important Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One* 2012; 7 (5). doi.org/10.1371/journal.pone.0037978.
- Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы 2016. *Лечащий врач* 2016; (4): 78. [Vizel' A.A., Vizel I.Yu. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Condition 2016. *Lechashchij vrach* 2016; (4): 78 (In Russ.)].
- Yablonskiy P.K., Galkin V.B., Shul'gina M.V., Vizel A.A. Tuberculosis in Russia: its history and its status today. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015; 191 (4): 372–376.
- Yeh J.J., Wang Y.C., Kao C.H. Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Overlap Syndrome Increases the Risk of Incident Tuberculosis: A National Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11 (7) e0159012.
- Kim J.H., Park J.S., Kim K.H., Jeong H.C. et al. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013; 143 (4): 1018–1024.
- Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *International Journal of COPD* 2015; (10): 95–109.
- Hung Ch., Chien J., Ou Ch. Associated Factors for Tuberculosis Recurrence in Taiwan: A Nationwide Nested Case-Control Study from 1998 to 2010. *PLoS One* 2015; 10 (5): 124–128.
- Rossi A., Polese G. Indacaterol: a comprehensive review. *Int. J. COPD* 2013; 8: 353–368. doi: 10.2147/COPD.S21625.

17. Burrows B., Fletcher C.M., Heard B.E., Jones N.L., Wootliff J.S. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet* 1966; 287: 830–835. doi: 10.1016/S0140-6736(66)90181-4.
18. Garcia-Rio F., Lores V., Mediano O., Rojo B., Hernanz A., López-Colazo E., Alvarez-Sala R. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (6): 506–512. doi: 10.1164/rccm.200812-1873OC.
19. Korn S., Kerwin E., Atis S., Amos C., Owen R., Lassen C. INSIST Study Group Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice daily in COPD: a 12 week study. *Respir. Med.* 2011; 105: 719–726. doi: 10.1016/j.rmed.2011.02.008.
20. Jones P., Mahler D.A., Gale R., Owen R., Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 892–899. doi: 10.1016/j.rmed.2011.02.013.
21. Kim C.J., Yoon H.K., Park M.J., Yoo K.H., Jung K.S., Park J.W., Lim S.Y., Shim J.J., Lee Y.C., Kim Y.S., Oh Y.M., Kim S., Yoo C.G. Inhaled indacaterol for the treatment of COPD patients with destroyed lung by tuberculosis and moderate-to-severe airflow limitation: results from the randomized INFINITY study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017 May 29; 12: 1589–1596. doi: 10.2147/COPD.S128750.

Поступила в редакцию 11.09.2019 г.

### Сведения об авторах:

*Багешева Наталья Викторовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID 0000-0003-3668-1023;

*Мордык Анна Владимировна* — заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru. ORCID 0000-0001-6196-7256;

*Моисеева Марина Викторовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: lisnyak80@mail.ru;

*Ситникова Светлана Владимировна* — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе Клинического противотуберкулезного диспансера № 4; 644050, Омск, ул. Химиков, д. 8А; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru;

*Антропова Виктория Владимировна* — врач-фтизиатр Клинического противотуберкулезного диспансера № 4; 644050, Омск, ул. Химиков, д. 8А; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru;

*Небесная Екатерина Юрьевна* — ординатор кафедры поликлинической терапии Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; Омск; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru;

*Бахшиева Лейла Ильгамовна* — ординатор кафедры поликлинической терапии Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru.

# Опыт организации лечения больных активным туберкулезом с лекарственной устойчивостью на санаторном этапе

**З.М. Закирова**

Санаторий «Лесное», Тольятти

## Experience in organizing the treatment of patients with active drug-resistant tuberculosis on sanatorium stage

**Z. Zakirova**

Sanatorium "Lesnoe", Tolyatti

© З.М. Закирова, 2020 г.

### Резюме

Санаторный этап в нашей стране остается важным звеном в комплексной терапии больных туберкулезом. Опыт ФГБУ санаторий «Лесное» доказывает высокую эффективность санаторного этапа лечения больных активным туберкулезом с лекарственной устойчивостью (туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью — МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью — ШЛУ) к противотуберкулезным препаратам при применении комплексного подхода к терапии этого контингента пациентов и лечения как основного, так и сопутствующих заболеваний, обосновывает использование как медикаментозного, так и инструментальных методов лечения, а также систематического инструментального контроля этого лечения. В статье обобщен опыт организации лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом в ФГБУ санаторий «Лесное», освещены вопросы взаимодействия санаториев с ПТД (противотуберкулезными диспансерами), а также изложены предложения по

реорганизации работы СКУ (санаторно-курортных учреждений) в современных условиях с целью дальнейшего совершенствования санаторного этапа лечения больных активным туберкулезом.

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственно-устойчивый туберкулез, санаторно-курортное лечение, развитие санаторной службы

### Summary

The article summarizes the experience of treating patients with drug-resistant tuberculosis at the FSBI (Federal State Budgetary Institution) sanatorium "Lesnoye", highlights the issues of the interaction of sanatoriums with TB Dispensary (Tuberculosis Dispensary), and also offers suggestions for reorganizing the work of SI (Sanatorium Institution) in modern conditions.

**Keywords:** tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, health resort therapy, sanatorium service development

### Введение

В 1993 г. Всемирная организация здравоохранения объявила туберкулез глобальной проблемой. Российская Федерация вошла в список 22 стран, в которых ситуация признана наиболее угрожающей. За

последние годы в результате повышения эффективности работы противотуберкулезной службы в нашей стране удалось добиться стабилизации, а затем и снижения показателей заболеваемости туберкулезом, распространенности и смертности от этого заболевания. Вместе с тем по данным Центра мониторинга

противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции, а также рост доли пациентов с множественной либо широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам не позволят существенно снизить показатель заболеваемости туберкулезом и в дальнейшем приведут к росту летальности пациентов с туберкулезом в ряде субъектов Российской Федерации. Вследствие этого говорить о скорой «полной и безоговорочной капитуляции туберкулеза в стране» пока еще рано.

Санаторный этап лечения является важным звеном в комплексной терапии больных туберкулезом. Вместе с тем лечение больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, в том числе с сопутствующими заболеваниями, требует в большей степени медикаментозного лечения дорогостоящими лекарственными средствами, нежели воздействия природно-климатических факторов, а также систематического инструментального контроля этого лечения, что необходимо учитывать в организации санаторного лечения этой когорты больных. Однако на практике, к сожалению, этот нюанс учитывается не всегда.

### Цель публикации

Целью публикации данной статьи является внедрение в повседневную практику нового видения врачами-фтизиатрами места и роли федеральных санаториев в лечении больных туберкулезом на современном этапе, принципа отбора больных на санаторное лечение для федеральных санаториев, в первую очередь больных активным ЛУ-туберкулезом, а также ознакомление читателей с опытом работы санатория «Лесное» в этом направлении.

### Материалы и методы исследования

ФГБУ санаторий «Лесное» является санаторно-курортным учреждением для больных туберкулезом и находится в ведении Минздрава России. Предметом и целями деятельности учреждения являются осуществление медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения, а также оказание специализированной медицинской помощи взрослым по профилю: туберкулез органов дыхания, туберкулез мочеполовых органов, туберкулез костей и суставов.

В конце 2011 г. в санатории было проведено статистическое исследование с целью изучения структуры больных, направленных на лечение из противотуберкулезных диспансеров (ПТД) за 2009–2011 гг.

Анализ результатов исследования выявил тенденцию к увеличению количества больных с клинически излеченным туберкулезом, состоящих на учете в ПТД

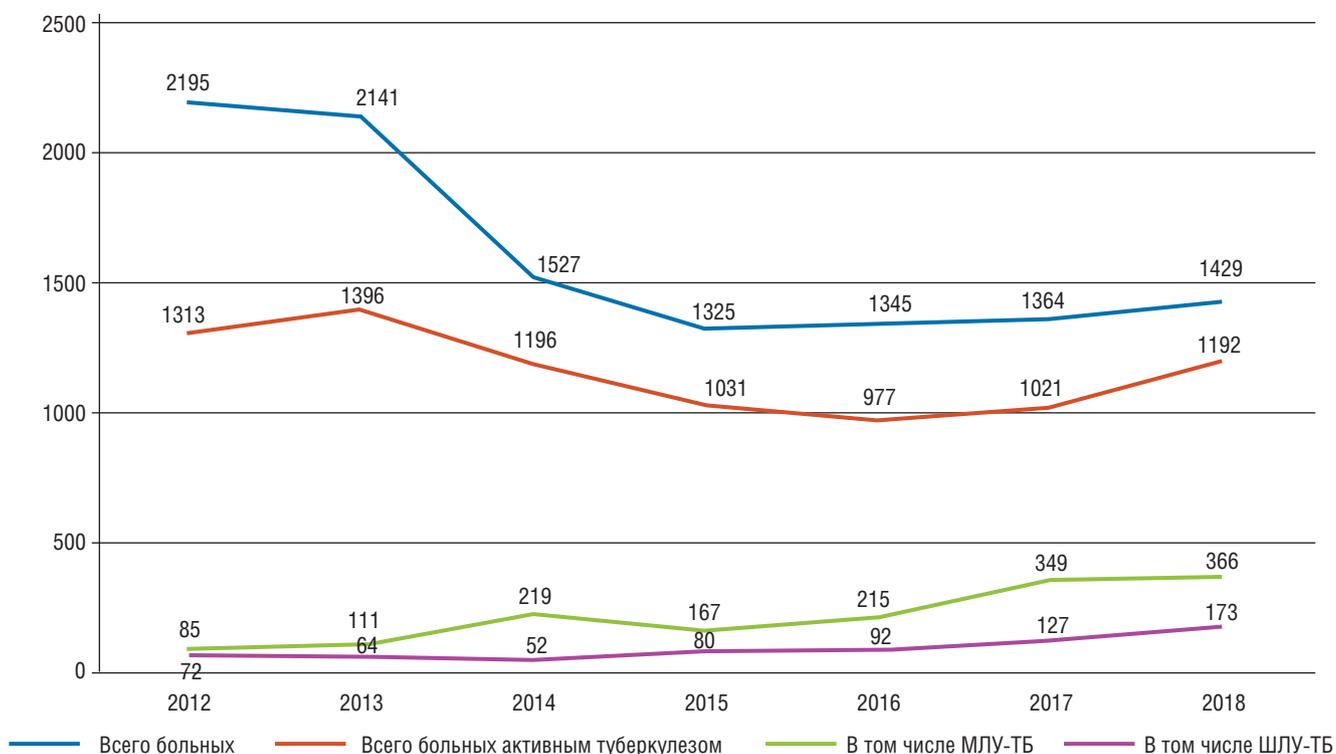
по месту жительства по III группе диспансерного учета и, соответственно, к уменьшению количества больных активным туберкулезом, что свидетельствует о крайне неэффективном использовании дорогостоящей санаторной койки.

На основании полученных данных администрацией «Лесного» было принято решение с 2012 г. ориентироваться на лечение абациллированных больных преимущественно активным туберкулезом, в том числе с осложнениями и с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет 1-го и 2-го типа, токсический гепатит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, вирусный гепатит В и С, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.), также ЛУ-туберкулезом.

В соответствии с принятым решением на основании существующих рекомендаций были разработаны локальные нормативные акты по организации оказания медицинской помощи по осуществлению медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения, а также оказанию специализированной медицинской помощи по профилю деятельности: «Положение об оказании медицинской помощи больным туберкулезом в ФГБУ санаторий “Лесное”», «Положение об оказании медицинской помощи больным туберкулезом, госпитализированным в ФГБУ санаторий “Лесное”», «Положение о приемно-диагностическом отделении», «Правила оказания медицинской помощи больным с терапевтическими заболеваниями», «Правила оказания медицинской помощи больным при инфекционных заболеваниях», «Правила оказания медицинской помощи пациентам при заболеваниях нервной системы», «Правила оказания медицинской помощи по профилю “Хирургия”», «Правила оказания медицинской помощи больным по профилю “Эндокринология”», «Правила оказания медицинской помощи больным по профилю “Урология”», «Правила оказания медицинской помощи женщинам с гинекологическими заболеваниями».

В соответствии с ними с 2012 г. на этапе согласования путевок на санаторно-курортное лечение нами проводится отбор больных активным МЛУ- и ШЛУ-туберкулезом (с полирезистентным туберкулезом поступил 1 человек и статистически он не учитывался) и больных после оперативных вмешательств на органах дыхания. В итоге за прошедший период существенно возросла доля больных МЛУ и ШЛУ-туберкулезом на фоне увеличения общего количества больных активным туберкулезом. Динамику поступления больных активным туберкулезом, в том числе МЛУ и ШЛУ-туберкулезом, в ФГБУ санаторий «Лесное» за 2012–2018 гг. можно видеть на рисунке.

По нашим данным, из 11 326 человек, пролеченных в санатории с 2012 по 2018 г., 8126 (71,7%)



**Рисунок.** Динамика поступления больных активным туберкулезом, в том числе с МЛУ и ШЛУ-ТБ в ФГБУ санаторий «Лесное» за 2012–2018 гг. (абс. ч.)

составили больные активным туберкулезом. Из них больных ЛУ-туберкулезом было 2142 (26,7%), в том числе МЛУ-туберкулезом — 1512 (18,6%) и ШЛУ-туберкулезом — 660 человек (8,1%) (табл. 1).

С января 2014 г. ФГБУ санаторий «Лесное» принимает на лечение и реабилитацию категорию больных после оперативных вмешательств на органах дыхания п/п туберкулеза легких через 1–2 мес после операции. По итогам 2018 г. практически каждый четвертый/пятый наш пациент — это больной лекарственно-

устойчивым туберкулезом, а каждый шестой — после оперативного лечения. Статистические данные представлены в табл. 2.

Все поступающие на санаторно-курортное лечение в ФГБУ «Лесное» размещаются в приемно-диагностическом отделении, где за установленный срок проходят первичное обследование от осмотра врача-фтизиатра до комплексного обследования в объемах, необходимых для выявления сопутствующих заболеваний и уточнения сопутствующих диагнозов.

Таблица 1

**Распределение больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, пролеченных в ФГБУ санаторий «Лесное» в 2014–2018 гг., по признаку устойчивости к ПТП (абс. ч.)**

Год	Больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью	Больные туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью	Всего
2012	85	72	157
2013	111	64	175
2014	219	52	271
2015	167	80	247
2016	215	92	307
2017	349	127	476
2018	366	173	539
Итого	1512	660	2172

Таблица 2

**Динамика поступления больных активным туберкулезом, в том числе лекарственно-устойчивым, и больных после оперативного вмешательства в ФГБУ санаторий «Лесное» за 2014–2018 гг.**

Год	Всего пролечено	В том числе больные активным туберкулезом				
		всего	в том числе после оперативного лечения		в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью	
			абс. ч.	%	абс. ч.	%
2012	2195	1313	234	17,8	157	12,0
2013	2141	1396	272	19,5	175	12,5
2014	1527	1196	303	25,3	271	20,8
2015	1325	1031	255	24,7	247	20,5
2016	1345	977	257	26,3	307	25,4
2017	1364	1021	313	30,7	476	40,0
2018	1429	1192	346	29,0	539	40,3
Итого	11326	8126	1980	24,4	2172	27,0

Объем и сроки обследования (дообследования) зависят от направительного диагноза, полноты обследования больного перед поступлением на СКЛ, наличия (выявления) сопутствующих заболеваний и т.д. С целью сокращения сроков пребывания больного в приемно-диагностическом отделении (ПДО) разработаны несколько «типовых маршрутов пациента», которые варьируют в зависимости не только от диагноза, но и от времени суток поступления. В среднем пациент находится в ПДО не более двух дней.

При первичном обследовании проводятся клинические и биохимические анализы крови, анализы мочи, ЭКГ, ФВД, ФГДС и ФБС (с одновременным забором ПVB для бактериологического исследования, проведением по показаниям хромоскопии и прицельной биопсии), при необходимости рентгенологические исследования (стандартные, обзорная и экскреторная урография, рентген-эндоскопические исследования (бронхография, гистеросальпингография), УЗИ органов брюшной полости, мочеполовой системы, щитовидной и молочных желез. Все поступающие осматриваются врачами-специалистами: фтизиатром, хирургом, окулистом, стоматологом, терапевтом, психологом, урологом либо гинекологом. При наличии медицинских показаний больные консультируются кардиологом, инфекционистом, эндокринологом, неврологом, наркологом. Больные сахарным диабетом осматриваются хирургом-подологом, проходят обучение в «Школе больного сахарным диабетом» и в «Школе больного диабетической стопой», где обучаются навыкам ухода за ногами и проведению лечебно-го педикюра в домашних условиях.

При необходимости организуются консультации врача-онколога, гематолога в ЛПУ г. Тольятти.

Консультации торакального хирурга проводятся заочно, при выявлении показаний и с согласия пациента он направляется на оперативное лечение.

При выявлении показаний дополнительно проводятся цистоскопия с прицельной биопсией или без таковой, гистеросальпингоскопия с забором аспириата из полости матки. Полученный биологический материал направляется на исследование в баклабораторию санатория. В ходе обследования ежегодно выявляется от 29 до 32 пациентов с противопоказаниями к санаторно-курортному лечению.

Особо следует отметить численность выявленных больных с противопоказаниями к СКЛ по основному заболеванию. Ежегодно выписывается от 10 до 30 больных-бацилловыделителей (МБТ+) по причине неполного обследования на местах. В санатории с 2012 г. в целях повышения качества медицинской помощи внедрены методы посева промывных вод бронхов на жидкие среды в «Бактэк» и ПЦР-диагностика, за счет чего мы имеем возможность своевременно выявлять этих пациентов.

Всего за период с 2014 по 2018 г. проведено 14 670 бактериологических исследований, в том числе микроскопических — 6332, методом люминескопии — 813 исследований, методом ПЦР — 326, посевов в «Бактек» — 6332. В результате получено положительных результатов на БК методом ПЦР — 99, микроскопически — 98, методом люминескопии — 93, при посевах в «Бактек» — 74, проведено тестирований чувствительности к ПТП первого ряда — 70.

Таблица 3

**Распределение пролеченных больных по режимам химиотерапии за 2014–2018 гг. (абс. ч.)**

Режимы химиотерапии	Число пролеченных больных					Итого
	2014	2015	2016	2017	2018	
I	626	518	352	376	352	2224
II	62	24	33	31	44	194
III	46	99	141	109	161	556
IV	219	167	215	349	366	1316
V	37	70	69	54	105	335
Индивидуальный режим	15	10	23	73	68	189
ПРК/сезонная химиопрофилактика	522	437	512	372	333	2176
Всего	1527	1325	1345	1364	1429	6990

Таблица 4

**Распределение процедур, полученных больными в ФГБУ санаторий «Лесное» за 2014–2018 гг. по видам лечебных методик (абс. ч.)**

Лечебные методики	2014	2015	2016	2017	2018	Итого
Пролечено больных, всего	1527	1325	1345	1364	1429	6990
Медикаментозное лечение по IV, V, индивидуальному режиму химиотерапии	262	222	313	470	514	1781
Эфферентные методы лечения	3561	3784	4216	3713	4082	19356
Эндоскопические методы лечения	313	351	372	609	86	1731
Коллапсотерапия	204	179	211	298	281	1173
Лимфотропная терапия	2730	4157	5160	4368	1814	18229
Итого процедур	6808	8471	9959	8988	6263	40489
Число процедур на одного больного	4,5	6,4	7,4	6,6	4,4	5,8

Результаты обследований фиксируются в первичной медицинской документации — Истории болезни санаторного больного (форма № 003/у), используются при установлении объемов и сроков лечения каждого пациента, проходят статистический учет, обработку и используются при анализе деятельности санатория, составлении отчетов, текущих и перспективных планов, прогнозов развития учреждения, внесения различных предложений на рассмотрение в Минздрав РФ по развитию как противотуберкулезных санаториев в частности, так и противотуберкулезной службы в целом.

Особенностью ФГБУ санаторий «Лесное», несомненно, является то, что наряду с активным использованием методов санаторно-курортного лечения (физиолечения, водолечения, аэрозольтерапии, ЛФК) здесь проводится глубокое внедрение медикаментозной терапии (табл. 3).

Широкое применение находят эфферентные методы лечения (плазмаферез, УФО крови и лазерное

облучение крови), санация бронхиального дерева с эндобронхиальным введением противотуберкулезных и неспецифических препаратов, НО-терапия бронхиального дерева, инстилляций лекарственными препаратами мочевого пузыря больным урологического профиля, лимфотропная терапия больным с заболеваниями легких и гинекологической патологией, коллапсотерапия (табл. 4).

За время пребывания в санатории все пациенты получали лечение по основному и, по показаниям, также по сопутствующим заболеваниям.

## Результаты

Несмотря на то, что в ФГБУ санаторий «Лесное» поступают достаточно сложные больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в результате проводимого за 2014–2018 гг. лечения от 94,4 до 95,9% больных были выписаны с улучшением (табл. 5).

Таблица 5

## Результаты лечения больных активным туберкулезом в ФГБУ санаторий «Лесное» за 2014–2018 гг.

Результат лечения	2014		2015		2016		2017		2018	
	абс. ч.	%								
Улучшение	1124	94,0	985	95,5	937	95,9	973	95,3	1134	95,1
Без перемен	59	4,9	35	3,4	34	3,5	43	4,2	57	4,8
Ухудшение	6	0,5	9	0,9	4	0,4	4	0,4	0	0,0
Выбыли преждевременно	204	17,0	206	19,9	130	13,3	130	12,7	107	9,0
В том числе с п/п к СКЛ	31	2,3	29	2,8	29	2,9	32	3,1	23	1,9
Переведены в другие ЛПУ	7	0,6	2	0,2	2	0,2	1	0,1	1	0,1
Всего пролечено больных активным туберкулезом	1196	100	1031	100	977	100	1021	100	1192	100

Количество выписанных больных с ухудшением, с переводами в другие ЛПУ составило до 0,9%. Это является результатом совместной работы сотрудников всего санатория, прежде всего обследования всех пациентов при поступлении с целью уточнения диагноза и назначения соответствующей химиотерапии основного заболевания, осложнений противотуберкулезной терапии в комплексе с лечением сопутствующих заболеваний.

Отследить отдаленные результаты лечения именно в санатории «Лесное», к сожалению, на сегодня невозможно ввиду того, что на местах ВК противотуберкулезных диспансеров не ведут отдельный учет пациентов, получивших либо не получивших санаторно-курортное лечение, при подсчете количества рецидивов, длительности пребывания на листке нетрудоспособности, первичного выхода на инвалидность и т.д. Вследствие этого мы вынуждены ориентироваться на собственные данные по этому разделу, статистические данные различных НИИ туберкулеза.

Туберкулез с МЛУ и ШЛУ вызывает большие сложности в лечении как ввиду сложности подбора ПТП, так и чисто экономически (возникает необходимость применения дорогостоящих препаратов второго и третьего ряда). По данным санатория «Лесное» за январь — июнь 2018 г. средняя стоимость 1 койко-дня лечения больного лекарственно-чувствительным туберкулезом препаратами основного ряда по I, II режимам ХТ составляла от 120 до 180 руб., тогда как стоимость 1 койко-дня лечения больного туберкулезом с МЛУ и ШЛУ по IV или по V режиму ХТ препаратами резервного ряда составила более 6000 рублей. Естественно, что финансирование санаториев местного уровня может оказаться недостаточным для обеспечения полноценного лечения этой когорты пациентов. И совершенно естественно, что их лечение должно быть возложено на санатории федерального уровня.

## Выводы и предложения

Таким образом, учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что на сегодня давно назрела необходимость реорганизации работы противотуберкулезных санаториев, перепрофилирования их коечного фонда, пересмотра распределения квот по областям и регионам Российской Федерации в соответствии с потребностью регионов, спецификой структуры современного туберкулеза, территориальным расположением, транспортной доступностью и т.д.

В рамках перспектив развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации в 2014 г. на III Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров в Санкт-Петербурге (см. Раздел II. Туберкулез: организационные вопросы: Задачи Федеральных противотуберкулезных санаториев на современном этапе) нами была предложена Концепция реорганизации работы санаторных организаций противотуберкулезного профиля и взаимодействия их с ПТД в современных условиях для обеспечения достижения индикативных показателей по заболеваемости туберкулезом, увеличения доли завершивших курсы химиотерапии, снижения числа прерываний курсов химиотерапии, предупреждения развития туберкулеза в группах контакта по туберкулезу.

В заключение, исходя из накопленного санаторием опыта лечения больных ЛУ-туберкулезом, в рамках этой Концепции мы предлагаем следующее.

1. Считать санаторно-курортное лечение обязательным этапом в комплексном лечении активного туберкулеза.

2. Лечение больных активным туберкулезом органов дыхания на этапе долечивания (фаза продолжения химиотерапии) после достижения абациллирования, независимо от стадии завершенности интенсивной фазы лечения, должно продолжаться в условиях санатория с обязательным завершением основного курса.

3. Федеральные санатории должны специализироваться на лечении и реабилитации наиболее сложных пациентов, требующих в большей степени медикаментозного лечения, нежели природно-климатических факторов, а также систематического инструментального контроля этого лечения, то есть стать по сути лечебно-реабилитационными центрами. В штате такого учреждения должны быть специалисты разных профилей: фтизиатр, пульмонолог, терапевт, эндокринолог, кардиолог, инфекционист, эндоскопист, психолог, уролог, гинеколог, врач ЛФК и т.д.

4. Федеральные противотуберкулезные санатории должны взять на себя комплексное лечение и реабилитацию больных:

- после оперативных вмешательств по поводу туберкулеза;
- тяжелыми и осложненными формами туберкулеза;
- больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ к ПТП;
- с сопутствующим сахарным диабетом, средними и тяжелыми формами токсического и вирусного гепатита, БА, ХОБЛ и др.

5. Санаторно-курортное лечение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, должно проводиться фтизиатрами совместно с врачом-инфекционистом, имеющим доступ в Федеральный регистр больных ВИЧ-инфекцией и работающим в тесном кон-

такте со СПИД-центрами на местах с целью контроля уровня вирусной нагрузки и иммунного статуса пациента, контроля проведения и, в случае необходимости, коррекции АРВТ в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями.

Максимальное использование возможностей санаториев позволит:

- 1) продолжить/завершить курс контролируемого лечения по наиболее эффективному режиму ХТ, подобранному в НИИ/ПТД, исключить прерывания курса ХТ, снизить риск рецидивов, способствуя тем самым снижению уровней заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза;
- 2) провести полноценный курс реабилитации после хирургического лечения, отследить отдаленные результаты;
- 3) добиться повышения эффективности лечения больных туберкулезом на фоне тяжелых осложнений и сопутствующих заболеваний;
- 4) добиться восстановления трудоспособности и снижения уровня инвалидизации больных туберкулезом;
- 5) постоянно внедрять и совершенствовать реабилитационные технологии, повышая тем самым качество жизни больных туберкулезом и облегчая тяжесть бремени заболевания на семью и общество.

## Список литературы

1. *Нечаева О.Б.* Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (8): 15–24 [*Nechaeva O.B.* The Epidemic Situation of Tuberculosis in Russia. Tuberkulez i bolezni legkih 2018; 96 (8): 15–24 (In Russ.)].
2. ФГБУ «ЦНИИОЗ»: Аналитические обзоры по туберкулезу. Ситуация по туберкулезу в 2016 году [FSBI "СРИНО" Tuberculosis analytical reviews. The situation of tuberculosis in 2016 year (In Russ.)].
3. Национальные клинические рекомендации. Фтизиатрия под редакцией проф. П.К. Яблонского. Москва; ГЭОТАР-Медиа 2016; 240 [National Clinical Recommendations. Phthisiology edited by professor P.K. Yablohskiy 2016 year. Moscow 2016; 240 (In Russ.)].
4. *Медик В.А., Юрьев В.К.* Общественное здоровье и здравоохранение. Москва 2009; 432 [*Medik V.A., Yuriev V.K.* Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie. Moscow 2009; 432 (In Russ.)].
5. *Низамов И.Г.* Методические материалы к анализу деятельности лечебно-профилактических учреждений. Кафедра социальной гигиены и организации здравоохранения Казанского ГИДУВа имени В.И. Ленина 1981; 75 [*Nizamov I.G.* Methodological materials for the analysis of the activities of medical institutions. Department of Social Hygiene and Health Organization of Kazan "SIAMS" named after V.I. Lenin 1981; 75 (In Russ.)].
6. Оценка качества и эффективности деятельности лечебно-профилактических учреждений» (методические материалы). РАМН, НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко. Москва 1989; 66 [Assessment of the quality and efficiency of medical institutions (teaching materials). RAMS, Semashko Russian institute of social hygiene, economics and health management. Moscow 1989; 66 (In Russ.)].
7. Статистические данные ФГБУ Санаторий «Лесное» за 2012–2018 гг. [Statistics data of FSBI Sanatorium Lesnoe" by 2012–2018 years (In Russ.)].
8. Материалы годовых отчетов ФГБУ санаторий «Лесное» [Materials of annual reports of FSBI "Sanatorium Lesnoe" (In Russ.)].

Поступила в редакцию 24.10.2019 г.

## Сведения об авторе:

*Закирова Зульфия Меннахметовна* — заместитель главного врача по организационно-методической работе санатория «Лесное»; 445003, Самарская область, Тольятти, Лесопарковое шоссе, д. 2; e-mail: Zamlesnoe@rambler.ru; Petrov\_MB@rambler.ru; ORCID 0000-0003-2968-9932.

# Комплексный подход в лечении послеоперационных осложнений гастрэктомии (клинический случай)

С.А. Тузиков<sup>1,2</sup>, С.В. Миллер<sup>1</sup>, Л.В. Левонян<sup>1</sup>, Л.А. Ефтеев<sup>3</sup>, Е.О. Родионов<sup>1,2</sup>, В.А. Маркович<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет

<sup>3</sup> Городская клиническая онкологическая больница № 1, Москва

## Complex approach in the treatment of postoperative complications of gastrectomy

S. Tuzikov<sup>1,2</sup>, S. Miller<sup>1</sup>, L. Levonyan<sup>1</sup>, L. Efteev<sup>3</sup>, E. Rodionov<sup>1,2</sup>, V. Markovich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

<sup>2</sup> Siberian State Medical University

<sup>3</sup> City Clinical Oncology Hospital No 1, Moscow

© Коллектив авторов, 2020 г.

### Резюме

**Введение.** На современном этапе развития онкологии высок уровень местно-распространенного и метастатического рака желудка, суммарно по данным за 2017 г. на III и IV стадии диагностировано 63,7% всех впервые выявленных случаев рака желудка. Хирургический метод является базовым в лечении рака желудка. Осложнения хирургического лечения рака желудка, обуславливая невозможность или отсрочку адьювантного лечения, значительно ухудшают показатели безрецидивной и общей выживаемости. В связи с большой разницей в частоте встречаемости осложнений (от 9 до 32%) при оперативных пособиях, актуальным является разработка комбинированных методов их лечения. **Цель работы:** в данном клиническом случае демонстрируется этапный подход в лечении послеоперационных осложнений гастрэктомии с использованием консервативного и активного хирургического методов, включая минимально инвазивные эндоскопические технологии. **Материалы исследования:** представлен разбор клинического случая ле-

чения осложнений комбинированной гастрэктомии с использованием различных подходов. **Методы исследования:** оценка тактики лечения послеоперационных осложнений гастрэктомии с использованием консервативного, эндоскопического и активного хирургического подходов, в сопоставлении с литературными данными. **Результаты.** Используя широкий арсенал лечебных мероприятий, удалось купировать тяжелые осложнения после гастрэктомии. **Заключение.** Хирургическая тактика с применением малоинвазивных технологий в сочетании с интенсивной терапией позволила своевременно ликвидировать возникшие гнойно-септические осложнения. Данный клинический случай демонстрирует местоприменимость одновременного и последовательного использования консервативного лечения, активной хирургической тактики и малоинвазивных эндоскопических технологий в лечении тяжелых осложнений гастрэктомии. Выбор тактики в каждом конкретном случае развития послеоперационных осложнений должен быть индивидуальным, при этом использование

только консервативного лечения сопряжено с меньшей эффективностью и большей летальностью по сравнению с комбинированным подходом.

**Ключевые слова:** рак желудка, комбинированные операции, осложнения, несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза

### Summary

**Relevance.** At the present stage of development of oncology, the level of locally advanced and metastatic cancer of the stomach is high, in total according to 2017 year stage III and IV were diagnosed with 63.7% of all newly diagnosed cases of gastric cancer. The surgical method is basic in the treatment of stomach cancer. Complications of the surgical treatment of gastric cancer, leading to the impossibility or delay of adjuvant treatment, significantly worsen the rates of relapse-free and overall survival. Due to the large difference in the frequency of complications (from 9% to 32%) with surgical aids, the development of combined methods for their treatment is relevant. **Objective.** In this clinical case, demonstrated a stepwise approach in the treatment of postoperative complications of gastrectomy using conservative and active surgical meth-

ods, including minimally invasive endoscopic technologies. **Research materials.** A case study of the treatment of complications of combined gastrectomy using a variety of approaches is presented. **Research methods.** Evaluation of treatment tactics for postoperative complications of gastrectomy using conservative, endoscopic and active surgical approaches, in comparison with published data. **Results.** Using a wide arsenal of therapeutic measures, it was possible to stop severe complications after gastrectomy. **Conclusion.** Surgical tactics using minimally invasive technologies in combination with intensive care made it possible to timely eliminate the purulent-septic complications. This clinical case demonstrates the applicability of the simultaneous and sequential use of conservative treatment, active surgical tactics and minimally invasive endoscopic technologies in the treatment of severe complications of gastrectomy. The choice of tactics in each specific case of the development of postoperative complications should be individual, while the use of only conservative treatment is associated with less efficiency and greater mortality compared to the combined approach.

**Key words:** gastric cancer, combined operations, complications, esophageal-intestinal anastomosis failure

### Введение

Рак желудка в России является четвертой по частоте формой злокачественных новообразований у мужчин и шестой у женщин. Суммарно по данным на 2017 г. III и IV стадии диагностированы в 63,7% всех впервые выявленных случаев рака желудка. Хирургический метод является основным в лечении рака желудка. В целях достижения радикальности и резектабельности прибегают к выполнению расширенных и комбинированных операций, частота которых ежегодно возрастает [1]. Частота осложнений при оперативных пособиях по поводу рака желудка варьирует от 9 до 32%, а летальность от 2,3 до 9,2%. Ключевым осложнением является несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза. Летальность при данном осложнении варьирует в широких пределах — в среднем около 45%. Проведение комбинированных и расширенных оперативных пособий сопровождается увеличением числа осложнений.

Неблагоприятные факторы возникновения несостоятельности пищеводно-кишечного соустья принято классифицировать на следующие группы: факторы, обусловленные опухолью: проксимальное распространение опухоли, запущенность опухолевого процесса. Факторы, обусловленные особенностью операции: выполнение спленэктомии, технические особенности оперативного пособия, длительность операции более

5 ч, объем лимфодиссекции, выполнение множественной резекции органов, натяжение отводящей петли, адекватность кровоснабжения анастомозируемых отделов, R+. Факторы, обусловленные состоянием пациента: сопутствующая хроническая патология, анемия, белковая недостаточность. Факторы, обусловленные оперирующим хирургом: опыт, количество операций в учреждении, вид анастомоза [2].

### Описание клинического случая

**Пациент X.**, 49 лет, поступил в торакоабдоминальное отделение НИИ онкологии Томского НИМЦ 13.09.2017 г. Жалобы при поступлении на боли в области эпигастрия и за грудиной после приема пищи, затруднение глотания твердой пищи (дисфагия I степени). В анамнезе указанные жалобы появились за полгода до госпитализации. Из сопутствующих заболеваний гипертоническая болезнь, лекарственно корригированная. Общесоматический статус по шкале ECOG — 0 баллов. Со стороны общеклинических анализов без грубых нарушений. По данным видеогастроскопии: опухоль верхней трети желудка с распространением на абдоминальный отдел пищевода с наличием компенсированного стеноза. По результатам МСКТ-исследования органов брюшной полости получены данные об опухоли тела желудка, инфильтрирующей малую кривизну и заднюю стенку с распространением на хвост поджелудочной железы и абдоминальный отдел пищевода. Таким обра-

зом, выявлен местно-распространенный характер опухоли тела желудка, данных за отдаленное метастазирование не получено.

28.09.2017 выполнена операция: комбинированная гастрэктомия с дистальной резекцией поджелудочной железы и спленэктомией. Лимфодиссекция D2. При ревизии брюшной полости данных, свидетельствующих о канцероматозе, отдаленных метастазах и асците, не получено. Подтверждено распространение опухоли в хвост поджелудочной железы. Желудок дистально отсечен от двенадцатиперстной кишки с помощью швипающего аппарата Ethicon Autosuture TX30V, проксимально отсечен на кисетном зажиме. Поджелудочная железа мобилизована, хвост железы отсечен на швипающем аппарате Ethicon Autosuture TX30V, культя железы дополнительно укрыта отдельными узловыми швами. По результатам срочного цитологического исследования мазков по краю пищевода получены комплексы клеток аденокарциномы. Пищевод дополнительно мобилизован на 5–6 см, при этом осуществлена диафрагмокруротомия по А.Г. Савиных, выполнена резекция края пищевода на протяжении 4 см. Повторное срочное цитологическое исследование — R0. Наложен эзофагоэноанастомоз по типу «конец-в-бок», на мобилизованной кишке по Roux при помощи швипающе-режущего циркулярного аппарата фирмы «Ethicon» 25 mm. Назоинтестинальный зонд проведен за межкишечный анастомоз. Брюшная полость ушита с оставлением одного дренажа.

В раннем послеоперационном периоде пациент находился в отделении реанимации, зондовое энтеральное питание начато через 48 часов после операции. На 4-е сутки появились одышка и боль в грудной клетке, по дренажу мутное серозное отделяемое. По обзорной рентгенограмме двусторонний экссудативный плеврит. Появление лейкоцитоза в общем анализе крови. Проба с пероральным введением раствора метиленового синего положительная. При гастроскопии выявлен дефект правой полуокружности анастомоза размером до 0,4 см. Дефект в анастомозе ликвидирован эндоскопическим клипированием. По данным контрольного МСКТ органов грудной и брюшной полости: признаки несостоятельности анастомоза, имеется сообщение с правой плевральной полостью и брюшной полостью (рис. 1). Скопление жидкости в ложе удаленного хвоста поджелудочной железы. Признаки эмпиемы плевры справа. Правая плевральная полость дренирована, отделяется мутная жидкость серозного характера. Амилаза плевральной жидкости 17 100 Ед/л. Осуществлено усиление антибактериальной терапии, начата инфузионно-детоксикационная терапия.

На 6-е сутки ухудшение состояния в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью, пациент переведен на искусственную вентиляцию легких. Прокальцитониновый тест — 2,1 нг/мл — сепсис. На 7-е сутки по результатам МСКТ отрицательная динамика по правой плевральной полости: фрагментация и увеличение количества экссудата, что свидетельствует о неадекватности ранее выполненного дренирования (рис. 2). Тяжесть



Рис. 1. Эмпиема плевры по данным МСКТ органов грудной клетки на 4-е сутки после гастрэктомии



Рис. 2. Отрицательная динамика по эмпиеме плевры по данным МСКТ органов грудной клетки на 7-е сутки после гастрэктомии

состояния главным образом была обусловлена течением эмпиемы плевры и дыхательной недостаточностью.

На 7-е сутки выполнена санационная торакоскопия справа с повторным дренированием плевральной полости. На 8-е сутки после плановой операции, 1-е сутки после санационной торакокопии в связи отрицательной пробой с метиленовым синим начато зондовое питание пациента. На 12-е сутки диагностирована повторная несостоятельность анастомоза, которая ликвидирована установкой пищевода стента фирмы Boston Scientific Ultraflex Esophageal 23 mm×100 mm. На 21-е сутки после торакокопии (26.11.2017) по данным МСКТ органов брюшной полости обнаружены признаки некроза культи поджелудочной железы с формированием прекультиевой полости с жидкостным содержимым. Первым этапом решено придерживаться консервативной тактики лечения. Однако на 35-е (09.11.2017) сутки после торакокопии по данным контрольного МСКТ-исследования выявлены признаки сформировавшегося абсцесса в области ложа

удаленного хвоста поджелудочной железы и селезенки. Под КТ-навигацией осуществлено дренирование полости абсцесса, получена гнойная жидкость. В дальнейшем наблюдалась общая положительная динамика, пациент выписан на 68-е сутки после комбинированной гастрэктомии.

## Обсуждение результатов

Расширение объема оперативного вмешательства со стандартной до комбинированной гастрэктомии ведет к увеличению количества послеоперационных осложнений, в том числе и несостоятельности дигестивных соустьев [3]. Отмечено, что в большинстве случаев развития несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза связано с техническими погрешностями при формировании соустья. К таковым относят: неправильное использование сшивающих аппаратов, трудность наложения второго ряда швов в области задней полуокружности анастомоза, натяжение тканей в зоне соустья, отсутствие должного опыта у хирурга [2].

Осложнения, вызванные несостоятельностью, можно разделить на внутриплевральные и абдоминальные; на современном этапе развития хирургии имеется множество различных подходов к их лечению. Тяжелое общесоматическое состояние больного, обусловленное развитием сепсиса, ограничивает хирурга в выборе метода лечения. В коррекции внутриплевральных гнойно-воспалительных осложнений видеоторакоскопические операции являются одновременно и успешными, и щадящими [4, 5].

E. Licht и соавт. [6] оценили результаты применения эндоскопических методик в лечении несостоя-

тельности пищеводных соустьев. Методы включали эндоскопическое стентирование пищевода, клипирование, эндоскопическое формирование еюностома. Эффективность вышеуказанных методов равнозначна.

E. Rausa и соавт. провели метаанализ результатов 4 англоязычных публикаций результатов лечения несостоятельности пищеводных соустьев, в которых сравнивалась эффективность использования саморасправляющегося пищеводного стента и применения эндоскопического вакуумного дренирования. Вакуум-терапия показала свою успешность в 84–100% случаев [7].

## Заключение

Анализируя данный клинический случай, можно выделить главную причину несостоятельности эзофагоэуноанастомоза — агрессивная хирургическая тактика вследствие распространенности онкологического процесса. Возникшая череда осложнений гнойно-септического характера патогенетически обусловлена несостоятельностью эзофагоэнтероанастомоза. Хирургическая тактика с применением малоинвазивных технологий в сочетании с интенсивной терапией позволила своевременно ликвидировать возникшие гнойно-септические осложнения. Данный клинический случай демонстрирует местоприменимость малоинвазивных эндоскопических технологий в лечении осложнений гастрэктомии.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

## Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России 2018; 250 ISBN 978-5-85502-243-8 [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MSROI named after P.A. Gercen — a branch of the FSBI "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia 2018; 250 ISBN 978-5-85502-243-8 (In Russ.)].
- Каган И.И., Амбразон О.М., Макаев М.И. Характеристика пищеводно-кишечных анастомозов при гастрэктомии. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2013; 6 (3): 413–419 [Kagan I.I., Ambrazon O.M., Makaev M.I. Characteristics of the esophageal-intestinal anastomoses during gastrectomy. Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy khirurgii 2013; 6 (3): 413–419 (In Russ.)].
- Волков С.В. Выбор метода формирования пищеводно-кишечного анастомоза после гастрэктомии. Вестник Чувашского университета 2012; (3): 370–374. [Volkov S.V. The choice of the method of formation of the esophageal-intestinal anastomosis after gastrectomy. Vestnik Chuvashskogo Universiteta 2012; (3): 370–374. (In Russ.)].
- Матвеев В.Ю., Хасанов Р.М. Видеоторакоскопия в хирургическом лечении эмпиемы плевры. Практическая медицина 2012 декабрь; 64 (8): 23–27. [Matveev V.Ju., Hasanov R.M. Videothoracoscopy in the surgical treatment of pleural empyema. Prakticheskaya medicina 2012 December 64 (8): 23–27. (In Russ.)].
- Малькевич В.Т., Жарков В.В., Оситрова Л.И., Курчин В.П., Баранов А.Ю., Ильин И.А. Новые подходы к лечению внутриплевральных осложнений в хирургии рака пищевода. Новости хирургии 2012; 20 (3): 74–80. [Mal'kevich V.T., Zharkov V.V., Ositrova L.I., Kurchin V.P., Baranov A.Ju., Il'in I.A. New approaches to the treatment of intrapleural complications in esophageal cancer surgery. Novosti hirurgii 2012; 20 (3): 74–80 (In Russ.)].
- Licht E., MD, Markowitz A.J., MD, Bains M.S., MD, Gerdes H., MD, Ludwig E., MD, Mendelsohn R.B., MD, Rizk N.P., MD, Shah P., MD, Strong V.E., MD, Schattner M.A., MD. Endoscopic Management of Esophageal Anastomotic Leaks Following Surgery for Malignant Disease. The annals of thoracic surgery 2016 Jan; 101 (1): 301–304. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.06.072.

7. Rausa E., Asti E., Aiolfi A., Bianco F., Bonita G., Bonavina L. Comparison of endoscopic vacuum therapy versus endoscopic stenting for esophageal leaks: systematic review and meta-analysis.

Diseases of the Esophagus 2018 Nov. 1; 31 (11): doy060. doi: 10.1093/dote/doy060.

Поступила в редакцию 30.01.2020 г.

### Сведения об авторах:

*Тузиков Сергей Александрович* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения торакальной онкологии научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634009, Томск, Кооперативный пер., 5; профессор кафедры онкологии Сибирского государственного медицинского университета; 634050, Томск, Московский тракт, д. 2; e-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru; ORCID 0000-0002-0884-1838.

*Миллер Сергей Викторович* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения торакальной онкологии научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634009, Томск, Кооперативный пер., д. 5; e-mail: miller\_sv@sibmail.com; ORCID 0000-0002-5365-9840;

*Левонян Левон Владимирович* — врач-онколог отделения торакальной онкологии научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634009, Томск, Кооперативный пер., д. 5; e-mail: drllevonyan@gmail.com; ORCID 0000-0003-4742-9050;

*Ефтеев Леонид Александрович* — врач-онколог онкологического отделения № 3 Городской клинической онкологической больницы № 1; 105005, Москва, Бауманская ул., д. 17/1; e-mail: efteyc@rambler.ru; ORCID ID 0000-0002-9054-0742;

*Родионов Евгений Олегович* — кандидат медицинских наук, старший медицинский сотрудник отделения торакальной онкологии научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634009, Томск, Кооперативный пер., д. 5; e-mail: rodionov\_eo@oncology.tomsk.ru; ORCID 0000-0003-4980-8986;

*Маркович Виталий Александрович* — младший медицинский сотрудник отделения торакальной онкологии научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 634009, Томск, Кооперативный пер., д. 5; e-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru; ORCID ID 0000-0002-7599-1211.

# Паравертебральная грудная мезотелиальная киста у подростка (клиническое наблюдение)

В.И. Зорин<sup>1,2</sup>, А.Ю. Мушкин<sup>1</sup>, В.В. Шломин<sup>2,3</sup>

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

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

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

## Paravertebral thoracic mesothelial cyst in teenager (case report)

V. Zorin<sup>1,2</sup>, A. Mushkin<sup>1</sup>, V. Shlomin<sup>2,3</sup>

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

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>3</sup> City multi-specialty hospital N 2, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2020 г.

### Резюме

Представлен опыт лечения пациентки 15 лет, предъявлявшей на протяжении года умеренные (3 из 10 баллов по ВАШ) жалобы на боли в грудном отделе позвоночника. По МРТ выявлено небольшое кистозное паравертебральное образование, располагающееся между телом позвонка и аортой, сопровождающееся деформацией боковой замыкательной пластинки тела Th<sub>5</sub>. С учетом неэффективного консервативного лечения и анатомического расположения кисты проведено ее удаление посредством левосторонней торакотомии. Гистологически верифицирована мезотелиальная киста. В послеоперационном периоде — полный регресс жалоб, период наблюдения — 6 месяцев.

**Ключевые слова:** паравертебральная киста, мезотелиальная киста, позвоночник, вторичный сколиоз, новообразования у детей

### Summary

Mesothelial intrathoracic cysts are rare manifested by spinal symptoms. 15 years old girl complained on the moderate backpain (3/10 degree by VAS) in thoracic spine during the one year. MRI revealed a small paravertebral cyst besides the aorta with deformity of left lateral wall of Th<sub>5</sub> vertebral body. The complains resolved completely after open removal of the cyst. The mesothelial cyst verified by morphology, incl. immunohistochemistry. The patient continue to be asymptomatic during a year after surgery.

**Key words:** paravertebral cyst, mesothelial cyst, spine, secondary scoliosis, neoplasms in children

### Введение

Внутригрудные кисты мезотелиального происхождения являются редкой патологией, с которой в

основном сталкиваются торакальные хирурги и кардиохирурги [1]. Ведущая теория возникновения этих кист говорит об их врожденном происхождении, при этом образования могут являться маской ряда нозо-

логических форм и иметь разные размеры, топик и клиническое течение — от бессимптомного до симптоматического, в том числе протекать с вертебральной манифестацией [2–4].

Учитывая редкость заболевания и сложность принятия лечебно-диагностических решений, приводим собственное наблюдение, представляющее, на наш взгляд, практический интерес для хирургов, травматологов-ортопедов и вертебрологов.

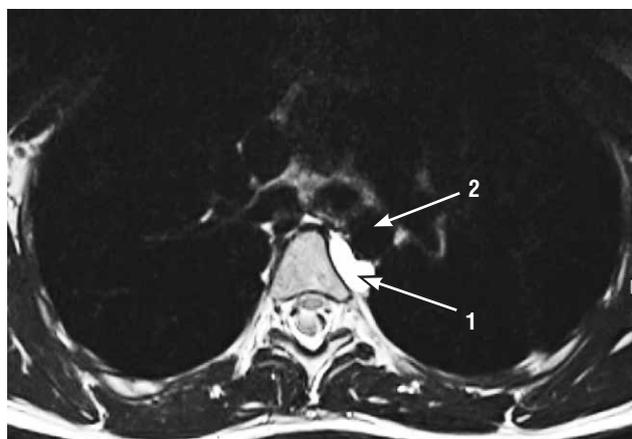
### Клиническое наблюдение

Девочка 15 лет поступила в клинику с жалобами на боли в спине на уровне грудного отдела позвоночника.

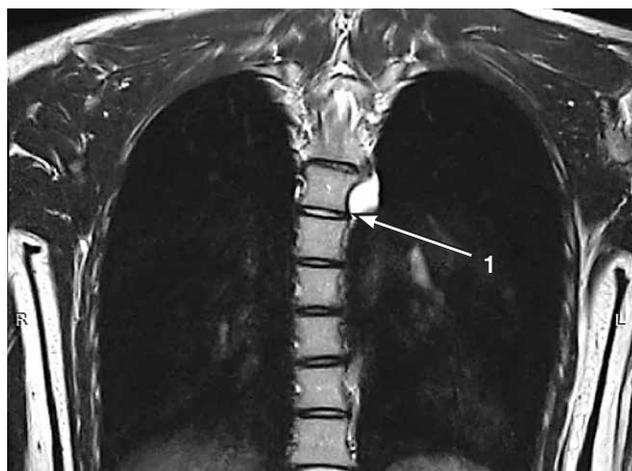
Анамнез жизни — без особенностей. Из анамнеза заболевания известно, что боли в спине беспокоят на протяжении года, не имеют четкой локализации, носят эпизодический характер, не связаны с двигательной активностью. Наличие травм или эпизодов общих клинических проявлений (повышение температуры, интоксикационный синдром) в дебюте заболевания исключает. Выраженность болей оценивает в 3 балла по 10-балльной визуальной аналоговой шкале. В течение года по месту жительства получала НПВС — без существенного клинического эффекта. При магнитно-резонансной томографии (МРТ), проведенной в первые месяцы от возникновения жалоб, было обнаружено небольшое паравертебральное жидкостное образование (киста?), исходно расцененное как случайная лучевая находка. После динамического наблюдения в связи с сохранением болевого синдрома и отсутствием других видимых патологических изменений пациентка направлена в Клинику детской хирургии и ортопедии СПб НИИФ с лечебно-диагностической целью.

При поступлении — общесоматический статус без особенностей. Локально: при осмотре грудной клетки и области позвоночника отмечается легкая сколиотическая правосторонняя дуга с вершиной на Th<sub>VI-VII</sub>. Пальпация остистых отростков и паравертебрально безболезненна; движения сохранены в полном объеме, безболезненны. Консультирована неврологом — патологической симптоматики не выявлено. Лабораторные показатели — без особенностей.

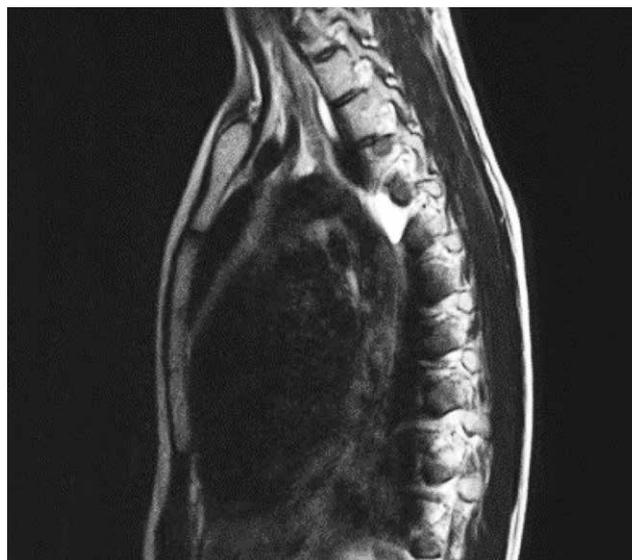
По данным МРТ, выполненных с интервалом в один год, паравертебрально на уровне тела Th<sub>V</sub> слева выявляется кистозное образование с гиперинтенсивным сигналом. Размер образования на первичной томограмме 1,4×1,0×2,0 см, на момент госпитализации в клинику (рис. 1) — 1,6×1,3×2,3 см. Выявленное патологическое объемное паравертебральное образование не позволяло, на наш взгляд, полноценно объяснить субъективные жалобы пациентки. Незначительное, но пропорциональное увеличение его размеров было объяснено физиологическим ростом пациентки в пубертатный период. Необычным в трактовке образования как случайной лучевой находки являлась контактная деформация наружной замыкательной пластинки тела Th<sub>V</sub>, что могло



а

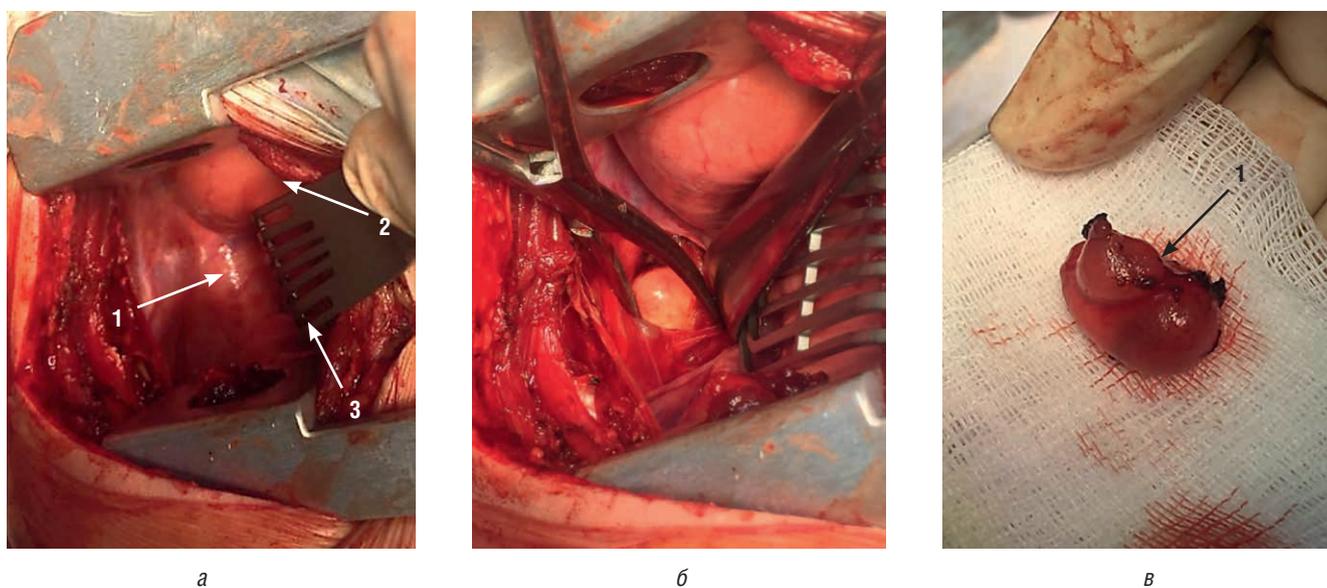


б

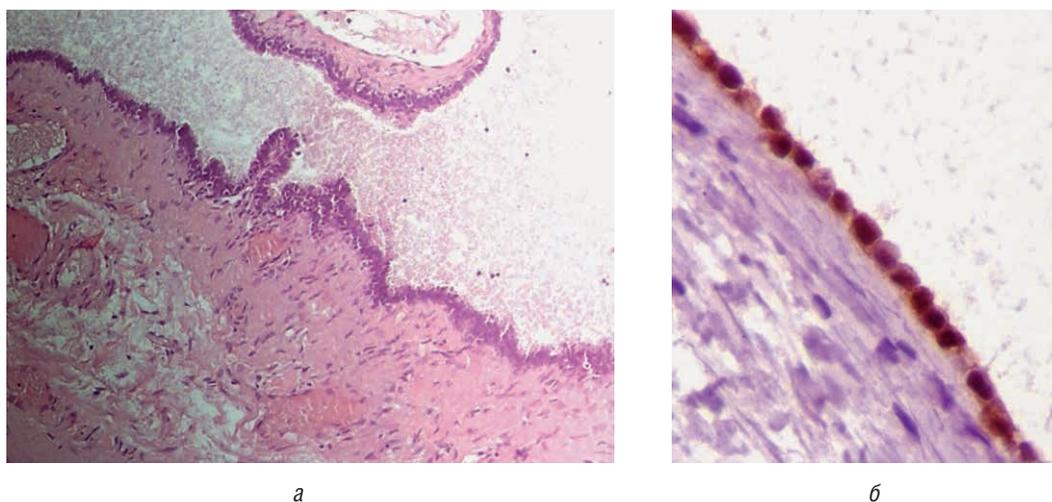


в

**Рис. 1.** Магнитно-резонансные томограммы грудного отдела позвоночника пациентки М., 15 лет: аксиальный (а), коронарный (б) и сагиттальный (в) срезы. 1 — паравертебральное кистозное образование, 2 — аорта. Минимальная сколиотическая деформация, выявляемая по фронтальному срезу (б)



**Рис. 2.** Операционные фотографии: *а* — фотография операционной раны (до вскрытия плевральной полости): 1 — край кистозного образования; 2 — левое легкое; 3 — аорта; *б* — этап выделения кисты после рассечения и разведения на ней зажимом париетальной плевры; *в* — удаленная киста (макропрепарат)



**Рис. 3.** Гистологическая картина удаленного образования: *а* — мезотелиальная киста: фиброзная ткань, мезотелиальная выстилка кисты; окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; *б* — мезотелиальная киста: экспрессия калретинина,  $\times 200$

свидетельствовать о длительном компрессионном воздействии на тело позвонка.

Тем не менее, помимо субъективных, но весьма умеренных жалоб на боли в спине, девочка и ее родители отмечали выраженный психологический дискомфорт из-за хронического характера болевого синдрома и факта наличия патологического кистозного образования. В связи с этим после длительного обсуждения ситуации с родителями решено провести лечебно-диагностическую операцию, при этом, учитывая расположение кисты непосредственно между аортой и телом позвонка, приняли решение о ее выполнении из торакотомического доступа.

**Ход операции.** В положении на правом боку проведена торакотомия в четвертом межреберье слева. При

ревизии в левой плевральной полости выпота нет. У боковой поверхности тела Th<sub>4</sub> экстраплеврально определяется объемное образование размером 1,5×2 см, пальпаторно — мягко-эластичное, уходящее под ствол аорты; окружающие ткани без видимых изменений (рис. 2, *а*). Над образованием рассечена париетальная плевра, отведен ствол грудной аорты, после чего образование выделено из окружающих тканей и полностью удалено без повреждения оболочки. Через отдельный прокол установлен дренаж для активной аспирации в левую плевральную полость. Послойное ушивание операционной раны. Асептическая наклейка.

**Послеоперационный период** протекал без осложнений: дренаж при отсутствии отделяемого удален к концу

первых суток, выписана в удовлетворительном состоянии на седьмые сутки после операции.

**Гистологическое заключение:** кистозное образование; его стенка представлена фиброзной тканью, выстлана одним слоем мезотелиальных клеток со светлой цитоплазмой и округлыми гиперхромными ядрами (рис. 3). При иммуногистохимическом исследовании — экспрессия Her-EP4, калретинина, WT1 (патоморфолог — Новицкая Т.А.).

**Заключительный диагноз:** мезотелиальная паравертебральная (Th<sub>v</sub> слева) киста грудной полости (левого гемиторакса).

В динамике в течение 6 мес с момента операции жалоб не предъявляет.

## Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение, на наш взгляд, интересно не только редкостью, но и особенностями клинических и лучевых проявлений патологии.

Публикации, посвященные внутригрудным мезотелиальным кистам, крайне редки: так, система PubMed по запросу «mesothelial intrathoracic cyst» (дата обращения 02.02.2020) выдает лишь 10 публикаций, относящихся к клиническим наблюдениям.

Мезотелиальные кисты в основном описаны у взрослой популяции, чаще имеют плевроперикардальную и гораздо реже — эктопическую локализацию [5], лишь одна публикация относится к пациенту детского возраста [6]. В основном эти образования выявляются как бессимптомные находки, но, достигая значительных размеров, могут манифестировать гемодинамическими и респираторными нарушениями [5, 7, 8].

Лишь в одном из представленных в литературе наблюдений приводится сходная с нашим случаем локализация кисты на уровне позвонка Th<sub>v</sub> у женщины 27 лет, клинически проявлявшаяся радикулопатией [4].

Тактика ведения пациентов при мезотелиальных кистах неоднозначна. Так, при клинически манифестном течении предлагается хирургическое лечение с удалением кисты, с учетом размеров и топографии образования проводимая посредством торакоскопических либо торакотомических доступов [5, 6, 9]. В случае бессимптомного течения показания к операции носят диагностический характер при невозможности дифференцировать образование с опухолевым процессом, в том числе злокачественным [10].

Особенностями нашего наблюдения явились следующие.

- Подростковый возраст больной и ортопедические проявления патологии в виде боли в спине и сколиотической установки грудного отдела. Однако незначительная выраженность болей и отсутствие четкого локального характера не

позволили рассматривать их как имеющие прямую связь с обнаруженным образованием, расцененным как случайная лучевая находка при первичном обращении.

- Кистозный характер образования и некоторое увеличение его в течение периода наблюдения по месту жительства потребовали соблюдения принципа онкологической настороженности.
- К принятию решения о лечебно-диагностической операции нас подтолкнули не только жалобы, носившие весьма умеренный характер, но и психологический дискомфорт пациентки и ее родителей на фоне неэффективной симптоматической терапии.
- Прилегающий к образованию позвонок Th<sub>v</sub> имел деформацию бокового отдела тела. Подобное изменение может быть объяснено длительно существующим давлением, причем, на наш взгляд, не столько самой кистой (при удалении она представляла собой эластичное, ненапряженное образование), сколько гидравлическим усилением аортальной пульсации через нее.

Основной особенностью наблюдения и, соответственно, вмешательства является топография кисты: ее расположение между стволом аорты и телом позвонка потенциально затрудняло выделение кисты, что заставило отказаться от эндоскопического вмешательства в пользу открытого и потребовало участия в операции сосудистого хирурга.

## Заключение

В клинической практике травматолога-ортопеда (вертебролога) могут встречаться редкие заболевания, требующие принятия нестандартных решений. С учетом междисциплинарной патологии к таким состояниям следует отнести и паравертебральную мезотелиальную кисту, при которой кажущаяся «случайной» лучевая находка может оказаться напрямую связана с имеющимися жалобами.

Следует отметить, что даже незначительная, но длительно сохраняющаяся болевая симптоматика приводит к психологическому дискомфорту у пациентов. В случае визуализации возможного причинного субстрата это должно рассматриваться как дополнительное показание к лечебно-диагностическому вмешательству, которое может не только обеспечить понимание природы патологического процесса, но и, как в нашем случае, привести к купированию жалоб. Решение об операции должно приниматься пациентом и его представителями осознанно ввиду отсутствия гарантии достижения положительного клинического результата.

## Список литературы

1. *Ranchordás S., Gomes C., Abecasis M., Gouveia R., Abecasis J., Lopes L.R., Fazendas P.* Simple mesothelial pericardial cyst in a rare location. *Rev. Port. Cardiol.* 2016 Sep; 35 (9): 497. e1-4. doi: 10.1016/j.repc.2015.11.029. Epub 2016 Aug 4.
2. *Generali T., Garatti A., Gagliardotto P., Frigiola A.* Right mesothelial pericardial cyst determining intractable atrial arrhythmias. *Interact Cardiovasc Thorac. Surg.* 2011 May; 12 (5): 837–9. doi: 10.1510/icvts.2010.261594. Epub 2011 Feb 8.
3. *Comoglio C., Sansone F., Delsedime L., Campanella A., Ceresa F., Rinaldi M.* Mesothelial cyst of the pericardium, absent on earlier computed tomography. *Tex. Heart Inst. J.* 2010; 37 (3): 354–7.
4. *Perrini P., Benedetto N., Buccoliero A.M., Di Lorenzo N.* Thoracic radiculopathy from a paravertebral mesothelial cyst. *Acta Neurochir (Wien)* 2006 Sep; 148 (9): 989–91. Epub 2006 Jun 29.
5. *Manac'h D., Riquet M., Kao B., Souilamas R., Le Pimpec Barthes F., Briere J., Dujon A., Faillon J.M.* Intrathoracic coelomic cysts. *Rev. Pneumol. Clin.* 1999 Mar; 55 (1): 13–9. French.
6. *Naik-Mathuria B.J., Cotton R.T., Fitch M.E., Popek E.J., Brandt M.L.* Thoracoscopic excision of an intrathoracic mesothelial cyst in a child. *J. Laparoendosc Adv. Surg. Tech. A.* 2008 Apr; 18 (2): 317–20. doi: 10.1089/lap.2007.0095.
7. *Bouma W., Klinkenberg T.J., Van De Wauwer C., Timens W., Mariani M.A.* Removal of a giant intrathoracic cyst from the anterior mediastinum. *J. Cardiothorac Surg.* 2014 Sep 20; 9: 152. doi: 10.1186/s13019-014-0152-2.
8. *Bacha S., Chaouch N., Mlika M., Racil H., Cheikhrouhou S., Chabbou A.* Unusual location of an intrathoracic mesothelial cyst in the posterior and upper mediastinum. *Rev. Mal. Respir.* 2016 Sep; 33 (7): 626–9. doi: 10.1016/j.rmr.2015.10.740. Epub 2015 Nov 17. French.
9. *Mouroux J., Venissac N., Leo F., Guillot F., Padovani B., Hofman P.* Usual and unusual locations of intrathoracic mesothelial cysts. Is endoscopic resection always possible? *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2003 Nov; 24 (5): 684–8.
10. *Matsuoka H., Matsubara H., Sugimura A., Uchida T., Ichihara T., Nakazawa T., Nakajima H.* Mesothelial cyst derived from chest wall pleura growing after thoracic surgery: a case report. *J. Med Case Rep.* 2019 Jan 6; 13 (1): 1. doi: 10.1186/s13256-018-1944-0.

Поступила в редакцию 21.03.2020 г.

## Сведения об авторах:

*Зорин Вячеслав Иванович* — кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед клиники детской хирургии и ортопедии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; доцент кафедры детской хирургии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: zoringlu@yandex.ru; ORCID 000-0002-9712-5509;

*Мушкин Александр Юрьевич* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель клиники детской хирургии и ортопедии, руководитель научно-клинического центра патологии позвоночника Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: aymushkin@mail.ru; ORCID 0000-0002-1342-3278;

*Шломин Владимир Владимирович* — кандидат медицинских наук, заведующий отделением сосудистой хирургии Городской многопрофильной больницы № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

# Вторичные спинальные эпидуральные абсцессы на фоне туберкулезного спондилита (клинические наблюдения и обзор литературы)

А.А. Вишнеvский, Д.Г. Наумов, М.Е. Макогонова, В.В. Олейник

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Tuberculous spinal epidural abscess (case report and literature review)

A. Vishnevskii, D. Naumov, M. Makogonova, V. Oleynik

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2020 г.

### Резюме

В структуре спинальных эпидуральных абсцессов (СЭА) на долю вторичных туберкулезных СЭА приходится не более 2%, при этом в клинической картине ведущую роль играет синдром вертебральной деструкции. В работе представлены два клинических наблюдения вторичных туберкулезных СЭА, в одном из которых ЭА распространился на уровне  $C_2-L_3$  (22 позвоночно-двигательных сегмента), а во втором имел ограниченный характер на уровне  $Th_8-Th_9$ . Показаны особенности течения заболевания, диагностические трудности, проанализированы результаты лечения и представлены данные литературы.

**Ключевые слова:** эпидуральный абсцесс, спондилит, туберкулез

### Summary

Tuberculous spinal epidural abscess (SEA) is an uncommon pathology, which presents is only 2% of all SEA cases. We report a rare cases of cervical-lumbar and thoracic spinal epidural tuberculous abscess occupying the spinal canal from  $C_2-L_3$  and  $Th_8-Th_9$  vertebrae with progressive neurological deficit. Clinical features, diagnostic and treatment challenges and follow-up results were presented.

**Keywords:** spinal epidural abscess, spondylitis, tuberculosis

### Введение

Инфекция позвоночного канала в виде спинальных эпидуритов (СЭ) и спинальных эпидуральных абсцессов (СЭА) встречается в 15–20 случаях на 100 тыс. населения [1, 2]. Наиболее частым этиологическим фактором воспаления в эпидуральном пространстве являются разновидности стафилококка, при которых в 80–85% случаев возникает первичное гнойно-воспалительное поражение без вовлечения костных структур [3–5]. В свою очередь, микобактериальные СЭ встречаются крайне редко. Как правило, туберку-

лезные СЭА развиваются вторично, на фоне деструкции позвоночника и встречаются у 20–30% больных туберкулезным спондилитом (ТС) [6–8]. При этом в общей структуре эпидуральных абсцессов на долю вторичных туберкулезных приходится не более 2%, что в абсолютных значениях составляет от 0,1 до 0,2 случая на 100 тыс. населения [9, 10].

Поскольку клиническая картина СЭА при ТС часто не имеет патогномоничных симптомов и его диагностика затруднена, при отсутствии патогенетического и хирургического лечения могут возникать выраженные неврологические нарушения и септические

состояния [11]. S. Sae-Jung и соавт. (2019) показали, что формирование СЭА увеличивает риск развития неврологических расстройств более чем в 1,5 раза и повышает летальность пациентов до 16% [12].

Оценивая публикационные тренды, необходимо отметить значительное количество работ, посвященных неспецифическому воспалению эпидурального пространства, детально описаны алгоритмы его диагностики и лечения. В свою очередь, информации о вторичных эпидуральных абсцессах на фоне ТС в литературе недостаточно.

### Цель публикации

Представить клинические наблюдения для оценки трудности диагностики и этапного лечения пациентов со вторичными СЭА на фоне ТС, а также провести анализ существующей в литературе информации.

### Клиническое наблюдение № 1

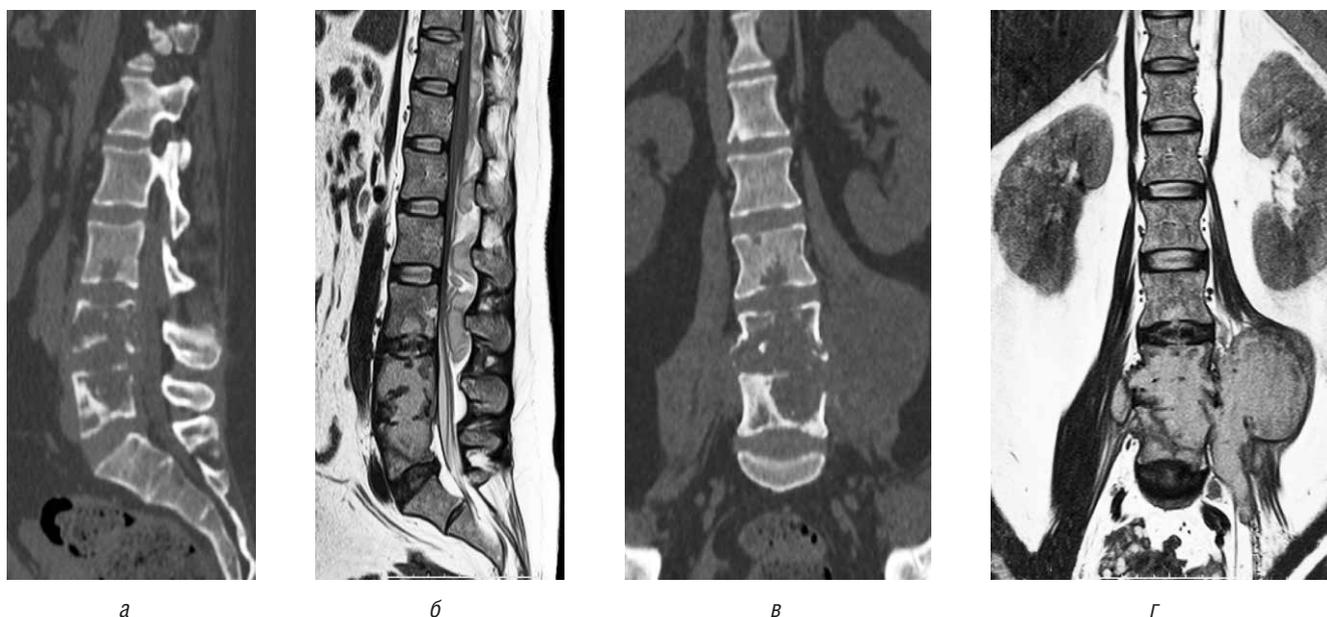
Пациентка 32 лет обратилась в клинику ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России с жалобами на прогрессирующую слабость в конечностях и хронический вертеброгенный болевой синдром на протяжении 10 мес.

Из анамнеза известно: в мае 2015 г. появились боли в грудной клетке, сухой кашель, субфебрильная лихорадка. По данным РГ ОГП от 06.2015 г. — плеврит, пациентка госпитализирована в противотуберкулезный диспансер,

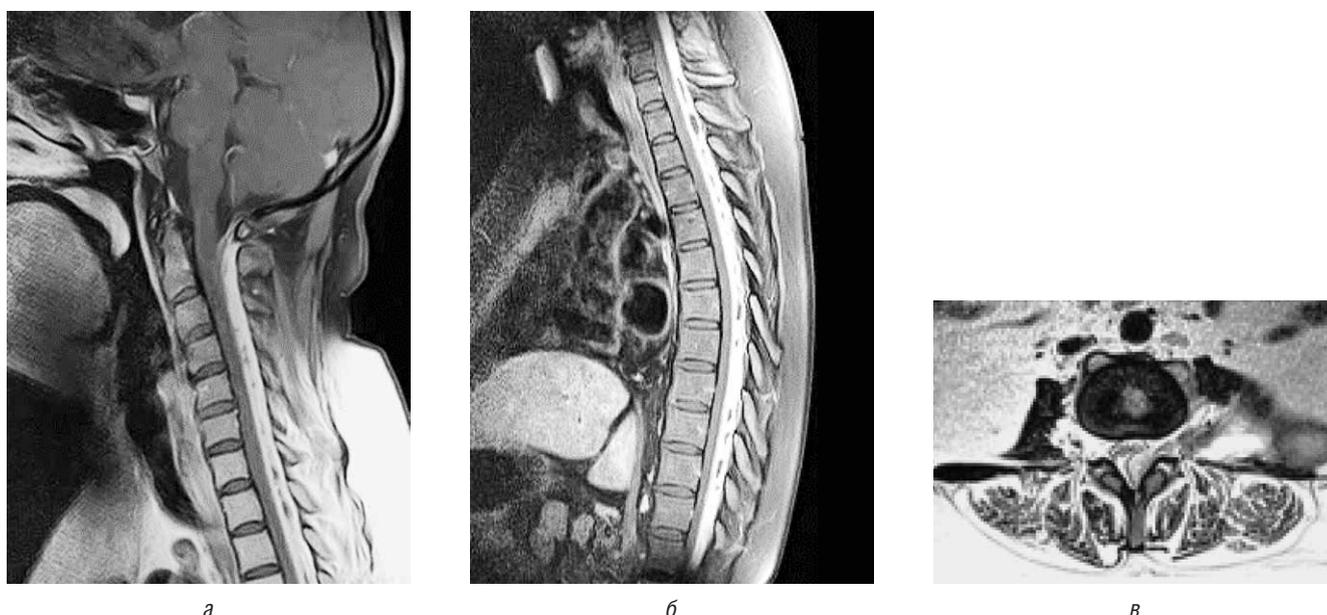
получала химиотерапию по III режиму (06.2015–08.2015) с положительной клинико-рентгенологической динамикой. 10.2015 выполнена КТ ОГП, выявлен диссеминированный туберкулез легких, повторно госпитализирована в противотуберкулезный диспансер для продолжения ПТХТ, тогда же появился болевой синдром в поясничном отделе позвоночника (3–4 балла по ВАШ). На фоне проводимой терапии отмечена положительная рентгенологическая динамика. В феврале 2016 г. стала отмечать усиление болевого синдрома в пояснице до 6–7 баллов по ВАШ с иррадиацией в правую ногу. Консультирована неврологом, выполнено КТ поясничного отдела позвоночника — деструкция L<sub>3</sub>–L<sub>5</sub> с двусторонним паравертебральным компонентом. В августе 2016 г. госпитализирована в клинику, при этом предъявляла жалобы на появление боли в затылочной области и затруднение дыхания, результаты клинического обследования на момент поступления: болевой синдром в поясничном отделе 7–8 баллов по ВАШ, в неврологическом статусе ASIA тип В без нарушения ФТО (motor score 38/100, sensory score 46/112), ODI 68 баллов.

Результаты лучевого исследования представлены на рис. 1 и 2.

После предоперационной подготовки на 4-е сутки от момента поступления выполнен первый этап хирургического лечения: гемилеминэктомия на уровне C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> и L<sub>3</sub>–L<sub>4</sub>, санация эпидурального абсцесса и встречное дренирование эпидурального пространства двумя катетерами по Редону. В течение 10 дней проводилось промывание эпидурального пространства 1% водным раствором



**Рис. 1.** МСКТ и МРТ поясничного отдела позвоночника на момент поступления: сагиттальные (а, б) и коронарные (в, г) проекции: а — МСКТ, сагиттальная проекция мультипланарной реконструкции. Контактная деструкция тел L<sub>3</sub>–L<sub>4</sub>–L<sub>5</sub>; б — МРТ, T2-ВИ, сагиттальная проекция. Задний эпидуральный абсцесс с неоднородным, преимущественно гиперинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ, распространяющийся на грудной отдел из области деструкции, расположенной на уровне L<sub>4</sub>–L<sub>5</sub>; в — МСКТ, корональная проекция мультипланарной реконструкции. Контактная деструкция тел L<sub>3</sub>–L<sub>4</sub>–L<sub>5</sub>; г — МРТ, T2-ВИ, корональная проекция. Двусторонние psoas-абсцессы, слева более крупный, с неоднородным гиперинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ, распространяющийся из полости деструкции, расположенной на уровне L<sub>4</sub>–L<sub>5</sub>



**Рис. 2.** МРТ шейного и грудного отделов позвоночника, сагиттальные проекции, T1-ВИ с внутривенным контрастированием (а, б) и аксиальная проекция T2-ВИ поясничного отдела позвоночника (в): а, б — МРТ, T1-ВИ, после внутривенного контрастирования: смещение спинного мозга кпереди на всем протяжении шейного (а) и грудного (б) отделов из-за эпидурального абсцесса в заднем эпидуральном пространстве, эпидуральный абсцесс с признаками выраженного неомогенного усиления МР-сигнала после внутривенного контрастирования; в — МРТ, T2-ВИ, сообщение эпидурального абсцесса в поясничном отделе позвоночника и psoas-абсцесса

хлоргексидина. На 15-е сутки выполнен второй этап: левосторонний внебрюшинный доступ, санация левостороннего psoas-абсцесса, резекция L<sub>3</sub>–L<sub>5</sub>, передняя декомпрессия позвоночного канала, санация правостороннего psoas-абсцесса, комбинированный передний спондилодез титановой блок-решеткой с аутокостью (аутотрансплантат из крыла подвздошной кости).

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, гистологическое исследование операционного материала: продуктивно-некротическое воспаление. При молекулярно-генетическом исследовании операционного материала обнаружена ДНК *M. tub. complex* с устойчивостью к рифампицину и изониазиду. Пациентка выписана на 16-е сутки, в неврологическом статусе ASIA тип С без нарушения функций тазовых органов (ФТО) (motor score 56/100, sensory score 78/112), болевой синдром 3 балла по ВАШ. Рекомендовано продолжить противотуберкулезную химиотерапию по IV режиму в течение 1 года.

## Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 55 лет, обратилась в клинику ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России с жалобами на слабость в нижних конечностях, нарушение ФТО по типу задержки и хронический вертеброгенный болевой синдром на протяжении одного года.

Из анамнеза известно, что пациентка в течение многих лет страдает ревматоидным артритом (полиартрит, суставная форма, серонегативный вариант, развернутая стадия, активная фаза III ст.). На протяжении 17 лет полу-

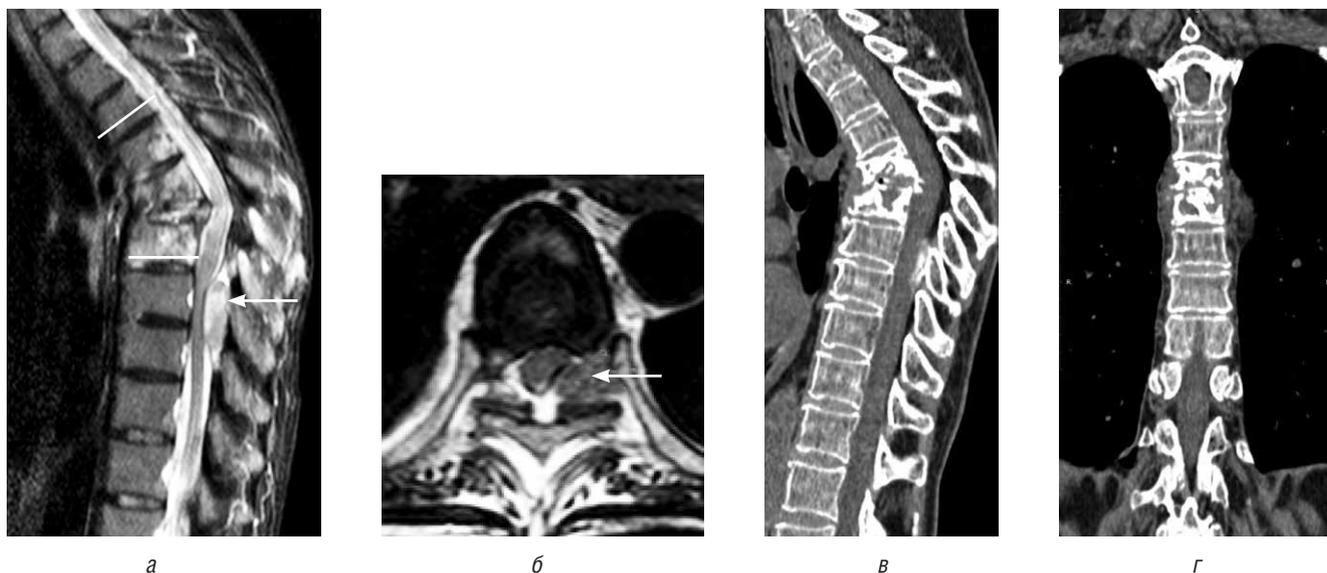
чает гормонотерапию (метилпреднизолон 4 мг в день), на фоне которой развился вторичный остеопороз (критерий T=-2,7). В январе 2018 г. стала отмечать появление болевого синдрома в грудном отделе, при которой выявлен компрессионный перелом Th<sub>6</sub>–Th<sub>7</sub>. В мае 2018 г. консультирована травматологом в специализированном центре, рекомендовано продолжение терапии остеопороза. Показаний к хирургическому лечению на момент осмотра не было выявлено.

В июне 2018 г. у пациентки развилась параплегия (ASIA тип С) с нарушением ФТО. В экстренном порядке госпитализирована в неврологическое отделение, где в течение 2 нед получала консервативную терапию (сосудистая, нейротропная, гормональная) без клинического эффекта. После проведения МСКТ и МРТ позвоночника выявлены контактная деструкция сегмента Th<sub>6</sub>–Th<sub>7</sub> и округлое образование в заднем эпидуральном пространстве на уровне Th<sub>8</sub>–Th<sub>9</sub>. Закрытая трепанбиопсия из очага вертебрального поражения не проводилась, однако после консультации фтизиатра пациентка переведена в противотуберкулезный диспансер, где в течение 6 мес получала ПТХТ по I режиму. В связи с отсутствием положительной динамики как в неврологическом статусе, так и со стороны костного очага поражения в январе 2019 г. поступила в специализированную клинику для этиологической верификации диагноза и хирургического лечения. При поступлении сохранялись жалобы на выраженный вертеброгенный болевой синдром до 7 баллов по ВАШ, в неврологическом статусе ASIA тип С с нарушением ФТО (motor score 78/100, sensory score 92/112), ODI 52 балла.

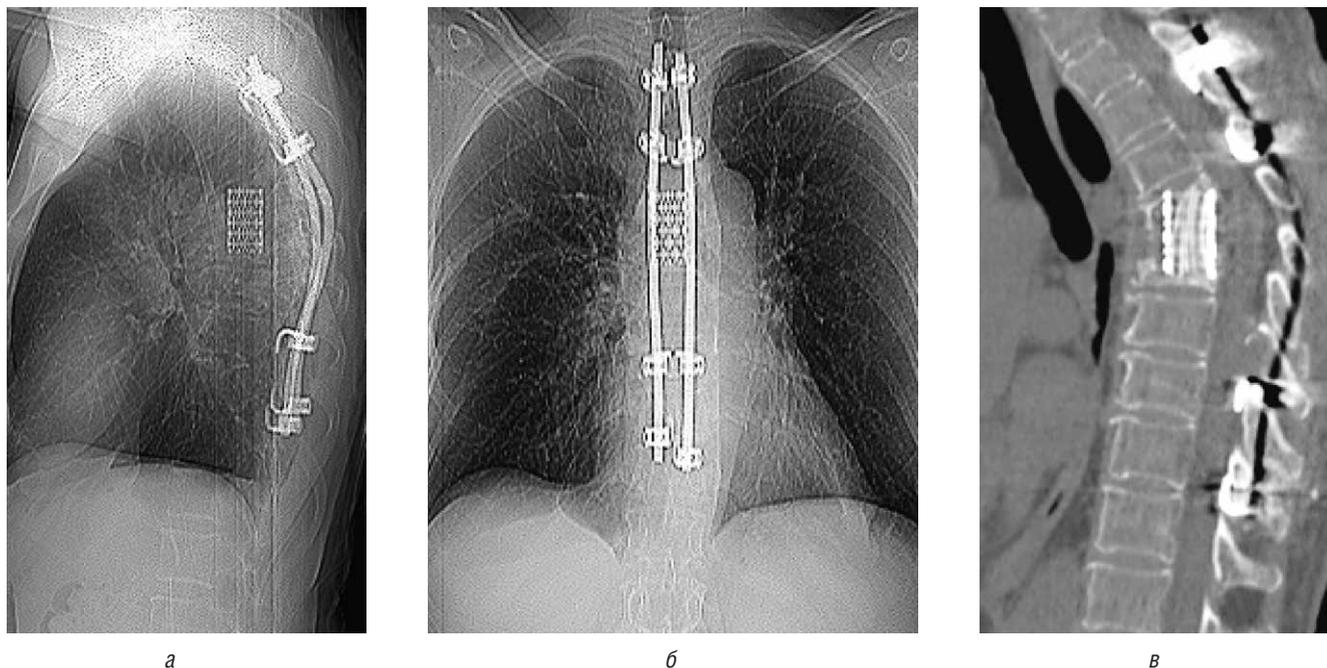
Результаты лучевого исследования представлены на рис. 3.

После клинично-инструментального обследования и предоперационной подготовки пациентке выпол-

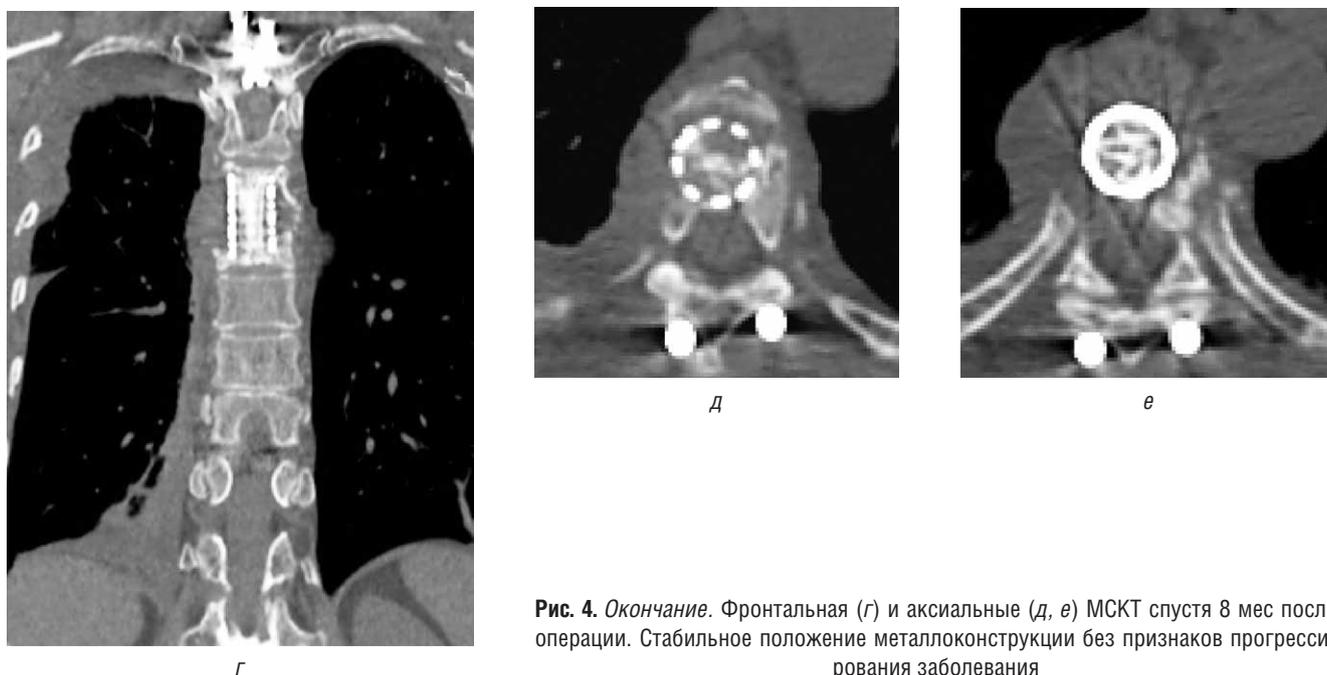
нена одномоментная двухэтапная операция в объеме: 1-й этап — задняя инструментальная фиксация Th<sub>3</sub>–Th<sub>10</sub>, гемиламинэктомия на уровне Th<sub>8</sub>, удаление эпидурального абсцесса, 2-й этап — правосторонняя торакотомия,



**Рис. 3.** МРТ T2-ВИ, и МСКТ грудного отдела позвоночника на момент поступления: сагитальные (а, в), аксиальная (б) и фронтальная (г) проекции: а — МРТ, T2-ВИ, сагитальная проекция. Контактная деструкция тел Th<sub>6</sub>–Th<sub>7</sub>. Задний эпидуральный абсцесс на уровне Th<sub>8</sub>–Th<sub>9</sub> с неоднородным, преимущественно гиперинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ, компримирующий и деформирующий контур спинного мозга; б — МРТ, T2-ВИ, аксиальная проекция. Контактная деструкция тел Th<sub>6</sub>–Th<sub>7</sub>. Задний эпидуральный абсцесс с неоднородным, преимущественно гиперинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ, компримирующий и деформирующий заднелевый контур спинного мозга; в — МСКТ, сагитальная проекция мультипланарной реконструкции. Контактная деструкция тел Th<sub>6</sub>–Th<sub>7</sub> с формированием кифотической деформации; г — МСКТ, корональная проекция мультипланарной реконструкции. Контактная деструкция тел Th<sub>6</sub>–Th<sub>7</sub> с паравертебральными воспалительными компонентами деструкции



**Рис. 4.** Сагитальная (а) и фронтальная (б) спондилограммы позвоночника на 14-е сутки после операции. Задняя инструментальная фиксация Th<sub>3</sub>–Th<sub>10</sub> ламинарной системой типа CD, передний спондилодез титановой блок-решеткой с аутокостью Th<sub>6</sub>–Th<sub>7</sub>. Сагитальная (в) МСКТ спустя 8 мес после операции. Стабильное положение металлоконструкции, без признаков прогрессирования заболевания



**Рис. 4.** Окончание. Фронтальная (г) и аксиальные (д, е) МСКТ спустя 8 мес после операции. Стабильное положение металлоконструкции без признаков прогрессирования заболевания

резекция Th<sub>5</sub>–Th<sub>7</sub>, передняя декомпрессия позвоночного канала, передний спондилодез титановой блок-решеткой с аутокостью (аутотрансплантат из ребра).

В раннем послеоперационном периоде осложнений не было. При гистологическом исследовании операционного материала выявлены морфологические признаки продуктивно-некротического воспаления. По данным молекулярно-генетического исследования операционного материала обнаружена *M. tub. complex* с устойчивостью к изониазиду. Пациентка вертикализована в корсете на 10-е сутки после операции и выписана на 21-е сутки. В неврологическом статусе отмечен полный регресс симптоматики, восстановление функции тазовых органов, ASIA motor score 100/100, sensory score 112/112, болевой синдром 2 балла по ВАШ. Рекомендовано продолжить ПТХТ по IV режиму в течение одного года.

Результаты контрольного лучевого исследования представлены на рис. 4.

## Обсуждение

В структуре внелегочного туберкулеза на долю поражений позвоночника приходится до 15–50%, что в абсолютных значениях составляет от 0,05 до 2,5 случаев на 100 тыс. населения [13]. Многие авторы указывают на сложности в дифференциальной диагностике СЭА; так, по данным P.C. Hsieh и соавт. (2014) трудности диагностики СЭА встречаются в 50% случаев [14]. Чаще всего туберкулезные СЭА необходимо дифференцировать от пиогенного эпидурита, миелита и экстрадуральных новообразований позвоночного канала.

Частота культуральной верификации МБТ при туберкулезных спондилитах составляет 30–44%, при

этом выделение ДНК и амплификация нуклеотидной последовательности (маркер IS6110) позволяют не только повысить доказательность диагноза и идентифицировать возбудитель, но и определить лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам [15].

Классическая триада симптомов, характерная для неспецифических спинальных эпидуральных абсцессов (вертеброгенный болевой синдром, субфебрильная лихорадка и острый неврологический дефицит), встречается лишь в 2–3% туберкулезных СЭА, при этом диагностическая пауза в среднем достигает 10–12 мес [16]. Приведенные в исследовании клинические случаи показали, что картина СЭА не имела патогномоничных симптомов для туберкулеза и диагностическая пауза составила 6–8 мес.

Многофакторный анализ S.D. Kim и соавт. (2014) позволил выявить предикторы неэффективности лечения, среди которых возраст пациентов старше 65 лет, диабет и неврологический дефицит на момент поступления [17]. Когортное исследование S. Sae-Jung и соавт. (2019) показало значимое влияние СЭА при туберкулезном спондилите на риски формирования неврологических расстройств (OR 2,18; p=0,048) [12].

Наличие сопутствующей патологии (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет 2-го типа, ревматоидный артрит, хроническая почечная недостаточность и т.д.), по мнению ряда авторов, способствует развитию туберкулезных СЭА [9, 10, 18]. Преимущественно вторичный характер является особенностью туберкулезных СЭА, нам удалось найти лишь два клинических наблюдения, в которых СЭА развился без деструкции вертебральной

Таблица

## Ключевые тактические алгоритмы

Характеристика абсцесса/ вовлечение костных структур	Тактика
Абсцесс в переднем эпидуральном пространстве. Абсцесс в заднем эпидуральном пространстве	Ляминэктомия, санация. Гемиламинэктомия, санация
Абсцесс в заднем/переднем эпидуральном пространстве + контактная деструкция передней колонны	Передняя декомпрессия, санация абсцесса, спондилодез 360°
Абсцесс в заднем/переднем эпидуральном пространстве + признаки сегментарной нестабильности	Задняя инструментальная фиксация, ламинэктомия, санация, задний спондилодез

колонны и сопровождался неврологическим дефицитом, потребовавшим проведения декомпрессивного хирургического вмешательства [8, 19].

В наших наблюдениях на первичном этапе лучевой диагностики выполнялись рентгенография и компьютерная томография для верификации воспалительной костной деструкции, а также с целью определения деформаций позвоночника. Однако методика магнитно-резонансной томографии позволяет визуализировать начальный признак воспалительной деструкции в виде отека костного мозга и определить причины развития неврологической симптоматики. МРТ является «золотым стандартом» диагностики туберкулезных СЭА; так, R.M. Kanna и соавт. (2019) выявили 65,8% чувствительности и 46,5% специфичности данного метода [20]. Отказ от проведения МРТ может быть аргументирован только наличием абсолютных противопоказаний к проведению исследования.

Хирургическое вмешательство при остром эпидурите должно было выполняться в максимально короткие сроки после идентификации диагноза, а доступ — обеспечивать адекватную санацию гнойного очага. При нарастании неврологических нарушений проводят ламинэктомию, опорожнение абсцесса, удаление детрита эпидуральной клетчатки, ТМО не вскрывают [21]. Несмотря на длительную терапевтическую паузу, составившую в представленных случаях 10 и 12 мес соответственно, проведение реконструктивно-декомпрессивного вмешательства позволило добиться регресса неврологической симптоматики.

Суммируя данные литературы, касающейся показаний к хирургическому лечению преимущественно неспецифических СЭА, протекающих с неврологическими расстройствами, необходимо выделить ключевые тактические алгоритмы (таблица) [22–24].

Использование активного дренирования раны в первые сутки после операции является обязательным, а постоянное промывание ран антисептическими растворами **не** является оптимальной опцией, поскольку может приводить к формированию изолированных затеков [21].

Таким образом, туберкулезные СЭА — редкое патологическое состояние, характеризующееся неспецифичностью клинической картины, в том числе длительным (от 6 до 12 мес) отсутствием неврологических расстройств и наличием умеренного (до 4–5 баллов по ВАШ) вертеброгенного болевого синдрома. Тактика хирургического лечения должна основываться на характере костно-деструктивных поражений позвоночника и распространенности эпидурального воспалительного компонента, при котором выполняется как декомпрессивный этап, так и реконструктивно-стабилизирующее вмешательство на позвоночнике.

## Список литературы

1. Darouiche R.O. Spinal epidural abscess. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2012–2020.
2. Vakili M., Crum-Cianflone N.F. Spinal epidural abscess: a series of 101 cases. Am. J. Med. 2017; 130 (12): 1458–1463.
3. Leeuw C.N., Fann P.R., Tanenbaum J.E. et al. Lumbar epidural abscesses: A systematic review. Global Spine J. 2018; 8 (4): 85–95.
4. Howie B.A., Davidson I.U., Tanenbaum J.E. et al. Thoracic epidural abscesses: A systematic review. Global Spine Journal 2018; 8 (4): 68–84.
5. Stricsek G., Iorio J., Mosley Y. et al. Etiology and surgical management of cervical spinal epidural abscess (SEA): A systematic review. Global Spine Journal 2018; 8 (4): 59–67.
6. Yang X., Guo R., MD, Lv X. et al. Challenges in diagnosis of spinal epidural abscess: A case report. Medicine (Baltimore) 2019; 98 (5): e14196.
7. Базаров А.Ю., Сергеев К.С., Осинцев В.М. и др. Вторичный спондилогенный эпидуральный абсцесс. Вопросы нейрохирургии 2019; 1: 75–82. [Bazarov A.Yu., Sergeyev K.S., Osintsev V.M. i dr. Vtorichnyy spondilogennyy epidural'nyy abscess. Voprosy neyrokhirurgii 2019; 1: 75–82 (In Russ.)].
8. Arora S., Kumar R. Tubercular spinal epidural abscess involving the dorsallumbar-sacral region without osseous involvement. J. Infect. Dev. Ctries 2011; 5 (7): 544–549.
9. Rajasekaran S., Soundararajan D., Shetty A., Kanna R. Spinal Tuberculosis: Current Concepts. Global Spine J. 2018; 8 (4 Suppl): 96–108.
10. De la Garza Ramos R., Goodwin C.R., Abu-Bonsrah N. et al. The epidemiology of spinal tuberculosis in the United States: an analysis of 2002–2011 data. J. Neurosurg Spine 2017; 26: 507–512.
11. Smith C., Crawford C.H., Dimar J. Spinal epidural abscess: a review of diagnosis and treatment. Curr. Orthop. Pract. 2014; 25 (1): 29–33.
12. Sae-Jung S., Wongba N., Leurmprasert K. Predictive factors for neurological deficit in patients with spinal tuberculosis. J. Orthop. Surg. (Hong Kong) 2019; 27 (3): 2309499019868813.
13. Garg R.K., Somvanshi D.S. Spinal tuberculosis: a review. J. Spinal Cord Med. 2011; 34 (5): 440–454.

14. Hsieh P.C., Liu J.C., Wang M.Y. Introduction: vertebral osteomyelitis and spinal epidural abscess. *Neurosurg. Focus* 2014; 37: 1 p preceding E1.
15. Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Ариэль Б.М. и др. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза. *Медицинский альянс* 2014 (3): 39–58. [Skornyakov S., Shulgina M., Ariel B. et al. Clinical recommendations on tuberculosis etiology diagnosis. *Medicinskij al'yans* 2014; (3): 39–58 (In Russ.)].
16. Stratton A., Gustafson K., Thomas K., James M.T. Incidence and risk factors for failed medical management of spinal epidural abscess: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurosurg. Spine* 2017; 26 (1): 81–89.
17. Kim S.D., Melikian R., Ju K.L., Zurakowski D., Wood K.B., Bono C.M. Independent predictors of failure of nonoperative management of spinal epidural abscesses. *Spine J.* 2014; 14: 1673–1679.
18. Patel A.R., Alton T.B., Bransford R.J., Lee M.J., Bellabarba C.B., Chapman J.R. Spinal epidural abscesses: risk factors, medical versus surgical management, a retrospective review of 128 cases. *Spine J.* 2014; 14: 326–330.
19. Esteves S., Catarino I., Robles D., Lopes D., Silva F., de Sousa C. Cervical spinal epidural abscess due to mycobacterium tuberculosis without osseous involvement: A case report. *JBSJ Case Connect* 2016; 6 (3): e79.
20. Kanna R.M., Babu N., Kannan M., Shetty A.P., Rajasekaran S. Diagnostic accuracy of whole spine magnetic resonance imaging in spinal tuberculosis validated through tissue studies. *Eur. Spine J.* 2019; 28 (12): 3003–3010.
21. Мушкин А.Ю., Вишневецкий А.А., Перецманас Е.О., Базаров А.Ю., Басанкин И.В. Инфекционные поражения позвоночника: Проект национальных клинических рекомендаций. *Хирургия позвоночника* 2019; 16 (4): 63–76. <https://doi.org/10.14531/ss2019.4.63-76>. [Mushkin A.Y., Vishnevskii A.A., Peretsmanas E.O., Bazarov A.Y., Basankin I.V. Infectious Lesions of the Spine: Draft National Clinical Guidelines. *Hirurgià pozvonocnika* 2019; 16 (4): 63–76 (In Russ.)].
22. Bostrom A., Oertel M., Ryang Y. et al. Treatment strategies and outcome in patients with non-tuberculous spinal epidural abscess — a review of 46 cases. *Minim Invasive Neurosurg.* 2008; 51: 36–42.
23. Furey C.G., Sadowiski K., Belding J., Nicholas A.U. Emergent surgical management of patients with sepsis and neurologic deterioration due to a spinal epidural abscess. *Spine J.* 2014; 14: S69–S70.
24. Hadjipavlou A.G., Mader J.T., Necessary J.T., Muffoletto A.J. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 1668–1679.

Поступила в редакцию 12.01.2020 г.

### Сведения об авторах:

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

*Наумов Денис Георгиевич* — младший научный сотрудник, врач травматолог-ортопед Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: dgnauinov1@gmail.com; ORCID 0000-0002-9892-6260;

*Макогнова Марина Евгеньевна* — кандидат медицинских наук, заведующая кабинетом магнитно-резонансной томографии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: makogonovame@gmail.com; ORCID 0000-0001-6760-2426;

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

# Возможности дифференцировки различных процессов, вызывающих очаговую деструкцию мелких и плоских костей у детей

В.А. Гилёва, И.А. Баулин

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Possibilities of differentiation of various processes that cause focal destruction of small and flat bones in children

V. Gileva, I. Baulin

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© В.А. Гилёва, И.А. Баулин, 2020 г.

### Резюме

**Цель исследования.** Систематизировать рентгенологическую, КТ- и МРТ-семиотику деструктивных процессов в плоских и губчатых костях у детей и определить диагностическую значимость различных лучевых признаков для дифференцирования туберкулезных и других деструктивных процессов и статистическую связь между ними. **Материал и методы.** Для исследования было отобрано 123 ребенка с подозрением на туберкулезный остит. Туберкулезный остеомиелит выявлен у 80 (65,1%) пациентов, неспецифический остеомиелит у 27 (21,9%), небактериальный остеомиелит и онкологические процессы у 8 (6,5%) соответственно. **Результаты.** Свищевой процесс чаще встречался при туберкулезном остеомиелите. Повышение температуры до фебрильных цифр — у пациентов с неспецифическим остеомиелитом. Их сочетание встречалось только при туберкулезе. Для туберкулеза были характерны крупные (>10 мм) единичные полости с четким контуром, с наличием секвестров. Неспецифический остеомиелит характеризовался более мелкими (5–10 мм) единичными полостями без разрушения кортикальной замыкательной пластинки. При небактериальном остеомиелите чаще выявлялись множественные полости с четким контуром, с наличием секвестров. Онкологические процессы характеризовались вздутием кости с нали-

чием периостита, а также крупными единичными полостями с четким контуром на фоне склеротических изменений окружающей костной ткани. В некоторых случаях визуализировался солидный компонент в мягких тканях. **Заключение.** Лучевая и клиническая картина часто неспецифичны для рассматриваемой патологии, однако выявление некоторых симптомов позволяет с определенной долей вероятности заподозрить тот или иной патологический процесс, что в конечном счете должно привести к укорочению диагностической паузы.

**Ключевые слова:** лучевая диагностика, деструкция, остеомиелит, дети

### Summary

**Purpose of the study.** Systematize Rg, CT and MRI semiotics of destructive processes in flat and spongy bones in children and determine the diagnostic significance of various X-ray signs for differentiating tuberculosis and other destructive processes and the statistical relationship between them. **Material and methods.** 123 children with suspected tuberculous osteitis were selected for the study. Tuberculous osteomyelitis was detected in 80 (65.1%) patients, nonspecific osteomyelitis in 27 (21.9%), non-bacterial osteomyelitis and oncological processes in 8 (6.5%), respectively. **Results.** Fistulous process is more common in tuberculous osteomyelitis. Temperature rise

to febrile numbers — in patients with nonspecific osteomyelitis. Their combination was found only with tuberculosis. Tuberculosis was characterized by large (>10 mm), single cavities with a clear contour, with the presence of sequestrers. Nonspecific osteomyelitis was characterized by smaller (5–10 mm), single cavities without destroying the cortical closing plate. In case of non-bacterial osteomyelitis, multiple cavities with a clear contour, with the presence of sequestrers, were more oftenly detected. Oncological processes were characterized by swelling of the bone with the presence of periostitis, as well as large

single cavities with a clear contour, with sclerotic changes in the surrounding bone tissue. In some cases, a solid component in soft tissues was visualized. **Conclusion.** The radiological and clinical picture is often non-specific for the pathology in question, however, the identification of some symptoms makes it possible to suspect a certain pathological process with a certain degree of probability, which ultimately should lead to a shortening of the diagnostic pause.

**Key words:** X-ray diagnosis, destruction, osteomyelitis, children

## Введение

Основными причинами деструктивных поражений костной ткани у детей являются воспалительные процессы различной этиологии (туберкулезной, неспецифической и небактериальной), а также костные опухоли [1–7]. Основной локализацией таких поражений принято считать длинные трубчатые кости, прежде всего бедренную и большеберцовую; среди губчатых костей — позвоночник (спондилиты), в то время как деструктивные поражения прочих губчатых костей считаются казуистикой, хотя по некоторым данным могут достигать 22% всех очаговых деструкций [1, 8, 9]. Большинство публикаций, посвященных «редким» локализациям костных деструкций, имеет характер описания отдельных клинических случаев [10–12].

Современные возможности методов лучевой визуализации позволяют использовать весь их спектр — рентгенографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, для улучшения визуализации как самой кости, так и параоссальных тканей [13–15]. При этом накапливающиеся новые сведения нуждаются в определенной систематизации и более обоснованных показаниях к применению каждого из них.

## Цель исследования

Систематизировать рентгенологическую, КТ- и МРТ-семиотику деструктивных процессов в плоских и губчатых костях у детей и определить диагностическую значимость различных лучевых признаков для дифференцирования туберкулезных и других деструктивных процессов.

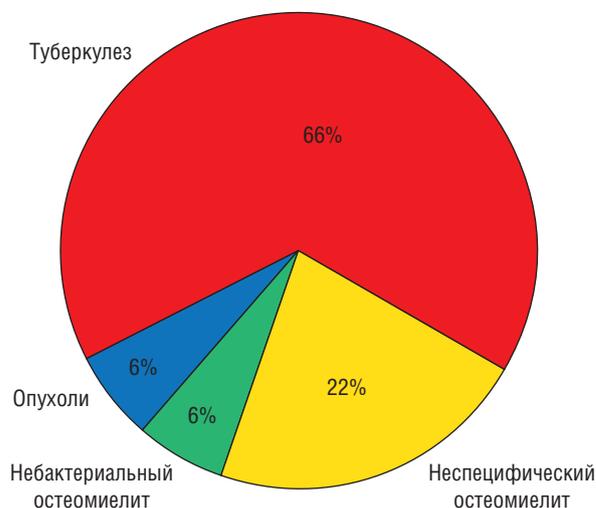
## Материалы и методы исследования

Из когорты, включавшей 1214 детей, поступивших в Клинику детской хирургии и ортопедии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии (КДХО СПбНИИФ) Ми-

нистерства здравоохранения Российской Федерации (отделение № 12 ФГБУ СПбНИИФ) с диагнозом «костно-суставной туберкулез» и оперированных в Клинике в период с 2013 по 2017 г. в соответствии с критериями включения/исключения сформирована исследуемая группа, составившая 123 ребенка в возрасте от 7 мес до 18 лет, в которой отмечалось незначительное преобладание мальчиков (1,3:1).

Распределение пациентов по этиологии деструктивного процесса представлено на диаграмме (рис. 1).

У большинства детей диагностирован туберкулезный остеомиелит (80 пациентов), хронический неспецифический остеомиелит — у 27 пациентов, онкологический процесс и небактериальный остеомиелит установлен у 8 пациентов по каждой нозологии. В группу больных с неопластическими процессами вошли 2 пациента с диагнозом «хондрома», 2 — с диагнозом «лимфома Ходжкина» и 4 пациента с диагнозом «гистиоцитоз из клеток Лангерганса». Верификация диагноза проводилась путем гистологического и этиологического исследования операционного материала.



**Рис. 1.** Распределение пациентов по этиологии деструктивного процесса

Клиническое обследование проводилось у всех детей и включало сбор анамнеза, данные объективного исследования, клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, серологические пробы. Однако в связи с разнообразием локализаций поражений, невозможностью сопоставить местную клиническую картину на ранних сроках заболевания, вариативность и неспецифичность большинства локальных симптомов при окончательной оценке принято решение в качестве учитываемых признаков анализировать только наличие свища — как местный показатель хронического гнойного процесса и подъем температуры до фебрильных цифр (>38 °С) в анамнезе как показатель синдрома системного воспалительного ответа [16].

При синдроме системного воспалительного ответа учитывался лейкоцитоз или лейкопения. Лейкопении в исследуемой группе не выявлялось. Дополнительно оценивались повышение СОЭ как косвенный признак текущего воспалительного или иного патологического процесса, и уровень С-реактивного белка, так как он относится к группе белков острой фазы, концентрация которых повышается при воспалении [17, 18].

Не ранее чем за 3 нед до оперативного вмешательства всем детям были проведены лучевые исследования: рентгенография зоны поражения, компьютерная или магнитно-резонансная томография. Решение о выборе исследования принималось индивидуально в каждом случае и зависело от возраста, локализации очага, ранее проведенных исследований, необходи-

мости получения дополнительной информации для планирования оперативного вмешательства и т.д. При этом исследования были проведены с минимальной лучевой нагрузкой, с учетом вынужденного положения, невозможностью задержки дыхания и контроля движений у пациентов младшей возрастной группы.

Непосредственно в клинике 68 пациентам выполнены рентгенограммы зоны патологии (рентгеновский аппарат GE Precision 500D), 36 компьютерных томограмм (КТ) (томограф Toshiba Aquilion-32), 3 МРТ-исследования (томограф Toshiba Excelart Vantage AGV, 1,5 T). Остальные пациенты представили архив лучевых исследований (рентгенограммы — 15, КТ — 44, МРТ — 10).

С помощью рентгенографии и компьютерной томографии в исследовании оценивали следующие признаки:

- локализация очага;
- количество очагов (1/2/более 2);
- размер очага (до 5 мм/5–10 мм/более 10 мм по наибольшему измерению);
- склероз окружающей костной ткани (используется классификация склероза по локализации: отсутствие/очаговый/распространенный);
- вздутие окружающей костной ткани (наличие/отсутствие);
- периостит (наличие/отсутствие);
- наличие секвестров в полости деструкции и их размер (наличие/отсутствие);
- наличие изменений мягких тканей (наличие/отсутствие).

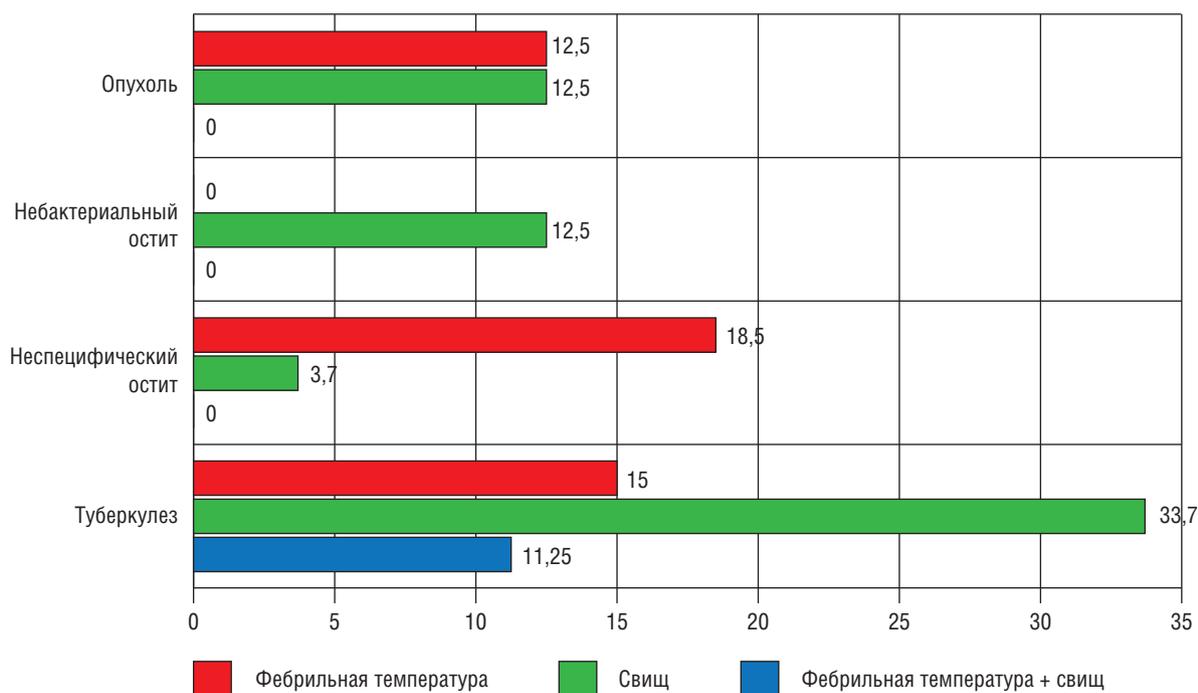


Рис. 2. Частота возникновения различных клинических симптомов при процессах рассматриваемой этиологии, %

С помощью МРТ оценивали состояние костного мозга и мягких тканей:

- наличие поражения костной ткани (если очаг деструкции не удавалось визуализировать иным методом);
- характер поражения окружающих мягких тканей (отсутствие изменений/отек/абсцесс/солидное образование).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы StatPlus 2009 Professional, сборка 6.7.1.0 в операционной системе Microsoft Windows 10 64-bit с использованием пакета офисных программ Microsoft Office Professional Plus 2013.

### Результаты

Среди пациентов с туберкулезным остеомиелитом большую часть составляли мальчики в возрасте до 3 лет ( $p=0,75$ ); при неспецифическом остеомиелите — девочки старше 10 лет ( $p=0,85$ ); при небактериальном — мальчики 4–6 лет ( $p=0,57$ ). Онкологическими процессами страдали преимущественно девочки старше 7 лет ( $p=0,14$ ).

Частота возникновения различных клинических симптомов при процессах рассматриваемой этиологии представлена на рис. 2.

На момент поступления свищ был сформирован у 27 (33,7%) пациентов с туберкулезным остеомиелитом; 1 (3,7%) ребенка с неспецифическим и 1 (12,5%) с небактериальным поражением, 1 (12,5%) ребенка с онкологическим процессом. Свищи значимо чаще выявлялись при туберкулезном поражении, чем при всех других деструктивных процессах ( $p=0,001$ ).

Подъем температуры до фебрильных цифр отмечался в 5 (18,5%) случаях неспецифического остеомиелита, у 12 (15%) больных туберкулезом, 1 (12,5%) онкологического больного. По температурной реакции значимой разницы не получено ( $p>0,05$ ). Сочетание свища и температурной реакции отмечалось только при туберкулезе в 9 (11,25%) случаях ( $p=0,51$ ).

Распределение рассматриваемых показателей в зависимости от этиологии представлено на рис. 3.

Воспалительные изменения по данным анализа крови имели 92 (74,8%) ребенка, в том числе 59 (73,7%) больных туберкулезом, 24 (88,9%) больных хроническим неспецифическим оститом, 6 (75%) детей

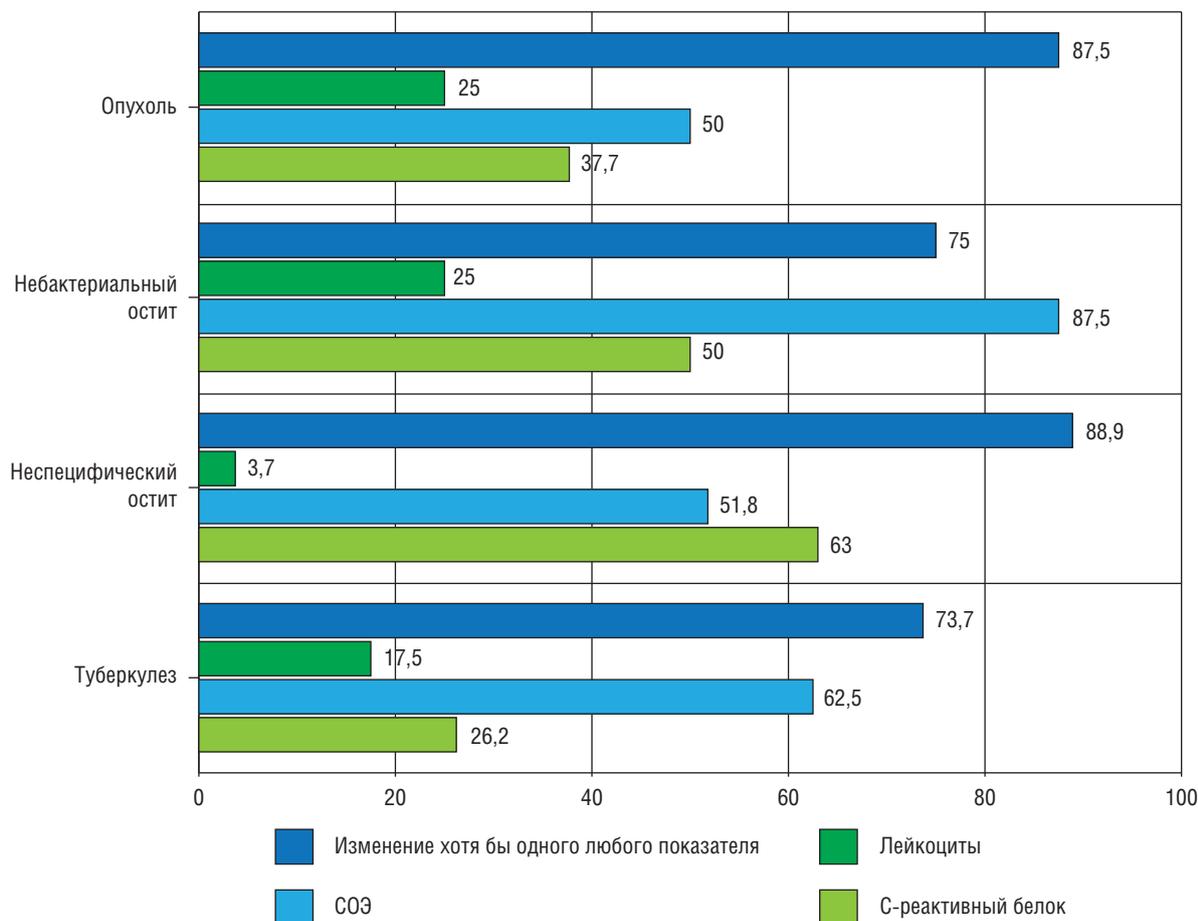


Рис. 3. Изменения в крови при различных заболеваниях, %

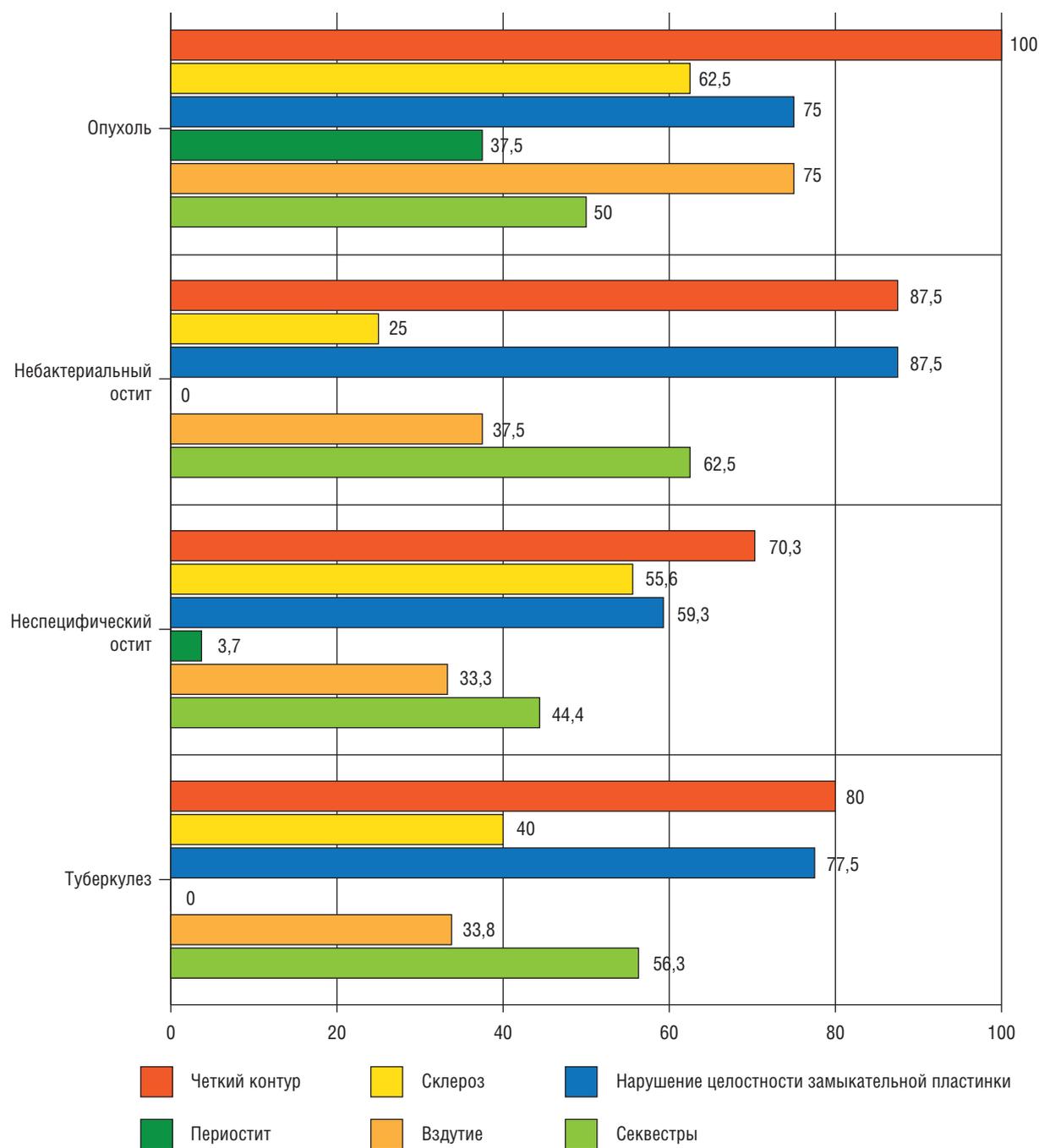


Рис. 4. Частота выявления различных симптомов в зависимости от этиологии процесса, %

с небактериальным остеомиелитом, 7 (87,5%) онкологических больных ( $p > 0,05$ ).

Повышение СОЭ отмечалось у большинства пациентов вне зависимости от этиологии процесса, однако несколько чаще оно отмечалось при небактериальном остеомиелите ( $p = 0,11$ ). Повышение СРБ чаще выявлялось при неспецифическом остеомиелите ( $p = 0,0013$ ). В свою очередь, лейкоцитоз наблюдался преимущественно у пациентов с онкологическим процессом и небактериальным остеомиелитом ( $p = 0,37$ ).

При лучевых исследованиях крупные полости ( $> 10$  мм) визуализировались во всех случаях онкологического поражения, а также в большинстве случаев туберкулезных и небактериальных оститов ( $p > 0,05$ ). При неспецифическом поражении чаще встречались полости средних размеров (5–10 мм) ( $p = 0,0002$ ).

В большинстве случаев процесс ограничивался единичной деструктивной полостью в кости. Однако при бактериальных оститах относительно часто выявлялись и многочисленные полости ( $p = 0,003$ ).

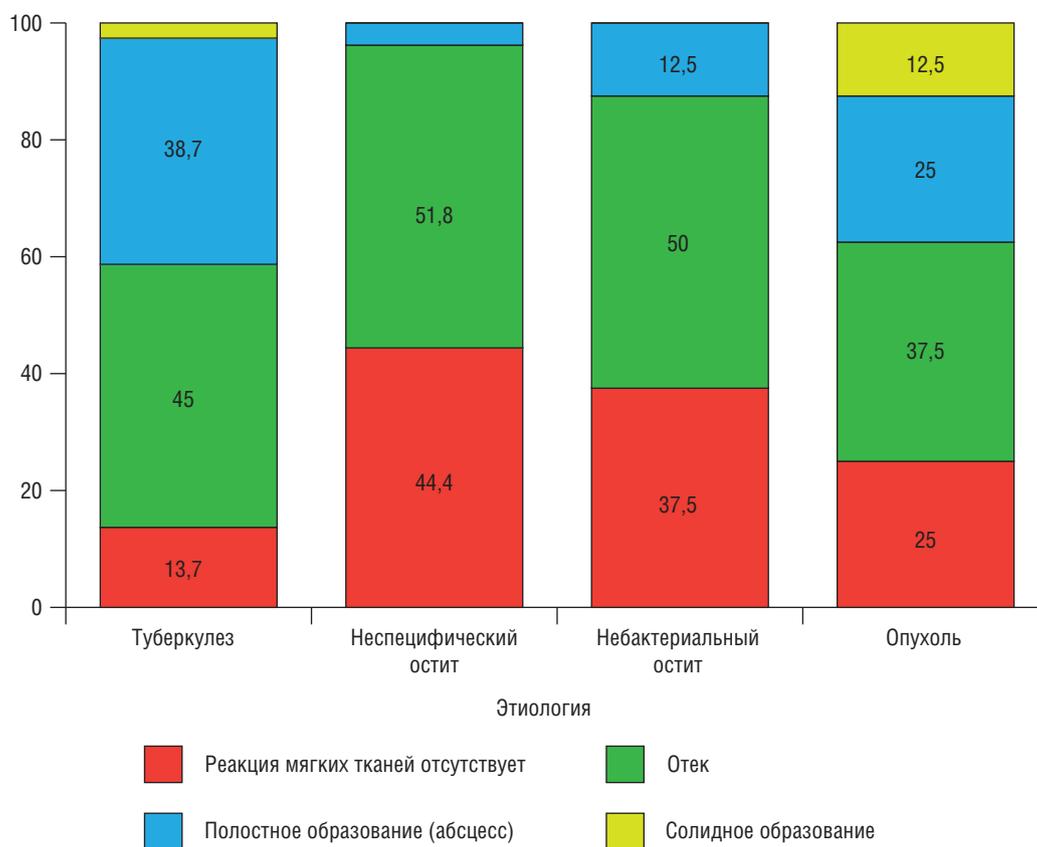


Рис. 5. Распределение вариантов поражения мягких тканей в зависимости от этиологии заболевания, %

На рис. 4 представлена частота выявления различных симптомов в зависимости от этиологии процесса.

Контур полости при туберкулезном и неспецифическом остите мог быть как четким, так и нечетким. Значительной разницы в выявлении тех или иных характеристик у таких пациентов не отмечено ( $p > 0,05$ ). При небактериальном остеомиелите контур полости преимущественно оставался четким ( $p = 0,22$ ). Опухолевая деструкция ни в одном из случаев не имела нечеткого контура ( $p = 0,3$ ).

Склероз окружающей костной ткани чаще отсутствовал при небактериальном остите ( $p = 0,42$ ) и выявлялся при опухолях ( $p = 0,21$ ).

При неспецифическом остите чаще, чем при прочих рассматриваемых заболеваниях, сохранялась целостность кортикальной замыкательной пластинки ( $p = 0,048$ ); в свою очередь, в остальных случаях полости были «открыты».

Периоститы чаще встречались при онкологических заболеваниях, и даже у этих пациентов они определялись менее чем в половине случаев ( $p = 0,0$ ). По причине редкого их выявления типы периоститов было решено не учитывать.

Вздутие кости часто сопровождало онкологические процессы ( $p = 0,0418$ ).

Секвестры чаще наблюдались при туберкулезном и небактериальном остеомиелите ( $p = 0,0038$ ), без достоверных различий между ними ( $p = 0,97$ ).

Частота выявления различных вариантов поражения мягких тканей в зависимости от этиологии процесса представлена на рис. 5.

Со стороны мягких тканей чаще всего, вне зависимости от этиологии, отмечался их отек. При неспецифическом остите какие-либо другие реакции отмечались крайне редко ( $p = 0,0127$ ). Наличие солидного образования в мягких тканях было преимущественно связано с онкологическими процессами ( $p = 0,46$ ).

## Обсуждение результатов

Туберкулезом наиболее часто болели мальчики младше 3 лет. Чаще всего у таких детей очаг деструкции располагался в грудине. Из клинических проявлений выявлялись в основном свищи. Рентгенологически выявлялись единичные, крупные ( $> 10$  мм) полости, содержащие секвестры. Склероз окружающей костной ткани оказался нехарактерен для этого заболевания.

Неспецифическим остеомиелитом чаще страдали девочки старше 10 лет. Для них были характерны

повышение температуры тела, а также повышение С-реактивного белка в анализе крови. Лучевыми методами выявлялась единичная деструктивная полость средних размеров (5–10 мм), расположенная чаще в грудине, костях таза или стоп, часто сопровождающаяся различными видами склероза окружающей костной ткани и отеком мягких тканей. Деструкция кортикальных пластинок наблюдалась реже, чем при прочих рассматриваемых заболеваниях.

Небактериальным остеомиелитом чаще болели мальчики 4–6 лет, имевшие лейкоцитоз и повышение СОЭ по данным клинического анализа крови. Очаги деструкции у них представляли собой крупные, иногда множественные (>2) полости с четким контуром, расположенные в костях стопы, содержащие секвестры. Склероз окружающей костной ткани у этих детей зачастую не выявляется.

Среди больных с онкологическим поражением большинство составили девочки старше 7 лет с очагами деструкции в грудине, костях таза и стоп. В большинстве случаев визуализировалась единичная крупная полость с четким контуром, склерозированными стенками, сопровождаемая вздутием окружающей костной ткани, периоститом и наличием солидного компонента в окружающих мягких тканях.

## Заключение

Лучевая и клиническая картина часто неспецифичны для рассматриваемой патологии, однако выявление некоторых симптомов позволяет с определенной долей вероятности заподозрить тот или иной патологический процесс, что в конечном счете должно привести к укорочению диагностической паузы.

## Список литературы

1. Григоровский В.В. Аспекты патоморфологии и номенклатуры в современной классификации неспецифических остеомиелитов. Ортопедия, травматология и протезирование 2013; (3): 77–87 [Grigorovskij V.V. Aspects of pathomorphology and nomenclature in the modern classification of nonspecific osteomyelitis. Ortopediya, travmatologija i protezirovanie 2013; (3): 77–87 (In Russ.)].
2. Gavrilov P., Gilyova V., Baulin I., Sovetova N., Mushkin A. Signs of tuberculous lesions of the sternum and the ribs in children, detected by CT. European Respiratory Journal 2017; 50 (61): 2754.
3. Копчак О.Л., Костик М.М., Мушкин А.Ю. Хронический небактериальный («стерильный») остеомиелит в практике детского ревматолога, современные подходы к диагностике и лечению: обзор литературы и анализ собственных данных. Вопросы современной педиатрии 2016; 15 (1): 33–44. [Kopchak O.L., Kostik M.M., Mushkin A.Yu. Chronic Non-Bacterial ("Sterile") Osteomyelitis in the Practice of Pediatric Rheumatologist, the Contemporary Diagnostic and Treatment Approaches: Literature Review and Own Data Analysis. Voprosy sovremennoj pediatrii 2016; 15 (1): 33–44. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1498.
4. Гилёва В.А., Баулин И.А., Гаврилов П.В., Мушкин А.Ю. Лучевая семиотика туберкулезного поражения грудины и ребер у детей. Туберкулез и болезни лёгких 2018; 96 (12): 27–32. [Gilyova V.A., Baulin I.A., Gavrilov P.V., Mushkin A.Yu. X-ray semiotics of sterno-costal tuberculosis in children. Tuberkulyoz i bolezni lyogkih 2018; 96 (12): 27–32. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-27-32.
5. Трофимова Т.Н., Мищенко А.В., Минько Б.А., Морозов С.П., Гележе П.Б. и др. Современные стандарты анализа лучевых изображений: руководство для врачей/под ред. проф. Т.Н. Трофимовой. СПб. 2017; 300 [Trofimova T.N., Mishhenko A.V., Min'ko B.A., Morozov S.P., Gelezhe P.B. i dr. Sovremennye standarty analiza luchevyh izobrazhenij: rukovodstvo dlja vrachej/pod red. prof. T.N. Trofimovoj. SPb. 2017; 300 (In Russ.)].
6. Мушкин А.Ю., Першин А.А., Советова Н.А. Туберкулез костей и суставов у детей: алгоритмирование диагностики и принципы лечения. Медицинский альянс 2015; (4): 36–45. [Mushkin A.Yu., Pershin A.A., Sovetova N.A. Tuberculosis of bones and joints in children: algorithms for diagnosis and treatment principles. Medicinskij al'yans 2015; (4): 36–45 (In Russ.)].
7. Patel P., Grey R.R. Tuberculous osteomyelitis/arthritis of the first costo-clavicular joint and sternum. World Journal of Radiology 2014; (10): 48.
8. Vanel D. Enchondroma vs chondrosarcoma: A simple, easy-to-use, new magnetic resonance sign Vanel D. [et al]. European Journal of Radiology 2012; (1): 7–9.
9. Кожевников А.Н., Поздеева Н.А., Конев М.А., Новик Г.А. Некоторые аспекты клинико-лучевой диагностики воспалительных коксопатий детского возраста. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2019; 9 (2): 220–233. [Kozhevnikov A.N., Pozdeeva N.A., Konev M.A., Novik G.A. Some aspects of clinical and radiology diagnosis of coxitis in children. Rossijskij elektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki 2019; 9 (2): 220–233 (In Russ.)]. doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-220-233.
10. Гилёва В.А., Гаврилов П.В., Баулин И.А., Советова Н.А., Евсеев В.А. Лучевая диагностика БЦЖ-остита грудины у ребенка. Лучевая диагностика и терапия 2019; 8 (1): 94–97. [Gileva V.A., Gavrilov P.B., Baulin I.A., Sovetova N.A., Evseev V.A. Diagnostic imaging of BCG osteitis of sternum in a child. Diagnostic radiology and radiotherapy. Luchevaya diagnostika i terapiya 2019; 8 (1): 94–97 (In Russ.)].
11. Першин А.А., Кириллова Е.С., Мушкин А.Ю. БЦЖ-хондрит эпифиза большеберцовой кости у ребенка в возрасте одного года. Туберкулез и болезни легких 2013; 90 (1): 57–59. [Pershin A.A., Kirillova E.S., Mushkin A.Yu. BCG chondritis of the tibia epiphysis in a child aged one year. Tuberkulez i bolezni legkih 2013; 90 (1): 57–59 (In Russ.)].
12. Atasoya C. CT and MRI in tuberculous sternal osteomyelitis: A case report. Journal of Clinical Imaging 2002; 35.
13. Васильев А.Ю., Карпов С.С. Сравнение дозовой нагрузки при проведении стандартной цифровой рентгенографии, томосинтеза и мультисрезовой компьютерной томографии в экспериментальном исследовании детского антропоморфного фантома. Вестник рентгенологии и радиологии 2017; 98 (1): 23–29. [Vasil'ev A.Yu., Karpov S.S. Comparison of a radiation dose during standard digital radiography, tomosynthesis, and multislice spiral computed tomography in an experimental study of pediatric anthropomorphic phantom. Vestnik Rentgenologii i Radiologii 2017; 98 (1): 23–29 (In Russ.)]. doi: 10.20862/0042-4676-2017-98-1-23-29.

14. Steinborn M. Diagnosis of bone marrow metastases with MRI. *Der Radiologe* 2000; 40 (9): 826-834.
15. Гилёва В.А., Баулин И.А., Гаврилов П.В., Советова Н.А., Мушкин А.Ю. Особенности КТ-семиотики очагового туберкулеза грудины и ребер у детей. *Лучевая диагностика и терапия* 2017; 8 (3): 131. [Gileva V.A., Baulin I.A., Gavrilov P.V., Sovetova N.A., Mushkin A.Yu. Features of CT semiotics of tuberculous lesions of sternum and ribs in children. *Luchevaya diagnostika i terapiya* 2017; 8 (3): 131 (In Russ.)].
16. Lee E.Y. et al. Primary osteosarcoma of metatarsal bone. *Skeletal Radiology* 2000; 29 (8): 0474-0476.
17. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Chest* 1992; 101 (6).
18. Kushner I. The acute phase reactants and the erythrocyte sedimentation rate. In: *Textbook of rheumatology* Kushner I., Eds. Kelly W. E., Harris S., Ruddy C. Sledge. Philadelphia: W.B. Saunders. 1981; 668-676.

Поступила в редакцию 12.03.2020 г.

### Сведения об авторах:

Гилёва Валерия Алексеевна — врач-рентгенолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: stylissa@yandex.ru; ORCID 0000-0003-3344-4452;  
 Баулин Иван Александрович — заведующий отделом лучевой диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ivanbaulin@yandex.ru; ORCID 0000-0002-4345-1747.

на правах некоммерческой рекламы

**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)

# Возможности импульсной осциллометрии в диагностике дисфункции мелких дыхательных путей у больных бронхиальной астмой

О.И. Савушкина<sup>1</sup>, А.В. Черняк<sup>2</sup>, Е.В. Крюков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко, Москва

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва

## Possibilities of pulse oscillometry in the diagnosis of small airway dysfunction in patients with bronchial asthma

O. Savushkina<sup>1</sup>, A. Chernyak<sup>2</sup>, E. Kryukov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Main military clinical hospital named after academician N. N. Burdenko, Moscow

<sup>2</sup> Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency, Moscow

© Коллектив авторов, 2020 г.

### Резюме

Дисфункция мелких дыхательных путей (ДМДП) ассоциируется с плохо контролируемой бронхиальной астмой (БА) и частыми обострениями. **Цель:** оценить распространенность ДМДП у больных БА с помощью спирометрии, бодиплетизмографии, импульсной осциллометрии (ИОС). **Материалы и методы исследования.** Выполнено обсервационное поперечное исследование. Был обследован 61 пациент с БА. Заключение о наличии ДМДП было сделано на основании выявления одного из критериев или их комбинации: 1) по спирометрии разница ЖЕЛ и ФЖЕЛ >10%; 2) «воздушные ловушки» по данным бодиплетизмографии; 3) наличие патологической частотной зависимости резистивного сопротивления при частоте осцилляций 5 и 20 Гц ( $R5 - R20 > 0,07$  кПа · с/л) по данным ИОС. **Результаты.** Анализ полученных данных был выполнен для всей группы в целом, а также для пациентов с  $ОФВ_1 > 80\%$  долж. и  $ОФВ_1/ЖЕЛ < 0,7$  (1-я группа) и пациентов с  $ОФВ_1 > 80\%$  долж. и  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  в пределах нормы (2-я группа). Наиболее часто ДМДП диагностировали с помощью ИОС и выбранного критерия  $R5 - R20 > 0,07$  кПа · с/л, так как у 75% пациентов было выявлено данное отклонение. У пациентов 1-й и

2-й групп данное отклонение было установлено в 65 и 55% случаев соответственно. Бодиплетизмография и спирометрия позволили выявить ДМДП в целом по группе в 48 и 24% случаев соответственно. **Заключение.** У пациентов с БА наблюдается ДМДП. ИОС является более эффективным методом диагностики ДМДП по сравнению со спирометрией и бодиплетизмографией и может служить дополнительным исследованием у больных БА, прежде всего при сохранении параметров спирометрии и бодиплетизмографии сохраняются в пределах нормы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дисфункция мелких дыхательных путей, импульсная осциллометрия, спирометрия, бодиплетизмография

### Summary

Small airway dysfunction (SAD) is associated with poorly controlled asthma and frequent exacerbations. **Objective.** To assess the prevalence of SAD in asthmatics using spirometry, body plethysmography, and impulse oscillometry (IOS). **Materials and methods.** The observational cross-sectional study of 61 patients with asthma was performed. Conclusion available SAD was made on the basis of identifying one of the criteria or their

combination: 1) slow vital capacity (SVC) — forced vital capacity (FVC) >10% according spirometry; 2) "air trapping" according body plethysmography; 3) presence of pathological frequency dependence of the resistance (R) at 5 and 20 Hz ( $R_5 - R_{20} > 0,07 \text{ kPa} \cdot \text{sec/l}$ ) according IOS.

**Results.** The analysis was performed for the entire group as well as for patients with  $FEV_1 > 80\% \text{ pred.}$  and  $FEV_1/SVC < 0.7$  (group 1) and patients with  $FEV_1 > 80\% \text{ pred.}$  and normal  $FEV_1/SVC$  (group 2). SAD was most often diagnosed using IOS and the selected criterion  $R_5 - R_{20} > 0.07 \text{ kPa} \cdot \text{sec/l}$  since 75% of patients had this deviation in the entire group, 65% of patients in group 1 and

55% of patients in group 2 whereas only in 48% and 24% of cases in the entire group according body plethysmography and spirometry, respectively. **Conclusion:** SAD is definitely observed in patients with asthma. IOS is a more effective method of diagnosing SAD compared to spirometry and body plethysmography and can serve as a supplement functional method, especially in cases of normal parameters of spirometry and body plethysmography in asthmatics.

**Keywords:** adult asthma, small airway dysfunction, impulse oscillometry, spirometry, body plethysmography

## Введение

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей (ДП). БА проявляется непостоянством симптомов, возникающих в ответ на влияние факторов окружающей среды и ограничением воздушного потока, что имеет основополагающее значение при постановке диагноза и дифференциальной диагностике БА от других обструктивных болезней легких [1].

Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, из них наиболее распространенные — это аллергическая БА, неаллергическая БА, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией ДП, БА у больных с ожирением [2].

Выявление фенотипа БА у конкретного больного становится важным направлением в медицине, так как позволяет определить целевую терапию и конкретные методы профилактики [3].

H. Matsumoto и соавт. [4] в своем исследовании показали, что в патогенез БА вовлечены периферические (мелкие, диаметром менее 2 мм) ДП. A. Manoharan и соавт. [5] предлагают выделить так называемый small airway asthma phenotype — фенотип БА, признаком которого является дисфункция мелких ДП (ДМДП), так как ее наличие ассоциируется с плохим контролем над заболеванием. ДМДП приводит к сужению их просвета, вплоть до полного закрытия, следствием чего является задержка воздуха в альвеолах («воздушная ловушка») и неравномерное распределение вентиляции. И поэтому тесты, которые позволяют оценить эти изменения, могут быть полезными в клинической практике для диагностики, количественной оценки ДМДП и назначения целевой терапии.

С целью выявления обструкции ДП и степени ее выраженности традиционно используется спирометрия. Наличие «воздушных ловушек» и гиперинфляцию легких позволяет установить бодиплетизмография. Исследование диффузионной способности

легких (ДСЛ) необходимо проводить с целью дифференциальной диагностики БА с другими обструктивными болезнями легких.

Для выявления ДМДП информативным методом является импульсная осциллометрия (ИОС) [6]. Кроме того, у больных БА ИОС лучше коррелирует с клиническими симптомами и течением заболевания, чем спирометрия [7]. В исследовании V. Brashier и S. Salvi [8] было показано, что ДМДП, выявленная с помощью ИОС, связана с выраженной бронхоконстрикцией и плохо контролируемой БА. Следовательно, дисфункция мелких бронхов является маркером тяжести течения БА, и достижение контроля заболевания находится в очень тесной зависимости от степени их поражения [9].

Импульсная осциллометрия представляет собой неинвазивный метод измерения общего сопротивления дыхательной системы — дыхательного импеданса (Z), основанный на анализе характеристик звуковых колебаний (осцилляций). Таким образом, принципиальным отличием осцилляционной механики дыхания от классической является изучение механических свойств аппарата вентиляции как функции частоты [10].

Важно отметить, что при диагностике БА у маленьких детей метод ИОС превосходит спирометрию по параметрам чувствительности и специфичности [1]. Несмотря на активное использование этого метода в педиатрической практике, опыт его применения у взрослых пациентов остается недостаточным.

Результаты наших собственных исследований показали, что ИОС может применяться в клинической практике для диагностики нарушений вентиляционной функции легких у больных БА, поскольку в 96% случаев были выявлены отклонения ее параметров [11]. Кроме того, в другой нашей работе было показано, что в случаях, когда при наличии клинических признаков БА показатели спирометрии сохраняются в пределах нормальных значений, в качестве дополнительного исследования с целью выявления нарушения бронхиальной проходимости и определения степени ее выраженности целесообразно выполнение ИОС [12].

## Цель исследования

Оценить распространенность ДМДП у пациентов с БА с помощью различных методов функциональной диагностики (спирометрии, бодиплетизмографии, импульсной осциллометрии).

## Материалы и методы исследования

Данное исследование является наблюдательным поперечным исследованием, в которое был включен 61 пациент с БА — 47 (77%) мужчин и 14 (23%) женщин, медиана возраста 47 лет (интерквартильный размах 36–61 лет), проходивших лечение в 2017–2019 гг. в двух медицинских учреждениях г. Москвы (ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны Российской Федерации, ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России). Соотношение некурящие/бросившие курить/курящие на момент обследования составляло 34 (56%)/14 (23%)/13 (21%) соответственно. Диагноз БА был выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества (РРО) [3]. Все пациенты подписали информированное согласие на расширенное обследование функции внешнего дыхания (ФВД).

В анализ были включены пациенты с БА, которым были выполнены комплексное исследование ФВД (форсированная спирометрия, бодиплетизмография, измерение диффузионной способности легких — ДСЛ) и ИОС. Функциональные исследования проводили в первой половине дня на фоне отмены бронходилатационной терапии на приборе MasterScreen (Viasys Healthcare, Германия) с учетом российских и международных требований их выполнения [13–17]. Диффузионную способность легких оценивали по угарному газу (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания [16].

Были проанализированы следующие параметры:

- 1) ИОС: резистивное сопротивление при частоте осцилляций 5 Гц (R5) и 20 Гц (R20); реактивное сопротивление (реактанс) при частоте осцилляций 5 Гц (X5) и его отклонение от должного значения, а именно  $\Delta X5 = X5_{\text{долж.}} - X5_{\text{факт.}}$ ; частотная зависимость R: относительная  $(R5 - R20)/R5$  и абсолютная  $(R5 - R20)$ ; резонансная частота ( $f_{\text{res}}$ ); площадь реактанса (AX) — суммарный реактанс, который характеризует ответ мелких ДП на внешнее воздействие звуковых колебаний различной частоты [18];
- 2) бодиплетизмографии: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ) и его доля в ОЕЛ (ООЛ/ОЕЛ), внутригрудной объем газа (ВГО), общее бронхиальное сопротивление ( $R_{aw_{\text{общ}}}$ ) и

бронхиальное сопротивление между потоками 0,5 л/сек на вдохе и выдохе ( $R_{aw_{0,5}}$ ), который характеризует состояние центральных ДП [10]);

- 3) ДСЛ: трансфер-фактор СО (DLCO) и его отношение к альвеолярному объему (VA);
- 4) спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, объемная скорость на кривой поток-объем форсированного выдоха между 25 и 75% выдохнутой ФЖЕЛ (СОС<sub>25-75</sub>);

При анализе показателей комплексного функционального исследования легких должны значения показателей рассчитывали по формулам Европейского сообщества угля и стали (ЕССC, 1993) [19] с учетом пола, возраста и роста пациента. Результаты выражали в процентах от должного значения (%долж.): фактическое значение/должное значение  $\times 100\%$ . Степень отклонения от нормы параметров ИОС оценивали с помощью классического алгоритма: по изменению базовых показателей R5 и X5 [20].

В нашей работе заключение о наличии ДМДП было сделано с использованием таких методов, как спирометрия, бодиплетизмография, ИОС, и следующих критериев или их комбинаций [21–23]:

- 1) относительный прирост ЖЕЛ – ФЖЕЛ к ЖЕЛ, выраженный в %, а именно  $(\text{ЖЕЛ} - \text{ФЖЕЛ})/\text{ЖЕЛ} \times 100\% > 10\%$ ;
- 2) наличие «воздушных ловушек»:  $\text{ООЛ} > \text{долж.} + 1,64\sigma$  и  $\text{ООЛ}/\text{ОЕЛ} > \text{долж.} + 1,64\sigma$ , где  $\sigma$  — стандартное отклонение;
- 3)  $R5 - R20 > 0,07$  кПа · с/л.

При статистическом анализе была использована программа Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки нормальности распределения переменных использовали критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорс. Данные представлены как медианы (Me) (интерквартильный размах) для непрерывных переменных с ненормальным распределением. Количество пациентов (n) использовалось для категориальных переменных. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$ , непрерывные переменные — с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Полученные данные были проанализированы во всей группе в целом, в группе с ОФВ<sub>1</sub> >80%долж. и функциональными признаками обструкции ДП (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ <0,7) (20 пациентов, 1-я группа) и группе, в которой показатели традиционных методов исследования ФВД оставались в пределах нормальных значений

**Характеристика пациентов, показатели легочной вентиляции, диффузионной способности легких и импульсной осциллометрии у пациентов с бронхиальной астмой**

Показатель	Количество пациентов (n=61)	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=11)	Критерий** p<0,05
Возраст, годы	47 (36–61)	53 (38–63)	36 (21–42)	p=0,015
Пол, м/ж, абс. число	47/14	14/6	9/2	p=0,463
Курение (нет/экс/да), n	34/14/13	10/5/5	8/2/1	p=0,404
Рост, см	174 (167–180)	170 (166–178)	176 (170–184)	p=0,220
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28 (25–32)	29 (26–32)	27 (24–28)	p=0,190
R5, %долж.	159 (130–207)	141 (100–176)	150 (121–165)	p=0,934
R20, %долж.	129 (108–154)	114 (88–130)	145 (90–161)	p=0,292
(R5 – R20)/R5, %	32 (20–45)	32 (17–39)	20 (18–25)	p=0,256
(R5 – R20), кПа · с/л	0,15 (0,08–0,25)	0,13 (0,06–0,20)	0,08 (0,06–0,1)	p=0,274
f <sub>res</sub> , Гц	22 (16–26)	19 (13–24)	16 (15–20)	p=0,312
X5, кПа · с/л	-0,17 (-0,25–(-0,11))	-0,15 (-0,21–(-0,11))	-0,1 (-0,12–(-0,09))	p=0,091
deltaX5, кПа · с/л	0,15 (0,10–0,24)	0,13 (0,09–0,19)	0,11 (0,10–0,15)	p=0,577
AX, кПа/л	1,37 (0,46–2,66)	1,07 (0,35–1,96)	0,46 (0,35–1,02)	p=0,216
ЖЕЛ, %долж.	101 (89–110)	113 (105–123)	101 (91–109)	p=0,008
ОЕЛ, %долж.	106 (99–115)	111 (105–117)	99 (92–108)	p=0,011
ВГО, %долж.	101 (86–115)	97 (89–110)	82 (76–102)	p=0,107
ООЛ, %долж.	121 (104–145)	117 (97–130)	96 (87–116)	p=0,107
ООЛ/ОЕЛ, %	107 (98–123)	100 (92–107)	92 (86–109)	p=0,433
Raw <sub>общ</sub> , кПа · с/л	0,49 (0,33–0,71)	0,41 (0,32–0,53)	0,26 (0,21–0,39)	p=0,019
Raw <sub>0,5</sub> , кПа · с/л	0,31 (0,21–0,39)	0,26 (0,20–0,31)	0,23 (0,12–0,31)	p=0,283
DL <sub>CO</sub> , %долж.	93 (87–99)	95 (90–110)	93 (85–97)	p=0,326
K <sub>CO</sub> , %долж.	105 (99–121)	100 (97–113)	90 (76–101)	p=0,729
ФЖЕЛ, %долж.	94 (82–107)	108 (101–113)	99 (92–106)	p=0,103
ОФВ <sub>1</sub> , %долж.	80 (68–94)	88 (86–95)	97 (94–108)	p=0,004
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	67 (60–75)	70 (66–74)	82 (78–87)	p<0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	63 (52–68)	64 (59–68)	78 (74–87)	p<0,001
СОС <sub>25-75</sub> , %долж.	45 (34–61)	56 (46–61)	93 (74–102)	p<0,001
Критерии ДМДП:				
(ЖЕЛ – ФЖЕЛ)/ЖЕЛ >10%, да/нет, абс. (%)	29 (48)/32	9 (45)/11	0/11	p=0,002
Наличие «воздушных ловушек», да/нет, абс. (%)	15 (24)/46	1 (5)/19	1 (9)/10	p=0,660
(R5 – R20) >0,07 кПа · с/л, да/нет, абс. (%)	46 (75)/15	13 (65)/7	6 (55)/5	p=0,570
ДМДП, да/нет, абс. (%)	50 (82)/11	15 (75)/5	7 (64)/4	p=0,510

Примечание. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах) или как количество (n) для категориальных переменных; долж. — должное значение переменной; ДМДП — дисфункция мелких дыхательных путей (частота выявления 1 или более критериев).

\* U-критерий Манна-Уитни для непрерывных переменных; # критерий  $\chi^2$  для категориальных переменных при сравнении 1-й и 2-й групп, p<0,05.

(11 пациентов, 2-я группа:  $ОФВ_1 > 80\%$  долж. и  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  в пределах нормы).

Анализ данных всей группы в целом показал, что у обследованных больных БА в среднем по группе были снижены  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ,  $СОС_{25-75}$ ; увеличены  $Raw_{общ}$ ,  $Raw_{0,5}$ ,  $R5$ ,  $(R5 - R20)$ ,  $f_{res}$ ,  $\Delta X5$  и  $AX$  (таблица). ДМДП была выявлена с помощью хотя бы одного из трех критериев в 82% случаев. Наиболее часто ДМДП диагностировали с помощью ИОС и выбранного критерия  $R5 - R20 > 0,07$  кПа · с/л, так как у 75% пациентов было выявлено данное отклонение. Вторым по значимости методом диагностики ДМДП у больных БА явилась спирометрия и выбранный критерий  $(ЖЕЛ - ФЖЕЛ)/ЖЕЛ \times 100\% > 10\%$ , так как у 48% пациентов было установлено данное отклонение. Частота выявления «воздушных ловушек» методом бодиплетизмографии составила 24%.

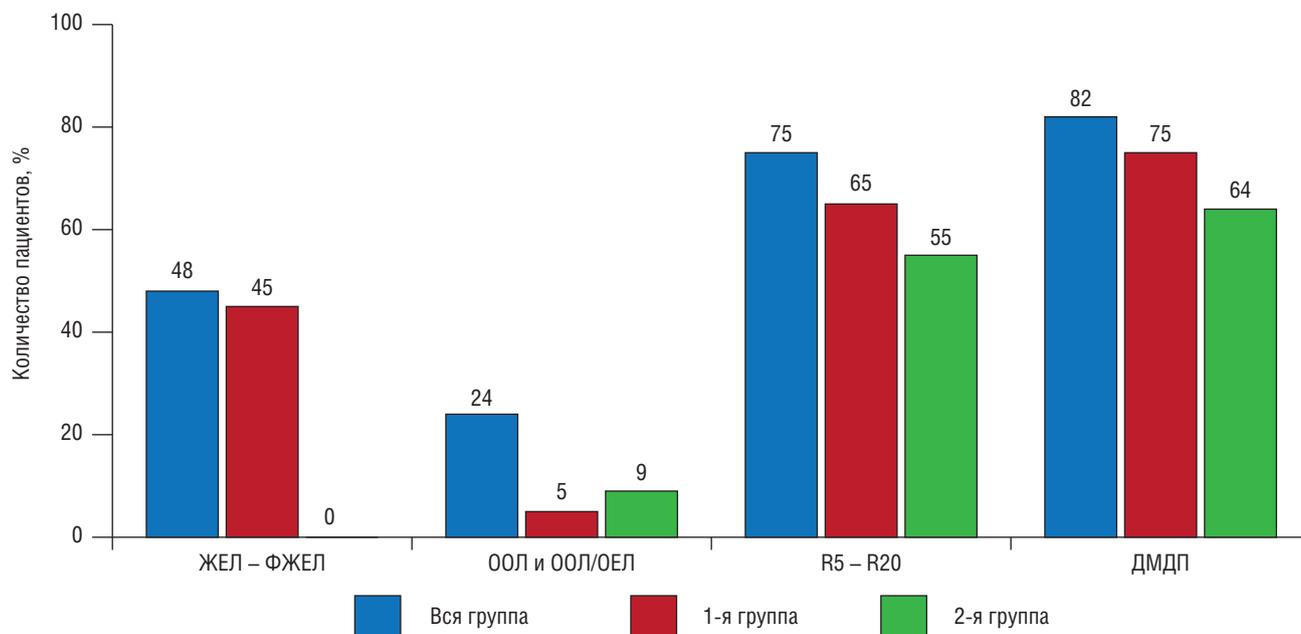
При сравнении данных ФВД пациентов 1-й и 2-й групп статистически значимых различий по полу и отношению к курению выявлено не было. Однако пациенты 1-й группы были статистически значимо старше пациентов 2-й группы. Показатели  $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ,  $СОС_{25-75}$  были статистически значимо ниже, тогда как  $Raw_{общ}$  статистически значимо выше в 1-й группе. Показатели ЖЕЛ и ОЕЛ также статистически значимо отличались, причем в 1-й группе были выше, чем во 2-й.

Кроме того, в 1-й и 2-й группах были выявлены отклонения от нормы таких показателей ИОС, как  $R5 - R20$ ,  $f_{res}$  и  $AX$ , причем в 1-й группе более выраженные по сравнению со 2-й, тогда как статистически значимых различий перечисленных показателей установлено не было.

ДМДП у пациентов 1-й и 2-й групп была выявлена с помощью хотя бы одного из трех критериев в 75 и 64% случаев соответственно. Как и в случае анализа всей группы в целом, наиболее значимым методом диагностики ДМДП являлась ИОС и выбранный критерий  $R5 - R20 > 0,07$  кПа · с/л, так как у 65 и 55% пациентов 1-й и 2-й групп соответственно было установлено данное отклонение. Статистически значимых различий диагностики ДМДП у пациентов 1-й и 2-й групп методом ИОС выявлено не было. С помощью спирометрии ДМДП была выявлена у 45% пациентов 1-й группы и ни у одного пациента из 2-й группы. С помощью бодиплетизмографии ДМДП была установлена однократно в 1-й и 2-й группах.

Частота встречаемости ДМДП у больных БА в зависимости от выбранного критерия диагностики представлена на рисунке.

Традиционно считалось, что при БА в патологический процесс вовлечены крупные ДП [24]. В настоящее время принятая концепция меняется, появляется все больше доказательств, что в клиническое проявление



**Рисунок.** Частота встречаемости ДМДП у больных БА в зависимости от критерия диагностики в целом по группе (вся группа), с функциональными признаками обструкции ДП и сохраненным  $ОФВ_1$  в пределах нормальных значений (1-я группа) и нормальными показателями спирометрии и бодиплетизмографии (2-я группа). ЖЕЛ – ФЖЕЛ — разность между жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) более 10%; ООЛ и ООЛ/ОЕЛ — остаточный объем легких (ООЛ) больше должного значения плюс  $1,64\sigma$  и отношение ООЛ к общей емкости легких (ОЕЛ) больше должного значения плюс  $1,64\sigma$ , где  $\sigma$  — стандартное отклонение;  $R5 - R20$  — абсолютная частотная зависимость: разность между резистивным сопротивлением при частоте осцилляций 5 и 20 Гц более  $0,07$  кПа · с/л; ДМДП — выявление дисфункции мелких ДП с помощью одного критерия или их комбинации

БА вносят вклад также и мелкие ДП, на состояние которых влияют воспаление, процессы ремоделирования стенок, изменения окружающих тканей, что обуславливает нарушение их функции.

Длительный период времени считали, что вклад мелких ДП в формирование общего бронхиального сопротивления составляет примерно 10%. Мелкие ДП стали называть «тихой зоной» легких, так как нарушение их проходимости очень часто протекает бессимптомно и не выявляется с помощью спирометрии, пока не достигнет достаточно высокой степени выраженности. Таким образом, до настоящего времени не удалось выявить клинически применимый функциональный критерий поражения мелких ДП в самом начале заболевания и при легком его течении [9].

Для диагностики ДМДП применяют разнообразные неинвазивные функциональные методы исследования: спирометрию; бодиплетизмографию, которая позволяет определять бронхиальное сопротивление и статические легочные объемы; метод перекрытия ДП; исследование равномерности легочной вентиляции с помощью метода вымывания азота при множественном дыхании; ИОС [9, 25]. Использование ИОС для выявления нарушений проходимости мелких ДП было также показано в работе Л.Д. Кирюхиной и соавт. [26]. Выбор методов, которые были использованы в нашем исследовании, обусловлен их доступностью в клинической практике.

Обзор литературы по применению ИОС у больных БА продемонстрировал, что ДМДП ассоциируется с плохо контролируемой БА, частыми обострениями, астмой физического усилия. Кроме того, было показано, что ДМДП присуща не только тяжелой БА, но

может встречаться у пациентов с легкой формой заболевания, у которых ОФВ<sub>1</sub> сохраняется в пределах нормальных значений [24]. В нашей работе мы смогли идентифицировать ДМДП у большинства больных БА с помощью ИОС и критерия R5 – R20 >0,07 кПа · с/л. Особый интерес в настоящем исследовании представляет группа больных БА с нормальными показателями традиционных функциональных методов исследования внешнего дыхания, у которых с помощью ИОС была выявлена ДМДП в 55% случаев.

## Выводы

1. У пациентов с бронхиальной астмой наблюдается дисфункция мелких дыхательных путей, диагностируемая с помощью одного из трех методов: спирометрии, бодиплетизмографии или импульсной осциллометрии, — в 82% случаев.
2. Импульсная осциллометрия является более эффективным методом диагностики дисфункции мелких дыхательных путей по сравнению со спирометрией и бодиплетизмографией, так как с ее помощью данная патология была выявлена у 75% пациентов с бронхиальной астмой в целом по группе, у 65% пациентов с функциональными признаками обструкции дыхательных путей легкой степени и сохраненным ОФВ<sub>1</sub> в пределах нормальных значений и у 55% пациентов с нормальными показателями механики дыхания.
3. Импульсная осциллометрия может служить дополнительным исследованием у больных бронхиальной астмой, прежде всего когда величины параметров спирометрии и бодиплетизмографии сохраняются в пределах нормы.

## Список литературы

1. Княжеская Н.П., Белевский А.С. Бронхиальная астма: клиническая диагностика и лечение. В кн. Респираторная медицина: руководство / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтерра 2017; 483–500. [Knyazheskaya N.P., Belevskiy A.S. Bronkhial'naya astma: klinicheskaya diagnostika i lecheniye. V kn. Respiratornaya meditsina: rukovodstvo / pod red. A.G. Chuchalina. Moscow: Litterra 2017; 483–500 (In Russ.)].
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2019. Available from: <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016. Доступно на: [spulmo.ru](http://spulmo.ru). [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhial'noy astmy 2016 (In Russ.)].
4. Matsumoto H., Niimi A., Jinnai M., Nakaji H., Takeda T., Oguma T., Otsuka K., Inoue H., Yamaguchi M., Matsuoka H., Ito I., Hirai T., Chin K., Mishima M. Association of alveolar nitric oxide levels with pulmonary function and its reversibility in stable asthma. *Respiration* 2011; 81 (4): 311–317. doi: 10.1159/000319566.
5. Manoharan A., Anderson W.J., Lipworth J., Lipworth I.I., Lipworth B.J. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1353–1355. doi: 10.1183/09031936.00082314.
6. Schulze J., Biedebach S., Christmann M., Herrmann E., Voss S., Zielen S. Impulse oscillometry as a predictor of asthma exacerbations in young children. *Respiration* 2016; 91: 107–114. doi: <https://doi.org/10.1159/000442448>.
7. Takeda T., Oga T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Yamaguchi M., Matsuoka H., Jinnai M., Otsuka K., Oguma T., Nakaji H., Chin K., Mishima M. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration* 2010; 80 (2): 120–126. doi: 10.1159/000242113.
8. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe* 2015; 11 (1): 57–65. doi: 10.1183/20734735.020514.
9. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма. *Практическая пульмонология* 2019; 1: 6–14. [Ajsanov Z.R., Kalmanova E.N. Porazhenie malyh dyhatel'nyh putej pri bronkhial'noj astme: novye dannye, novaya

- ja paradigma. Prakticheskaja pul'monologija 2019; 1: 6–14 (In Russ.).
10. Савушкина О.И., Черняк А.В., ред. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей. М.: Фирма Стром 2017; 192. [Savushkina O.I., Chernyak A.V., red. Legochnye funktsional'nye testy: ot teorii k praktike. Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Firma Strom 2017; 192 (In Russ.).]
  11. Савушкина О.И., Крюков Е.В., Черняк А.В., Зайцев А.А., Каменева М.Ю. Применение импульсной осциллометрии у больных бронхиальной астмой. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2019; Выпуск 73: 34–41. doi: 10.36604/1998-5029-2019-73-34-41. [Savushkina O.I., Krjukov E.V., Chernyak A.V., Zajcev A.A., Kameneva M.Ju. Primenenie impul'snoj oscillometrii u bol'nyh bronhial'noj astmoj. Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija 2019; Vypusk 73: 34–41. doi: 10.36604/1998-5029-2019-73-34-41 (In Russ.).]
  12. Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю., Крюков Е.В., Зайцев А.А. Диагностика обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. Практическая пульмонология 2019; 1: 46–50. [Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Ju., Krjukov E.V., Zajcev A.A. Diagnostika obstrukcii dyhatel'nyh putej u bol'nyh bronhial'noj astmoj. Prakticheskaja pul'monologija 2019; 1: 46–50 (In Russ.).]
  13. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. Пульмонология 2014; (6): 11–23. [Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo respiratornogo obshchestva po ispol'zovaniyu metoda spirometrii. Pul'monologiya 2014; (6): 11–23 (In Russ.).]
  14. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. Eur. Respir. J. 2005; 26 (2): 319–337. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
  15. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur. Respir. J. 2005; 26 (3): 511–522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005.
  16. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur. Respir. J. 2017; 49: pii: 1600016. doi: 10.1183/13993003.00016-2016.
  17. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. Eur Respir. Mon. 2005; 31: 72–105.
  18. Saadeh C., Cross B., Saadeh Ch., Gaylor M. Retrospective Observations on the Ability to Diagnose and Manage Patients with Asthma through the Use of Impulse Oscillometry: Comparison with Spirometry and Overview of the Literature. Pulmonary Medicine 2014; Article ID 376890, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/376890>.
  19. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
  20. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., Hoheisel G. Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden. Pneumologie 2009; 63: 461–469. doi: 10.1055/s-0029-1214938.
  21. Perez T., Chanez P., Dusser D., Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. Respir. Med. 2013; 107 (11): 1667–1674. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.009.
  22. Oppenheimer B.W., Goldring R.M., Herberg M.E., Hofer I.S., Reyfman P.A., Liautaud S., Rom W.N., Reibman J., Berger K.I. Distal airway function in symptomatic subjects with normal spirometry following World Trade Center dust exposure. Chest 2007; 132 (4): 1275–1282. doi: 10.1378/chest.07-0913.
  23. Galant S.P., Komarow H.D., Shin Hye-Won, Siddiqui S., Lipworth B.J. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017; 118: 664–671. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.009>
  24. Van der Wiel E., Ten Hacken N.H., Postma D.S., Van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. J. Allergy Clin Immunol. 2013; 131 (3): 646–657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1567>.
  25. Черняк А.В. Функциональные методы диагностики патологии мелких дыхательных путей. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2013; 1 (48): 36–41. [Chernyak A.V. Funkcional'nye metody diagnostiki patologii melkih dyhatel'nyh putej. Atmosfera. Pul'monologija i allergologija 2013; 1 (48): 36–41 (In Russ.).]
  26. Володич О.С., Кирюхина Л.Д., Денисова Н.В., Нефедова Н.Г., Аветисян А.О., Кудряшов Г.Г., Арчакова Л.И., Яблонский П.К. Осцилляторная механика аппарата вентиляции в раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких. Медицинский альянс 2019; 7 (4): 30–38. doi: 10.36422/23076348-2019-7-4-30-38 [Volodich O.S., Kirjuhina L.D., Denisova N.V., Nefedova N.G., Avetisjan A.O., Kudrjashov G.G., Archakova L.I., Jablonskij P.K. Oscilljatornaja mehanika apparata ventiljacii v ranem posleoperacionnom periode u pacientov, operirovannyh po povodu tuberkuleza legkih. Medicinskij al'jans 2019; 7 (4): 30–38. doi: 10.36422/23076348-2019-7-4-30-38 (In Russ.).]

Поступила в редакцию 03.02.2020 г.

### Сведения об авторах:

Савушкина Ольга Игоревна — кандидат биологических наук, заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований Главного военно-клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко; 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: [olga-savushkina@yandex.ru](mailto:olga-savushkina@yandex.ru); ORCID 0000-0002-7486-4990;

Черняк Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России; 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: [achi2000@mail.ru](mailto:achi2000@mail.ru); ORCID 0000-0002-2001-5504;

Крюков Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Начальник Главного военно-клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко; 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: [evgeniy.md@mail.ru](mailto:evgeniy.md@mail.ru); ORCID 0000-0002-8396-1936.

# Нейрофизиологические механизмы рецидивов табакокурения (обзор)

О.А. Суховская<sup>1,2</sup>, О.Н. Титова<sup>2</sup>, В.Д. Куликов<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

## Neurophysiological mechanisms of tobacco relapse (review)

O. Sukhovskaya<sup>1,2</sup>, O. Titova<sup>2</sup>, V. Kulikov<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Research Institution of Pulmonology at Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2020 г.

### Резюме

Заболеваемость и смертность, связанные с употреблением табака, остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения. К сожалению, современные средства фармакотерапии для прекращения курения имеют ограниченную эффективность, и большинство курящих неоднократно возобновляют табакокурение. Для разработки новых лекарственных средств лечения никотиновой зависимости необходимо лучшее понимание нейробиологических и нейрофизиологических механизмов, способствующих рецидиву табакокурения. В обзоре рассмотрены доклинические исследования, направленные на выявление нейротрансмиттерных и нейромодуляторных систем, обеспечивающих рецидив потребления никотина. В доклинических исследованиях была продемонстрирована эффективность регулирования внеклеточных нейротрансмиттеров или активности рецепторов нейротрансмиттеров с помощью антагонистов или агонистов рецепторов (как полных, так и частичных). В частности, было показано, что препарат, который селективно связывается с ацетилхолиновыми рецепторами, содержащими три  $\alpha 4$ - и две  $\beta 2$ -субъединицы, снижает поиск никотина у крыс. Показано, что новые фармакологические подходы для ослабления влечения к никотину в моделях на животных в перспективе могут быть использованы для снижения рисков рецидивов никотиновой зависимости у курильщиков.

**Ключевые слова:** никотиновая зависимость, рецидив табакокурения, нейроадаптация, нейротрансмиттеры, ацетилхолиновые рецепторы

### Summary

Morbidity and mortality associated with tobacco use remain a major public health problem. Unfortunately, modern pharmacotherapy for smoking cessation have limited effectiveness, and most smokers repeatedly stop smoking. The better understanding of the neurobiological and neurophysiological mechanisms that contribute to the relapse of smoking is necessary for new drugs for the nicotine addiction treatment. The review examined preclinical studies aimed at identifying neurotransmitter and neuromodulatory systems that provide a relapse of nicotine consumption. In preclinical studies, the efficacy of regulating extracellular neurotransmitters or neurotransmitter receptor activity using antagonists or receptor agonists (both full and partial) has been demonstrated. In particular, it was shown that a drug that selectively binds to acetylcholine receptors containing three  $\alpha 4$ - and two  $\beta 2$ -subunits reduces the search for nicotine in rats. It was shown that new pharmacological approaches to reduce the craving for nicotine in animal models can be used in the future to reduce the risks of relapse of nicotine addiction in smokers.

**Keywords:** nicotine addiction, relapse of tobacco smoking, neuroadaptation, neurotransmitters, acetylcholine receptors

Последовательная борьба в России с табакокурением (ТК) привела к тому, что потребление табака снизилось среди взрослого населения с 39,1% в 2009 г. до 30,3% в 2016 г., однако продолжают курить более 30 млн россиян, более 70% из них хотели бы бросить курить и предпринимали неоднократные попытки для этого (GATS, 2016) [1, 2]. Проведенное в Российской Федерации под эгидой ВОЗ исследование показало, что у большинства лиц, систематически потребляющих табак, развивается никотиновая зависимость (НЗ), и им удается самостоятельно отказаться от курения с помощью «силы воли» только в редких случаях (3–10%) [1, 2]. Кроме того, в стране увеличивается потребление электронных сигарет и других способов потребления никотина (электронные средства доставки никотина — ЭСДН, кальян и т.п.) [3, 4].

ТК остается одной из основных причин предотвратимой смертности в Российской Федерации [5, 6]. К сожалению, даже после отказа от ТК у многих экс-курятников возникают рецидивы ТК, что обуславливает необходимость разработки новых и более эффективных фармакотерапевтических средств для лечения никотиновой зависимости (НЗ) и видов помощи для отказа от ТК.

**Целью статьи** является обзор научных исследований нейробиологических и нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе рецидивов табакокурения.

Подавляющее большинство исследований табакокурения сосредоточено, главным образом, на никотине, хотя более поздние исследования изучают роль и других компонентов табака и продуктов распада никотина [7–9]. Основной моделью никотиновой зависимости (НЗ) на животных, имитирующей добровольное употребление табака людьми, считается самоуправление животными в эксперименте поступления никотина [10, 11]. Внутривенное введение животным никотина обеспечивает быстрый рост концентрации никотина в крови и быстрое поступление никотина в мозг, что имитирует аналогичное поступление никотина в организм человека при ТК. Прогностическая значимость таких моделей при оценке эффективности препаратов для прекращения ТК представляется достаточно высокой. Например, все три одобренных препарата для лечения НЗ (варениклин, никотинзаместительная терапия и бупропион) снижали уровень самостоятельного введения никотина в эксперименте на животных [12].

Те же самые стимулы, которые вызывают рецидив ТК у людей (например, стресс), используются для изучения никотинпоискового поведения у грызунов. Однако, несмотря на сильное влияние лекарственных средств на снижение потребления никотина у крыс, эффективность фармакотерапии (варениклина, бу-

пропиона) для долгосрочного воздержания остается недостаточно высокой, и есть категория курящих, которые не могут отказаться от ТК даже при применении лекарственных средств (никотинзаместительной терапии, варениклина, бупропиона, цитизина) [13, 14].

Для понимания механизмов никотиновой зависимости было проведено несколько исследований никотин-опосредованных нейрофизиологических изменений *in vitro*.

Известно, что никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChRs) в дофаминовой системе прилежащего ядра (*nucleus accumbens* — NA) играют ключевую роль в формировании и поддержании НЗ, и активация nAChRs в других областях мозга (*corpus amygdaloideum* — CA, *hippocampus*, *cortex prefrontalis* — PFC) влияет на прием никотина [15, 16]. Ранние исследования в электрофизиологии были сосредоточены на никотин-опосредованной синаптической пластичности в гиппокампе и в вентральной области покрышки (*ventral tegmental area* — VTA). В последующие годы были выявлены процессы усиления никотином передачи сигнала для выброса дофамина в пределах NA. Многие из электрофизиологических и электрохимических исследований были проведены с использованием острого, единичного воздействия никотина, чтобы обеспечить ключевое понимание механизмов, лежащих в основе этих явлений. Все чаще в исследованиях *in vitro* последних лет стали использовать повторное воздействие никотина — модель, которая более точно отражает ТК у людей, особенно механизмы отмены никотина [12, 17, 18].

Доказано, что для развития НЗ у грызунов необходимо и достаточно хронического воздействия никотина на nAChRs нейронов, расположенных в VTA. В нескольких электрофизиологических исследованиях были изучены механизмы, посредством которых VTA nAChRs опосредуют активность нейронов и передачу сигналов в мезолимбической дофаминовой системе. Два типа разрядов: тонизирующие 3–7 Гц и вспышки 15–20 Гц были использованы для стимуляции выброса дофамина нейронами VTA. Установлено, что взрывное включение нейронов VTA (как при вспышках) играет решающую роль в поведении, связанном с употреблением никотина и его поиском [19]. Было показано, что присутствие никотина усиливает импульсный выброс дофамина нейронами VTA, этот эффект не наблюдался у мутантных мышей без экспрессии субъединицы  $\beta 2^*nAChR$ . Роль  $\alpha 7^*nAChR$  в вызванном никотином выбросе дофамина является более сложной. Не обнаружено различий в индуцированном никотином выбросе дофамина нейронами VTA между мышами, лишенными  $\alpha 7^*nAChR$  и контрольными животными. Появление как ингибирующих, так и усиленных ответов дофамина на никотин наблюдалось и у мышей,

лишенных  $\alpha 7$ nAChR. Поэтому было высказано предположение, что  $\beta 2^*$ nAChRs играют роль в регуляции возбуждения нейронов для выброса дофамина, тогда как  $\alpha 7^*$ nAChRs играют роль в более тонкой настройке реакций нейронов [11].

Помимо активации nAChR воздействие никотина вызывает десенсibilизацию nAChR. Установлено, что  $\alpha 7^*$  и  $\beta 2^*$ nAChRs десенсibilизируются с разной скоростью. В частности, острое воздействие никотина в концентрациях, которые, как считается, сохраняются в мозге через несколько часов после курения сигарет (20–80 нмоль, нМ), усиливало активный выброс дофамина в VTA, преимущественно десенсibilизируя  $\beta 2^*$ nAChRs, и не влияло (или ограниченно десенсibilизировало) пресинаптические  $\alpha 7^*$ nAChRs [12]. Показано, что  $\alpha 6^*$ nAChRs на нейронах VTA более устойчивы к десенсibilизации, что позволяет продлить деполяризацию дофаминовых клеток никотином [20, 21].

Важно отметить, что концентрации никотина, использованные во многих экспериментах, были выбраны с учетом диапазона никотина в плазме курильщиков (50–500 нМ), при этом концентрации никотина в плазме у курильщика намного выше, чем концентрации никотина в мозге [22]. Инкубация никотина в культивируемых клетках VTA приводит к активации  $\alpha 4\beta 2^*$ nAChRs. Аналогично хроническое подкожное воздействие никотина у крыс увеличивает связывание  $\alpha 4\beta 2^*$  и  $\alpha 7^*$ nAChR в VTA, и активация  $\alpha 4^*$ nAChRs в VTA повышает чувствительность ГАМК нейронов [23, 24].

В дополнение к изменению экспрессии nAChR никотин также может изменять профили глутаматных рецепторов в VTA. Применение никотина увеличивает соотношение AMPA/NMDA-рецепторов глутамата, которое, как показано с помощью метода количественной лиганд-связывающей автордиографии, происходит с помощью связывания с рецепторами  $\alpha 7^*$ , а не  $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR [25, 26]. NMDA-рецепторы обеспечивают медленную фазу внутриклеточного входа ионов кальция и связывают глутамат в намного более низких концентрациях, чем AMPA-рецепторы, в то время как AMPA-рецепторы глутамата служат для быстрой возбуждающей передачи в синапсах. Подавление  $\alpha 6\beta 2^*$ nAChR при хроническом воздействии никотина в дофаминергических ядрах было в три раза более чувствительным, чем активация  $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR. Доза для понижающей регуляции  $\alpha 6\beta 2^*$  (35 нМ) примерно в 3 раза ниже, чем значение эффективной дозы для активации  $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR (95 нМ) [26, 27].

NA получает прямые дофаминергические сигналы от VTA. Многие из механизмов VTA nAChR также регулируют передачу сигналов дофамина NA, которая, как известно, играет ключевую роль в поведении, связанном с вознаграждением. Например, стимуляция

D1-рецепторов может вызвать фосфорилирование субъединиц глутаматных рецепторов (AMPA и NMDA), тем самым регулируя их поверхностную экспрессию и состав субъединиц [28]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что никотин модулирует высвобождение дофамина в NA и в дорсальном стриатуме через десенсibilизацию nAChR. В исследовании на мышцах с помощью циклической вольтамперометрии быстрого сканирования было продемонстрировано, что подтипы nAChR, которые в основном регулируют передачу дофамина, зависят от  $\alpha 5$ -субъединиц в дорсальном стриатуме, в то время как в ядре NA требуются  $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$ -nAChR. Эти данные показывают различные популяции nAChR, которые управляют передачей дофамина в ядре NA по сравнению с дорсальным стриатумом. Кроме того, они указывают, что  $\alpha 5$ -субъединицы имеют решающее значение для регуляции передачи дофамина  $\alpha 4\beta 2^*$ nAChRs в области полосатого тела, связанной с привычными реакциями (дорсальный стриатум) [25, 29].

Приблизительно 50% nAChRs, экспрессирующихся на дофаминовых нейронах в полосатом теле (Striatum), относятся к подтипу  $\alpha 6\alpha 4\beta 3\beta 2$ . Данные свидетельствуют о том, что  $\alpha 6^*$ nAChR важен для выброса дофамина в стриатуме и поведения, связанного с никотином [30, 31]. В частности,  $\alpha$ -конотоксин-III (ингибитор nAChR) снижал мотивацию к самостоятельному введению никотина в эксперименте [12]. В дополнение к этим эффектам никотина он также увеличивал уровни внеклеточного глутамата в NA. Никотин-индуцированное высвобождение глутамата может происходить независимо от механизмов, связанных с дофамином. Показано, что высвобождение глутамата в NA сенсibilизируется при повторных воздействиях никотина при внутривенном введении [32]. Кроме того, никотин регулирует экспрессию глутаматных рецепторов (GluR): в прилежащем ядре крысы (NA) функция некоторых рецепторов AMPA и NMDA, присутствующих на дофаминергических и глутаматергических нервных окончаниях, может регулироваться в ответ на краткую активацию nAChR. Это происходит даже при очень низких концентрациях никотина и активации нескольких подтипов nAChR. Таким образом, этот динамический контроль холинергической никотиновой системой глутаматергических NMDA- и AMPA-рецепторов играет важную роль, понимание которой может открыть новые и интересные перспективы как в плане объяснения механизмов, лежащих в основе некоторых эффектов никотиновой зависимости, так и в разработке новых лекарств для прекращения курения [33]. Например, активация системы цистин/глутаматного обмена с помощью N-ацетилцистеина ослабляла эффекты, опосредованные mGluR [34]. И в одной из работ было продемонстрировано,

что N-ацетилцистеин уменьшал ежедневное число выкуриваемых сигарет у курящих [35]. Также было показано, что фармакологическое ингибирование GluN2A с помощью 3-хлор-4-фтор-N-4-2-(фенилкарбонил) гидразино-карбонил-бензил-бензолсульфонамида (TCN-201) или GluN2B ифенпродиллом (блокатор NMDA-рецепторов) снизил влечение к никотину. Эти результаты указывают на то, что повышенная активация GluN2A, GluN2B-рецепторов способствует рецидиву потребления никотина [36, 37].

Хроническое введение никотина в высоких дозах усиливает нейрогенез гиппокампа, рост новых нейронов, особенно в области зубчатой извилины гиппокампа (Fascia dentata Hippocampi). Поскольку нейрогенез гиппокампа играет важную роль в обучении и памяти, вызванное никотином его усиление может вносить дополнительный вклад в поддержание зависимости, способствуя усилению ассоциаций между никотином и триггерами закуривания [12].

Кроме того, активация nAChR *in vitro* с использованием ацетилхолина усиливает возбуждающую активность через пресинаптические и постсинаптические механизмы nAChR в гиппокампе, и может блокироваться дофаминовой D1-рецепторной блокадой, что указывает на то, что никотин-индуцированная пластичность гиппокампа требует дофаминергической передачи сигналов [38]. Предполагается, что основную роль в этом играют  $\alpha 7^*$ nAChRs, координирующие пре- и постсинаптические активности для индукции глутаматергической синаптической пластичности и воздействия. Направленные на эти рецепторы воздействия могут предотвращать рецидивы потребления никотина [38, 39].

Миндалевидное тело (*corpus amygdaloideum* — CA) изучено не так широко, как гиппокамп, но оно также играет важную роль в механизме никотиновой зависимости, поскольку посылает импульсы в гипоталамус, дорсомедиальный таламус, вентральную область покрышки, т.е. в структуры, связанные с развитием и поддержанием зависимости. Как исследования на животных, так и клинические испытания на людях пока-

зывают, что лекарства, которые изменяют активность никотинового ацетилхолинового рецептора (nAChR), могут влиять на поведение, связанное с настроением и тревогой [40]. Введение никотина активирует миндалину, и этот процесс зависит от активации  $\alpha 7^*$  и  $\beta 2^*$ nAChRs, и никотин-индуцированное потенцирование в миндалине длится до 72 ч после прекращения приема никотина [12].

Префронтальная кора головного мозга (*cortex prefrontalis* — PFC) также играет роль в рецидивах потребления никотина. Никотин увеличивает порог зависимой пластичности в медиальном отделе PFC, и хроническое введение никотина приводит к повышению уровня  $\beta 2^*$  и снижению уровня GluA1 и GluA2/3 в PFC [12, 41].

Таким образом, лекарственные препараты, селективно связывающиеся с  $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR, содержащими три  $\alpha 4$ - и две  $\beta 2$ -субъединицы, могут иметь большую эффективность, чем полные и частичные агонисты ацетилхолиновых никотиновых рецепторов [12, 42].

## Заключение

Необходимость разработки новых эффективных фармакотерапевтических средств для прекращения потребления табака является актуальной проблемой, учитывая высокую частоту рецидивов табакокурения и потребления никотина. В доклинических исследованиях была продемонстрирована эффективность регулирования внеклеточных нейротрансмиттеров или активности рецепторов нейротрансмиттеров с помощью фармакологических антагонистов или агонистов рецепторов (как полных, так и частичных). В частности, было показано, что препарат, который селективно связывается с ацетилхолиновыми рецепторами, содержащими три  $\alpha 4$ - и две  $\beta 2$ -субъединицы, снижает поиск никотина у крыс. Эти исследования демонстрируют новые фармакологические подходы для ослабления влечения к никотину в моделях на животных, и в перспективе могут быть использованы для снижения рисков рецидивов у курильщиков.

## Список литературы

1. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: краткий обзор, 2016 г. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/349997/Global\\_express\\_int\\_VOZ-2509.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/349997/Global_express_int_VOZ-2509.pdf).
2. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009 г. [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/GATS.doc](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/GATS.doc).
3. Доклад Секретариата Конвенции ВОЗ. Доклад о ходе работы в области мер регулирования и рыночных тенденций, касающихся электронных систем доставки никотина (ЭСДН) и электронных систем доставки продуктов, не являющих-

ся никотином (ЭСДПН) 2018. [Report of the Secretariat of the WHO Convention. Progress report on regulatory measures and market trends regarding electronic nicotine delivery systems (ENDS) and electronic non nicotine product delivery systems (ENDNS) 2018 (In Russ.).]

4. Куликов Н.В. Кальян: риски для здоровья. Медицинский альянс 2015; (2): 88–89 [Kulikov N.V. Hookah: health risks. Medicinskij al'yans 2015; (2): 88–89 (In Russ.)]
5. Суховская О.А., Куликов В.Д. Курение: современное состояние проблемы в РФ. Астма и аллергия 2016; (4): 3–7. [Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D. Smoking: the current state of the problem in the Russian Federation. Asthma and Allergy 2016; (4): 3–7 (In Russ.)]

6. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Оценка поведенческих факторов риска развития ишемической болезни сердца (обзор литературы). Медицинский альянс 2018; (1): 84–88. [Obrezan A.G., Kulikov N.V. Assessment of behavioral risk factors for coronary heart disease (literature review). Medicinskij al'yans 2018; (1): 84–88. (In Russ.)]
7. Ge L., D'Souza R.S., Oh T. et al. Tobacco Use in Fibromyalgia Is Associated With Cognitive Dysfunction: A Prospective Questionnaire Study. Mayo Clin. Proc. Innov Qual Outcomes. 2019 Feb 26; 3 (1): 78–85. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.002.
8. Ebrahimpour A., Shrestha S., Bonnen M.D. et al. Nicotine Modulates Growth Factors and MicroRNA to Promote Inflammatory and Fibrotic Processes. Pharmacol. Exp Ther. 2019 Feb; 368 (2): 169–178. doi: 10.1124/jpet.118.252650.
9. Hill A., Camacho O.M. A system dynamics modelling approach to assess the impact of launching a new nicotine product on population health outcomes. Regul Toxicol Pharmacol. 2017; (86): 265–278. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.03.012.
10. Goodwin A.K., Hiranita T., Paule M.G. The Reinforcing Effects of Nicotine in Humans and Nonhuman Primates: A Review of Intravenous Self-Administration Evidence and Future Directions for Research. Nicotine Tob Res. 2015; 17 (11): 1297–1310. doi: 10.1093/ntr/ntv002.
11. Rupperecht L.E., Smith T.T., Schassburger R.L. et al. Behavioral mechanisms underlying nicotine reinforcement. Curr. Top Behav. Neurosci. 2015; (24): 19–53. doi: 10.1007/978-3-319-13482-6\_2.
12. Schmidt H.D., Rupperecht L.E., Addy N.A. Neurobiological and Neurophysiological Mechanisms Underlying Nicotine Seeking and Smoking Relapse. Mol. Neuropsychiatry 2018; (4): 169–189. doi: 10.1159/00049479997.
13. Anthenelli R.M., Benowitz N.L., West R. et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2016; 387 (10037): 2507–2520. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
14. Суховская О.А., Смирнова М.А. Сочетанное применение никотинсодержащей жевательной резинки и когнитивно-поведенческой терапии при отказе от табакокурения. Профилактическая медицина 2015; 18 (5): 70–74. [Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A. The combined use of nicotine-containing chewing gum and cognitive-behavioral therapy for smoking cessation. Profilacticheskaya medicina 2015; 18 (5): 70–74. (In Russ.)]
15. Tanabe J., Regner M., Sakai J. Neuroimaging reward, craving, learning, and cognitive control in substance use disorders: review and implications for treatment. Br. J. Radiol. 2019 Sep; 92(1101): 20180942. doi: 10.1259/bjr.20180942.
16. Kutlu M.G., Gould T.J. Nicotinic modulation of hippocampal cell signaling and associated effects on learning and memory. Physiol. Behav. 2016; (155): 162–171. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.12.008.
17. Holly E.N., Boyson C.O., Montagud-Romero S. et al. Episodic Social Stress-Escalated Cocaine Self-Administration: Role of Phasic and Tonic Corticotropin Releasing Factor in the Anterior and Posterior Ventral Tegmental Area. J. Neurosci. 2016; 36 (14): 4093–4105. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2232-15.2016.
18. Tiwari R.K., Sharma V., Pandey R.K., Shukla S.S. Nicotine Addiction: Neurobiology and Mechanism. J. Pharmacopuncture 2020 Mar. 31; 23 (1): 1–7. doi: 10.3831/KPI.2020.23.001.
19. Solecki W., Wickham R.J., Behrens S. et al. Differential role of ventral tegmental area acetylcholine and N-methyl-D-aspartate receptors in cocaine-seeking. Neuropharmacology 2013; (75): 9–18. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.07.001.
20. Liu L., Zhao-Shea R., McIntosh J.M., Gardner P.D., Tapper A.R. Nicotine persistently activates ventral tegmental area dopaminergic neurons via nicotinic acetylcholine receptors containing  $\alpha 4$  and  $\alpha 6$  subunits. Mol. Pharmacol. 2012; 81 (4): 541–548. doi: 10.1124/mol.111.076661.
21. Heath D.Sc. Neurobiological and Neurophysiological Mechanisms Underlying Nicotine Seeking and Smoking Relapse. Mol. Neuropsychiatry 2019 Feb; 4 (4): 169–189. doi: 10.1159/000494799.
22. Smith T.T., Rupperecht L.E., Cwalina S.N. et al. Effects of Monoamine Oxidase Inhibition on the Reinforcing Properties of Low-Dose Nicotine. Neuropsychopharmacology 2016; 41 (9): 2335–2343. doi: 10.1038/npp.2016.36.
23. Ngolab J., Liu L., Zhao-Shea R. et al. Functional Upregulation of  $\alpha 4^*$  Nicotinic Acetylcholine Receptors in VTA GABAergic Neurons Increases Sensitivity to Nicotine Reward. J. Neurosci. 2015; 35 (22): 8570–8578. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4453-14.2015.
24. Henderson B.J., Wall T.R., Henley B.M. et al. Menthol Alone Upregulates Midbrain nAChRs, Alters nAChR Subtype Stoichiometry, Alters Dopamine Neuron Firing Frequency, and Prevents Nicotine Reward. J. Neurosci. 2016; 36 (10): 2957–2974. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4194-15.2016.
25. Perez X.A., McIntosh J.M., Quik M. Long-term nicotine treatment down-regulates  $\alpha 6\beta 2^*$  nicotinic receptor expression and function in nucleus accumbens. J. Neurochem. 2013; 127 (6): 762–771. doi: 10.1111/jnc.12442.
26. Marks M.J., Grady S.R., Salminen O.  $\alpha 6\beta 2^*$ -subtype nicotinic acetylcholine receptors are more sensitive than  $\alpha 4\beta 2^*$ -subtype receptors to regulation by chronic nicotine administration. J. Neurochem. 2014; 130 (2): 185–198. doi: 10.1111/jnc.12721.
27. D'Souza M.S. Neuroscience of nicotine for addiction medicine: novel targets for smoking cessation medications. Prog Brain Res. 2016; 223: 191–214. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.07.008.
28. Kumar A., Foster T.C. Alteration in NMDA Receptor Mediated Glutamatergic Neurotransmission in the Hippocampus During Sensence. Neurochem. Res. 2019 Jan; 44 (1): 38–48. doi: 10.1007/s11064-018-2634-4.
29. Exley R., McIntosh J.M., Marks M.J. et al. Striatal  $\alpha 5$  nicotinic receptor subunit regulates dopamine transmission in dorsal striatum. J. Neurosci. 2012; 32 (7): 2352–2356. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4985-11.2012.
30. Wickham R.J., Solecki W.B., Nunes E.J. et al. Distinct effects of ventral tegmental area NMDA and acetylcholine receptor blockade on conditioned reinforcement produced by food-associated cues. Neuroscience 2015; (301): 384–394. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.021.
31. You S., Li X., Xiong J. et al.  $\alpha$ -Conotoxin Tx1B: A Uniquely Selective Ligand for  $\alpha 6/\alpha 3\beta 2\beta 3$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Attenuates Nicotine-Induced Conditioned Place Preference in Mice. Mar Drugs 2019 Aug 22; 17 (9): 490. doi: 10.3390/md17090490.
32. Lenoir M., Kiyatkin E.A. Intravenous nicotine injection induces rapid, experience-dependent sensitization of glutamate release in the ventral tegmental area and nucleus accumbens. J. Neurochem. 2013; 127 (4): 541–551. doi: 10.1111/jnc.12450.
33. Marchi M., Grilli M., Pittaluga A.M. Nicotinic modulation of glutamate receptor function at nerve terminal level: a fine-tuning of synaptic signals. Front. Pharmacol. 2015; (6): 89. doi: 10.3389/fphar.2015.00089.
34. Moro F., Orrù A., Marzo C.M. et al. GluR2/3 mediates short-term control of nicotine-seeking by acute systemic N-acetylcysteine. Addict. Biol. 2018; 23 (1): 28–40. doi: 10.1111/adb.12443.
35. McClure E.A., Baker N.L., Gipson C.D. et al. An open-label pilot trial of N-acetylcysteine and varenicline in adult cigarette smokers. Am. J. Drug Alcohol Abuse 2015; 41 (1): 52–56. doi: 10.3109/00952990.2014.933839.
36. Gipson C.D., Reissner K.J., Kupchik Y.M. et al. Reinstatement of nicotine seeking is mediated by glutamatergic plasticity. Proc.

- Natl. Acad. Sci. USA 2013; 110 (22): 9124–9129. doi: 10.1073/pnas.1220591110.
37. *Althobaiti Y.S., Almalki A., Alsaab H. et al.* Pregabalin: Potential for Addiction and a Possible Glutamatergic Mechanism. *Sci Rep.* 2019 Oct 22; 9 (1): 15136. doi: 10.1038/s41598-019-51556-4.
38. *Yakel J.L., Nicotinic A., Nicotine A.Ch.* Receptors in the hippocampal circuit; functional expression and role in synaptic plasticity. *J. Physiol.* 2014; 592 (19): 4147–4153. doi: 10.1113/jphysiol.2014.273896.
39. *Wright V.L., Georgiou P., Bailey A. et al.* Inhibition of alpha7 nicotinic receptors in the ventral hippocampus selectively attenuates reinstatement of morphine-conditioned place preference and associated changes in AMPA receptor binding. *Addict Biol.* 2019 Jul; 24 (4): 590–603. doi: 10.1111/adb.12624.
40. *Mineur Y.S., Fote G.M.1, Blakeman S. et al.* Multiple Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes in the Mouse Amygdala Regulate Affective Behaviors and Response to Social Stress. *Neuropsychopharmacology* 2016 May; 41 (6): 1579–1587. doi: 10.1038/npp.2015.316.
41. *Pistillo F., Fasoli F., Moretti M. et al.* Chronic nicotine and withdrawal affect glutamatergic but not nicotinic receptor expression in the mesocorticolimbic pathway in a region-specific manner. *Pharmacol. Res.* 2016; (103): 167–176. doi: 10.1016/j.phrs.2015.11.016.
42. *Maurer J.J., Sandager-Nielsen K., Schmidt H.D.* Attenuation of nicotine taking and seeking in rats by the stoichiometry-selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor positive allosteric modulator NS9283. *Psychopharmacology (Berl.)* 2017; 234 (3): 475–484. doi: 10.1007/s00213-016-4475-4477.

Поступила в редакцию 23.01.2020 г.

### Сведения об авторах:

*Суховская Ольга Анатольевна* — доктор биологических наук, руководитель центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; руководитель отдела Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: ktc01@mail.ru; ORCID 0000-0003-2907-9376;

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

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

# Лучевая диагностика цервикальной инвазивной резорбции и планирование лечения по данным конусно-лучевой компьютерной томографии

М.А. Чибисова<sup>1</sup>, Н.М. Батюков<sup>1</sup>, Т.В. Филиппова<sup>1</sup>, Е.Б. Аверичева<sup>1</sup>,  
И.Н. Батюков<sup>2</sup>, Н.А. Соколович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт стоматологии последипломного образования «ИНСТОМ»

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

## Radiation diagnostics of cervical invasive resorption and treatment planning according to cone beam computed tomography

M. Chibisova<sup>1</sup>, N. Batyukov<sup>1</sup>, T. Filippova<sup>1</sup>, E. Avericheva<sup>1</sup>, I. Batyukov<sup>2</sup>,  
N. Sokolovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Institute of dentistry of postgraduate education «INSTOM»

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

© Коллектив авторов, 2020 г.

### Резюме

Резорбция тканей постоянного зуба всегда является патологическим процессом, причина возникновения которого неизвестна, а бессимптомное течение на ранних стадиях затрудняет диагностику. Изучены патогенез заболевания и клинично-рентгенологические признаки, а также известны основные предрасполагающие факторы возникновения резорбций. Актуальным остается поиск возможностей своевременного выявления заболевания врачами у стоматологических пациентов. **Цель исследования:** поиск возможности ранней и точной диагностики цервикальной инвазивной резорбции зубов и планирование лечения на основе полученных данных прицельной конусно-лучевой компьютерной томографии. **Материалы и методы исследования:** данные амбулаторных карт стоматологических пациентов с выявленными резорбциями зубов. Проанализированы случаи цервикальной инвазивной резорбции у 67 пациентов. При обращении пациенты предъявляли жалобы на состояние причинного зуба

с диагностированной резорбцией лишь в единичных случаях, а диагноз был поставлен по данным компьютерной томографии. Конусно-лучевая компьютерная томография также была единственным методом, позволяющим определить точку входа цервикальной инвазивной резорбции и с учетом этого планировать место создания доступа для проведения лечения. Диагностика резорбций основана преимущественно на рентгенологических методах, и главным образом на данных конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). **Результаты:** жалобы на зубы, имеющие отношение к резорбции, предъявляли только 11,9% из общего числа лиц, которым был поставлен диагноз «цервикальная инвазивная резорбция». Жалобы касались вопросов различного дискомфорта из-за наличия дефектов, дисколорита зубов, на боль в области причинного зуба указывали 2 человека. У 67,2% пациентов диагностированы различные клинические формы пародонтита. 26,9% проводится или проводилось ортодонтическое лечение. 7,5% обследуемых имели

в анамнезе травму зубов. Средний возраст: в группе мужчин составил 39,4 года, у женщин — 42,9 года. Точка входа цервикальной инвазивной резорбции чаще всего определялась в резцах и клыках верхней и нижней челюсти. Локализация точки входа определялась на вестибулярной поверхности зубов в 31,1% случаев, на оральной поверхности — в 35,6%, на апроксимальных поверхностях — в 26,7%. Бессимптомное течение ЦИР предполагает приоритетное использование современных методов рентгенологического обследования стоматологических пациентов, в частности, КЛКТ. Возможность определения локализации точки входа резорбции по данным КЛКТ позволяет планировать оперативное вмешательство для проведения лечения. **Заключение:** разработанный стандарт обследования пациентов с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии дает возможность ранней диагностики цервикальной инвазивной резорбции при составлении плана лечения первичного пациента и во всех случаях планирования первичного или повторно-энтодонтического лечения.

**Ключевые слова:** резорбция зубов, цервикальная инвазивная резорбция (ЦИР), конусно-лучевая компьютерная томография (трехмерная денальная компьютерная томография, КЛКТ, 3D КТ)

### Summary

Resorption of permanent tooth tissues is always a pathological process, the cause of which is not known, and an asymptomatic course in the early stages makes it difficult to diagnose. The pathogenesis of the disease and clinical and radiological prisms have been studied, as well as the main predisposing factors for the occurrence of resorption are known. **Objective:** timely detection of the disease by doctors in dental patients remains relevant. The purpose of this study is to find the possibility of early and accurate diagnosis of cervical invasive dental resorption and to plan treatment based on the obtained data of targeted cone-beam computed tomography. **Material and methods:** data from outpatient records of dental patients with detected dental resorption. We analyzed

cases of cervical invasive resorption in 67 patients. When applying, patients complained about the condition of the causal tooth with diagnosed resorption only in isolated cases, and the diagnosis was made according to computer tomography. Cone beam computed tomography was also the only method that allowed determining the entry point of cervical and invasive resorption, and with this in mind, planning the location of the dosupa for treatment. Diagnostics of resorption is based mainly on x-ray methods, and mainly on cone-beam computed tomography (CBCT) data. **Results:** complaints about teeth related to resorption were made by only 11.9% of patients out of the total number of people who were diagnosed with cervical invasive resorption. Complaints related to issues of various discomfort due to the presence of defects, discoloritis of the teeth, pain in the area of the causal tooth was indicated by 2 people. 67.2% of patients were diagnosed with various clinical forms of periodontitis. 26.9% are undergoing or were undergoing orthodontic treatment. 7.5% of the subjects had a history of dental trauma. The average age: in the group of men was 39.4 years, in women — 42.9 years. The entry point of cervical invasive resorption was most often determined in the incisors and canines of the upper and lower jaw. The localization of the entry point was most often determined on the vestibular surface of the teeth in 31.1%, on the oral surface in 35.6%, on the approximal surfaces in 26.7%. the Asymptomatic course of CIR suggests the priority of using modern methods of full-fledged informative high-tech x-ray examination of dental patients, in particular, CLCT. The ability to determine the localization of the resorption entry point according to CLCT data, allows you to plan surgery for treatment. **Conclusion:** the developed standard for examination of patients using cone-beam computed tomography makes it possible to diagnose early cervical invasive resorption when drawing up a treatment plan for a primary patient and in all cases planning primary or repeated endodontic treatment.

**Keywords:** tooth resorption, invasive cervical resorption (ICR), cone beam computed tomography (3D dental computed tomography, CBCT, 3D CT)

### Введение

Патологическая резорбция тканей зубов чаще всего возникает и развивается бессимптомно и может носить агрессивный характер. Этиология заболевания не выяснена, что делает особенно актуальным поиск возможности ее ранней и достоверной диагностики. Цервикальная инвазивная резорбция (ЦИР) — одна из форм резорбции постоянных зубов. Резорбтивный процесс начинается в цервикальной области зуба,

после чего инвазивно проникает в дентин корня и распространяется вокруг пространства пульпы. Фиброваскулярная ткань в лакунах резорбции распространяется вокруг полости зуба, при этом слой преддентина может долго сохраняться из-за устойчивости к резорбции. Этиология заболевания не установлена, но известны предрасполагающие факторы [1, 2].

Считается, что предпосылкой к возникновению инвазии может служить наличие дефекта слоя цемента в пришеечной области зубов с открытыми участка-

ми дентина. Потенциальными предрасполагающими факторами могут быть аномалии прикуса и ортодонтическое лечение, затрудненное прорезывание зубов, травма, хирургические вмешательства, отбеливание зубов и ряд общесоматических нарушений.

Классификация резорбций зубов по Gunray (1999) определяет следующие виды.

**I. Наружная резорбция.**

1. Травматическая наружная резорбция:

- а) поверхностная;
- б) проходящий апикальный шок;
- в) наружная воспалительная резорбция;
- г) заместительная резорбция.

2. Наружная резорбция из-за инфицирования и некроза пульпы.

3. Наружная резорбция от давления.

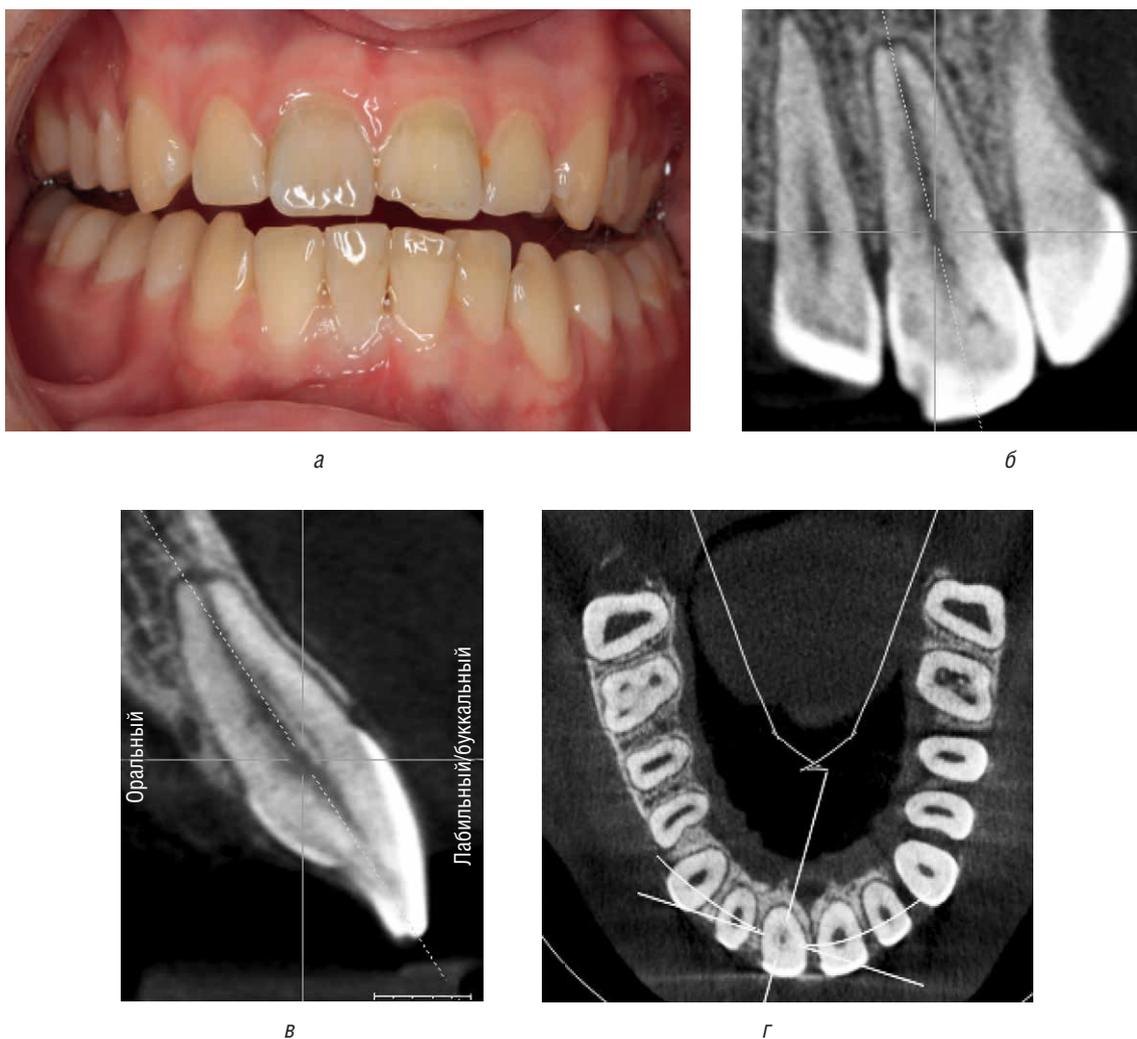
4. Ортодонтически индуцированная воспалительная резорбция корня зуба.

**II. Внутренняя резорбция.**

**III. Цервикальная инвазивная резорбция.**

Степень тяжести цервикальной инвазивной резорбции определяется в соответствии с клинической классификацией по G. Heithersay (1999).

Класс 1 — резорбтивное поражение дентина в цервикальной области небольшого размера на рентгенограмме.



**Рис. 1.** Цервикальная инвазивная резорбция зуба 11 (3 класс): фотография зубов при обследовании на момент обращения (а); фрагмент КЛКТ. Во фронтальной проекции рентгенологическое просветление корневого канала зуба 11 деформировано, имеется просветление в дентине с нечеткими контурами до уровня апикальной трети корня (б); фрагмент КЛКТ. В боковой проекции (сагиттальной плоскости) рентгенологическое просветление корневого канала зуба 11 прослеживается, и параллельно с каналом имеется зона просветления с нечеткими контурами в средней части корня зуба. Выделяется рентгенологически контрастная линия, идущая вдоль корневого канала, соответствующая расположению слоя преддентина в околопульпарном пространстве (в); фрагмент КЛКТ зуба 11. В аксиальной проекции (трансверсальной плоскости) рентгенологическое просветление корневого канала зуба 11 меньшего размера по сравнению с зубом 21, вокруг канала прослеживается зона просветления дентина с нечеткими контурами и рентгенологически контрастный слой преддентина в околопульпарном пространстве (г)

Класс 2 — инвазивное резорбтивное поражение глубоких слоев дентина корня зуба, и близкое расположение дефекта к пространству пульпы зуба.

Класс 3 — глубокое распространение инвазии в дентине (трехмерно), при котором резорбтивная ткань достигает уровня коронковой трети корня зуба.

Класс 4 — резорбция распространяется в апикальном направлении за пределы коронковой трети корня.

Клинические проявления зависят от степени поражения тканей зуба. Процесс на ранних стадиях заболевания чаще всего протекает бессимптомно. Болевые ощущения в области причинного зуба отсутствуют. Отмечается нормальная реакция зуба на температурные раздражители. При развитии заболевания может измениться цвет определенного участка коронковой части зуба, но это даже на поздних стадиях процесса происходит не всегда.

При обследовании пациента с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии выявление резорбции может оказаться случайной находкой. На компьютерной томограмме виден небольшой очаг рентгенологической прозрачности. Очаг рентгеновского просветления, соответствующий зоне разрушения дентина, чаще всего не имеет четких и ровных

контуров, что отличает его от вида кариозной полости [3]. Окрашивание тканей зуба в пришеечной области в розовый цвет происходит за счет разрастания васкуляризированной ткани в области резорбции, которая просвечивает через эмаль. Достигнув слоя преддентина, резорбция постепенно охватывает пульповую камеру, распространяясь апикально, с сохранением жизнеспособности пульпы в течение длительного времени. Рентгенографическое изображение резорбции при этом выглядит как неравномерное (неоднородное) просветление неправильной формы, распространяющееся из цервикальной области вглубь, в направлении корневого канала (рис. 1–5).

В ряде случаев отчетливо видна рентгеноконтрастная линия, ограничивающая пульпу зуба, за счет наличия тонкого слоя преддентина. Преддентин устойчив к резорбции, сохраняя витальность пульпы до момента инфицирования микроорганизмами полости рта на поздних стадиях процесса.

Способ лечения ЦИР и целесообразность его проведения с точки зрения прогноза зависят от степени тяжести резорбции. Основная цель лечения — деактивация резорбтивной ткани и изоляция дефекта в области точки входа пломбирочным материалом.



а



б

в

**Рис. 2.** Цервикальная инвазивная резорбция зуба 21 (3 класс): фотография зубов при обследовании на момент обращения. Зуб 21 интактный, не имеет дефектов твердых тканей и в цвете не изменен (а); фрагменты КЛКТ зуба 21 (б, в). Во фронтальной плоскости рентгенологическое просветление корневого канала зуба 21 деформировано, имеется просветление дентина с нечеткими контурами на уровне средней трети корня зуба. Основной объем участка просветления (резорбции дентина) смещен латерально относительно корневого канала (б); фрагмент КЛКТ зуба 21 (в). В сагиттальной плоскости зона рентгенологического просветления локализована преимущественно с небной поверхности корня зуба

### Цель исследования

Ранняя диагностика цервикальной инвазивной резорбции зубов у пациентов, обратившихся в стоматологическую клинику, при условии применения прицельной конусно-лучевой компьютерной томографии для рентгенологического обследования и планирования лечения на основе полученных данных.

### Материалы и методы исследования

Проведен анализ данных основного клинического и рентгенологического обследования 67 пациентов с диагнозом «цервикальная инвазивная резорбция зубов». Пациенты обследованы в клиниках отделения стоматологии и сети центров рентгенодиагностики в стоматологии Системы клиник «МЕДИ». Для рентгенологической диагностики использованы данные конусно-лучевой компьютерной томографии на аппаратах 3DXAccuitomo/FPD (Morita, Япония) и Orthophos XG3D/

Seph (Sirona, Германия) и разработанные совместно с СПБИНСТОМ стандарты рентгенологического обследования первичных стоматологических пациентов [1, 2, 3, 5].

ЦИР диагностирована у 67 пациентов — 27 мужчин (40,3%) и 40 женщин (59,7%). Количество зубов с резорбцией составило 89: у мужчин — 32, у женщин — 57 зубов, что в процентном соотношении соответствовало 36,0 и 64,0%.

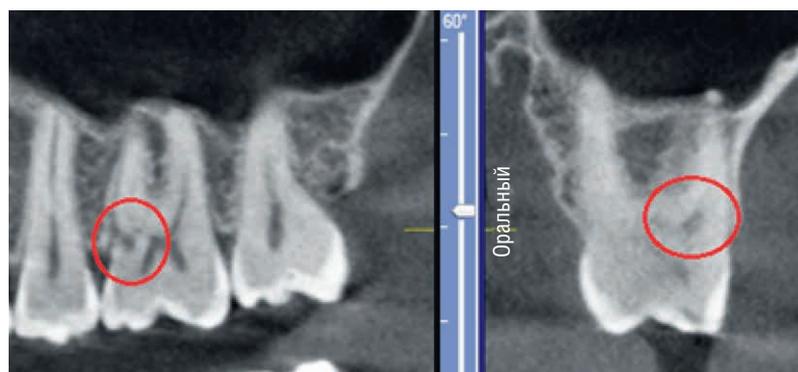
Определены степень тяжести резорбции (по классификации G. Heithersay, 1999), локализация точки входа. Клинически и рентгенологически проведена оценка состояния пародонта. Учитывались проведение ортодонтического лечения и травмы в анамнезе [4].

### Результаты исследования

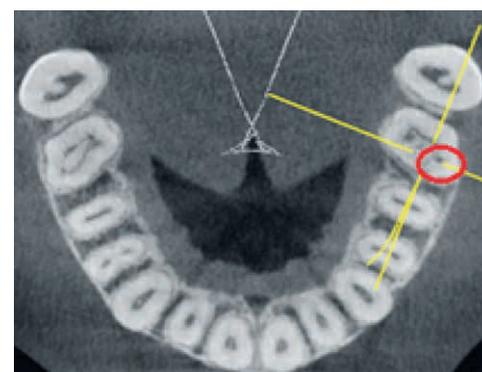
Жалобы, имеющие отношение к зубам с резорбцией, при обращении предъявляли 8 пациентов (11,9%



а



б



в

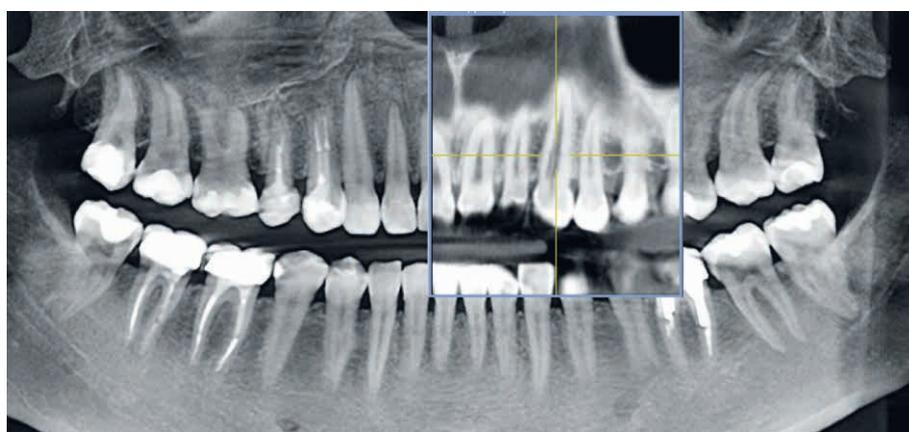
**Рис. 3.** Цервикальная инвазивная резорбция зуба 26 (1 класс): на КЛКТ в формате ОПТГ в зубе 26 выявлена ЦИР (а); фрагмент КЛКТ. Отмечается очаг рентгенологического просветления на медиальной поверхности в пришеечной области (б); фрагмент КЛКТ. В зубе 26 в аксиальной проекции (трансверзальной плоскости) рентгенологическое просветление точки входа резорбции расположено на вестибулярной поверхности в пришеечной области медиального щечного корня (в)

от общего числа в данной группе наблюдения). Жалобы касались изменения цвета зуба либо различного рода дискомфорта из-за наличия дефекта, при этом болевые ощущения как основную жалобу отчетливо отмечали лишь двое пациентов. Зубы с резорбцией в 83 случаях были витальны, в 6 — не витальны. Различные клинические формы пародонтита диагностированы у 45 пациентов (67,2%), гингивит — у 12 пациентов (17,9%). Заболевания пародонта отсутствовали у 10 пациентов (14,9%). У 18 пациентов (26,9%) в настоящее время или в прошлом проводилось ортодонтическое лечение, 5 пациентов отмечали в анамнезе факт травмы зубов (7,5%). Средний возраст в группе мужчин составил 39,4 года, у женщин — 42,9 года.

Точка входа цервикальной инвазивной резорбции могла быть расположена на вестибулярной или оральной поверхности зуба, а также на апроксималь-

ных поверхностях, и частота ее локализации для разных групп зубов была представлена следующим образом: в резцах и клыках верхней и нижней челюстей (45 зубов) локализация точки входа определялась на вестибулярной поверхности зубов в 14 случаях (31,1%), на оральной поверхности — в 16 (35,6%), на апроксимальных поверхностях — в 12 (26,7%) наблюдениях. Для премоляров распределение было следующим: вестибулярно — 9 (20,0%), и по 3 (6,7%) орально и апроксимально. В молярах все три позиции точки входа встречались с одинаковой частотой — по 10 случаев расположения с каждой из обследуемых поверхностей зуба 12 (22,2%).

Локализация точки входа имеет значение при выборе лечебной тактики, поскольку требуется отслоение слизисто-надкостничного лоскута для последующей изоляции входного отверстия.



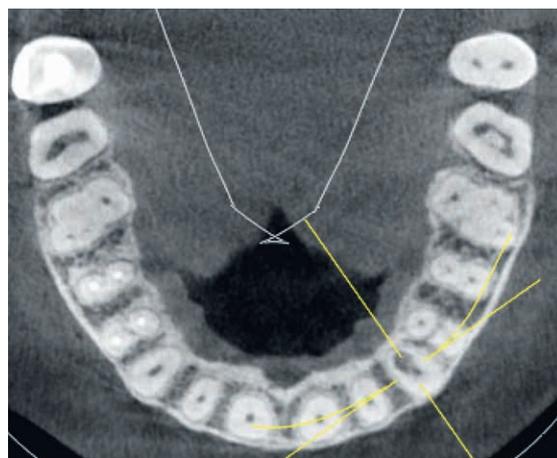
а



б



в



г

**Рис. 4.** Цервикальная инвазивная резорбция зуба 23 (1 класс): на КЛКТ в формате ОПТГ в зубе 23 выявлена ЦИР (а); во фронтальной плоскости рентгенологическое просветление корневого канала зуба 23 деформировано, имеется участок резорбции дентина (просветление) с нечеткими контурами на уровне средней трети корня зуба (б); фрагмент КЛКТ зуба 23. В боковой проекции зона рентгенологического просветления (резорбции дентина) локализована нёбно (в); фрагмент КЛКТ. В зубе 23 в аксиальной проекции (трансверсальной плоскости) очаг просветления расположен с нёбной поверхности относительно корневого канала и отделен от него участком рентгенологически контрастной зоны (предентин) (г)

## Обсуждение

Всем пациентам проведена конусно-лучевая компьютерная томография, что позволило диагностировать ЦИР. При обращении пациентов на прием к врачу жалобы, связанные с состоянием зуба с резорбцией, предъявляли только 8 человек (11,9%) из 67. Жалобы пациентов чаще всего были связаны с другими проблемами либо полностью отсутствовали, если визит являлся плановым осмотром у стоматолога. Данный факт еще раз подтверждает бессимптомный характер течения заболевания.

Возможность определения локализации точки входа резорбции по данным КЛКТ позволяет планировать оперативное вмешательство для проведения лечения. Важно целенаправленно отслоить и сформировать слизисто-надкостничный лоскут, нивелировать костный край, провести механическую и медикаментозную обработку полостей и поверхности корня зуба с пломбированием соответствующими видами материалов и фиксацией лоскута швами. Точная ви-

зуализация места начала резорбции по данным КЛКТ повышает эффективность лечения.

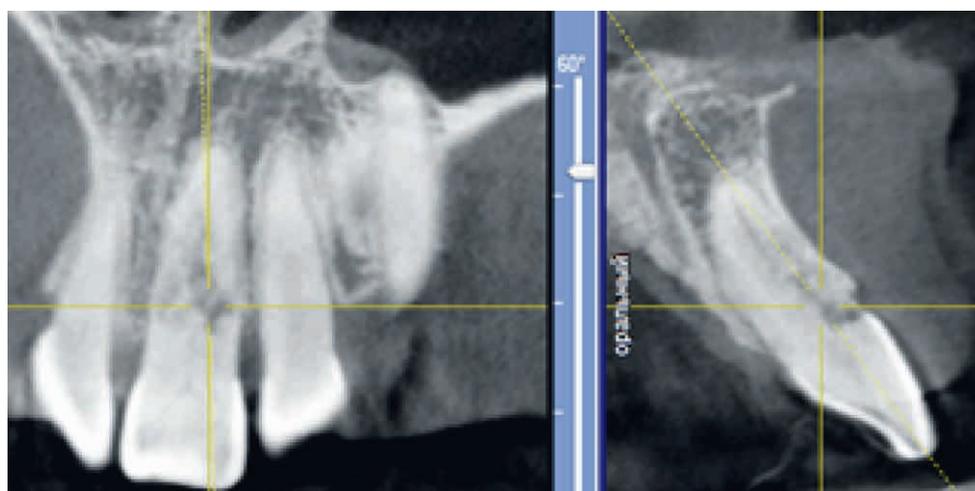
Бессимптомное течение ЦИР предполагает приоритет использования современных методов полноценного информативного высокотехнологического рентгенологического обследования стоматологических пациентов, в частности КЛКТ. Описанные ранее алгоритмы внутриротовой рентгенографии зубов в разных проекциях для выявления и дифференциальной диагностики различных клинических форм резорбции становятся неактуальными.

### Клинический пример № 1

Пациент Т., 18 лет. Жалобы при обращении не связаны с состоянием зуба 11. По данным КЛКТ поставлен диагноз: Цервикальная инвазивная резорбция зуба 11 (3 класс). Представлен на рис. 1.

### Клинический пример № 2

Пациентка Б., 25 лет. Жалобы при обращении не связаны с состоянием зуба 21. По данным КЛКТ поставлен



а



б



в



г

**Рис. 5.** Цервикальная инвазивная резорбция зуба 21: фрагмент КЛКТ, зуб 21, четко видно точку входа (зона просветления) в пришеечной области по вестибулярной поверхности (а); отслоен слизисто-надкостничный лоскут в области зуба 21 (б); пломбирование «Биодентин», «Витремер» (в); лоскут смещен коронально и фиксирован швами (г)

диагноз: цервикальная инвазивная резорбция зуба 21 (3 класс). Представлен на рис. 2.

### Клинический пример № 3

Пациент Б., 24 лет. Жалобы при обращении не связаны с состоянием зуба 26. По данным КЛКТ поставлен диагноз: цервикальная инвазивная резорбция зуба 26 (1 класс). Представлен на рис. 3.

### Клинический пример № 4

Пациентка С., 42 лет. Жалобы при обращении не связаны с состоянием зуба 23. По данным КЛКТ поставлен диагноз: цервикальная инвазивная резорбция зуба 23, (1 класс). Представлен на рис. 4.

### Клинический пример № 5

Пациентка Т., 41 года, обратилась с жалобами на кровоточивость десен. При обследовании поставлен диагноз: Хронический гингивит (K05.1, МКБ-10) Клиновидный дефект (K03.18, МКБ-10). Цервикальная инвазивная резорбция зуба 21.

Проведено лечение: под инфильтрационной анестезией Ульттракаин ДС форте 1,7 мл (Hoechst Marion Roussel) выполнен разрез в области 21 зуба. Отслоен слизи-

сто-надкостничный лоскут, сформирован расщепленный слизисто-надкостничный лоскут, проведены нивелирование костного края, деэпителизация и мобилизация лоскута коронально, механическая и медикаментозная обработка поверхности корня, пломбирование материалами «Биодентин» (Septodont), «Витремер» (3M ESPE), после чего лоскут смещен коронально, фиксирован швами «Пролен» (Ethicon) (рис. 5).

*Выражаем благодарность врачам-стоматологам Р.Н. Воронцовой и К.М. Ломтиковой за предоставленный материал для клинического примера.*

## Заключение

Стандарт обследования пациентов с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии, разработанный в «ИНСТОМ» и внедренный в практику работы отделения стоматологии Системы клиник «МЕДИ», дает возможность ранней диагностики цервикальной инвазивной резорбции при составлении плана лечения первичного пациента и во всех случаях планирования первичного или повторного эндодонтического лечения.

## Список литературы

1. *Heithersay G.S.* Invasive cervical resorption: an analysis of potential predisposing factors. *Quintessence Int.* 1999; 30: 83–95.
2. *Patel Sh., Kanagasingam Sh., Ford Th.P.* External Cervical Resorption: A Review. *JOE* 2009; 35 (5): 616–624.
3. *Patel S., Ricucci D., Durak C., Tay F.* Internal root resorption: a review. *J. Endod.* 2010; 36: 1107–1121.
4. *Mavridou A., Hauben E., Wevers M. et al.* Understanding External Cervical Resorption in Vital Teeth. *J. Endod.* 2016; 42 (12): 1737–1751.
5. *Чибисова М.А., Соколович Н.А., Батюков Н.М., Филиппова Т.В., Аверичева Е.Б., Батюков И.Н.* Ранняя диагностика цервикальной инвазивной резорбции зубов. *Институт стоматологии* 2019; 4 (85): 56–58. [*Chibisova M.A., Sokolovich N.A., Batiukov N.M., Filippova T.V., Avericheva E.B., Batiukov I.N.* Early diagnosis of cervical invasive tooth resorption. *Institute of Dentistry* 2019; 4 (85): 56–58 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 07.01.2020 г.

## Сведения об авторах:

*Чибисова Марина Анатольевна* — доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующая кафедрой рентгенологии в стоматологии ЧОУ ДПО «СПб ИНСТОМ»; 191025, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 82; e-mail: chibisova@medi.spb.ru; ORCID 0000-0003-0450-572X;

*Батюков Николай Михайлович* — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии общей практики ЧОУ ДПО «СПб ИНСТОМ»; 191025, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 82; e-mail: BatiukovNM@medi.spb.ru; ORCID 0000-0003-4122-1785;

*Филиппова Татьяна Владимировна* — ассистент кафедры стоматологии общей практики ЧОУ ДПО «СПб ИНСТОМ», главный специалист по терапевтической стоматологии; 191025, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 82; e-mail: FilippovaTV@medi.spb.ru; ORCID 0000-0002-1704-9092;

*Аверичева Елена Борисовна* — ассистент кафедры стоматологии общей практики ЧОУ ДПО «СПб ИНСТОМ»; 191025, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 82; e-mail: averichevaEB@medi.spb.ru; ORCID 0000-0003-4543-0226;

*Батюков Иван Николаевич* — аспирант кафедры стоматологии факультета стоматологии и медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: Alien199490@mail.ru; ORCID 0000-0002-1857-6572;

*Соколович Наталья Александровна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета стоматологии и медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: lun\_nat@mail.ru; ORCID 0000-0003-4545-2994.

# Влияние табакокурения на заболеваемость и исходы COVID-19

П.К. Яблонский<sup>1</sup>, О.А. Суховская<sup>1,2</sup>, М.А. Смирнова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

## Influence of tobacco smoking on COVID-19 incidence and outcome

P. Yablonskiy<sup>1</sup>, O. Sukhovskaya<sup>1,2</sup>, M. Smirnova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Research Institution of Pulmonology at Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2020 г.

### Резюме

Проведен анализ исследований влияния потребления сигарет на заболеваемость, тяжесть течения и смертность при коронавирусной инфекции COVID-19. При вспышке заболевания коронавирусом MERS-CoV табакокурение увеличивало риски заражения MERS-CoV и было ассоциировано с более высокой летальностью. Данные исследований больных COVID-19 показывают, что курящие имели более тяжелое течение и неблагоприятные исходы COVID-19 по сравнению с некурящими. В частности, у курильщиков по сравнению с некурящими в 1,4 раза чаще (ОР 1,4; 95% ДИ 0,98–2,00) отмечалось тяжелое течение COVID-19, им в 2,4 раза чаще (ОР 2,4; 95% ДИ 1,43–4,04) требовалась интенсивная терапия, искусственная вентиляция легких. Выявлены факторы, связанные с ухудшением течения COVID-19, в частности, история курения, температура тела выше 37,3 °С на момент поступления, дыхательная недостаточность и возраст старше 60 лет, при этом риски неблагоприятного исхода у курящих были самыми высокими по сравнению с другими факторами. Метаанализ, включающий 7 исследований, показал, что у курильщиков риск тяжелого течения COVID-19 выше по сравнению с некурящими (ОР 1,98; 95% ДИ 1,29–3,05). **Заключение.** Отказ от табакокурения может снизить риск развития тяжелого течения COVID-19 и его осложнений.

**Ключевые слова:** табакокурение, отказ от табака, COVID-19

### Summary

An analysis of studies of the effects of cigarette consumption on morbidity, severity and mortality in coronavirus infection COVID-19. In MERS-CoV coronavirus disease outbreak, tobacco smoking increased the MERS-CoV infection risk and was associated with higher mortality. Studies of patients with COVID-19 show that smokers had a more severe course and adverse outcomes of COVID-19 compared with non-smokers. In particular, smokers (compared with non-smokers) 1.4 times (OR 1.4; 95% CI 0.98–2.00) were more likely to have severe COVID-19, they were 2.4 times more likely (OR 2.4; 95% CI 1.43–4.04) required intensive care, mechanical ventilation. Factors associated with the deterioration of COVID-19 were identified, in particular, the history of smoking, body temperature of more than 37.3 °C at the time of admission, respiratory failure and age over 60, while the risks of an adverse outcome in smokers were highest compared to other factors. A meta-analysis including 7 studies showed that smokers have higher risk of severe COVID-19 compared to non-smokers (OR 1.98; 95% CI 1.29–3.05). **Conclusion.** Smoking cessation can reduce the risk of developing severe COVID-19 and its complications.

**Keywords:** smoking, tobacco cessation, COVID-19

Заболевание коронавирусом 2019-nCoV (SARS-CoV-2) впервые было зарегистрировано в декабре 2019 г. в Ухане провинции Хубэй в Китае и быстро переросло в развивающуюся пандемию [1]. Как отмечено во Временных клинических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», приблизительно в 80% случаев заболевание протекает в легкой форме, в 15% наблюдений определяется средняя или тяжелая степень, а 5% требуют интенсивной терапии. Для прекращения этой пандемии необходимо применять различные стратегии: средства индивидуальной защиты, организация специализированных больниц/отделений для лечения COVID-19, разработка новых методов лечения, вакцины, социальное дистанцирование и др. [2]. Для правильной организации медицинской помощи при отсутствии эффективных патогенетических методов лечения COVID-19 медицинским работникам особенно важно знать факторы риска тяжелого течения COVID-19, что позволит грамотно распределить ресурсы здравоохранения, определить целевые вмешательства в области общественного здравоохранения.

Среди факторов риска развития тяжелого течения COVID-19 — пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, гипертензия, хронические респираторные заболевания, злокачественные новообразования, ожирение [2]. В ряде работ подчеркивается влияние табакокурения на заболеваемость, патогенез и эффективность лечения COVID-19 [3].

Табакокурение (ТК) является основным фактором риска различных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, бронхолегочных и онкологических. Традиционно курение рассматривается как фактор риска неинфекционных заболеваний. В частности, ТК повышает риск развития рака легких (ОР 10,92; 95% ДИ 8,28–14,20), хронической обструктивной болезни легких (ОР 4,01; 95% ДИ 3,18–5,05), астмы (ОР 1,61; 95% ДИ 1,07–2,42) [3–6]. Однако потребители табака и электронных сигарет имеют повышенные риски (в 3–5 раз) развития и инфекционных болезней: туберкулеза, пневмококковой, легионеллезной и микоплазменной пневмонии, гриппа [2, 7].

В исследованиях, проведенных до 2020 г., было показано, что курильщики более склонны к заражению гриппом, и у них чаще встречается тяжелое течение заболевания, чем у некурящих [6]. При изучении респираторно-синцитиального вируса (RSV), подобного SARS-CoV-2, было установлено, что сигаретный дым вызывает некроз эпителиальных клеток дыхательных путей и предотвращает вызванный вирусом апоптоз. Апоптоз обычно ограничивает репликацию вируса и воспаление. Но когда он заменяется некрозом, репликация вируса и воспаление усиливаются,

что приводит к повышенной восприимчивости к инфекции [3]. При воздействии на эпителиальные клетки дыхательных путей экстрактом сигаретного дыма в течение 2 дней с последующим инфицированием RSV в течение 1 дня было выявлено усиление некроза и репликации вируса. Эффект был подавлен (*in vitro*) предварительной обработкой клеток N-ацетилцистеином и альдегиддегидрогеназой, что позволило авторам предположить, что он обусловлен, в первую очередь, альдегидами табачного дыма [8].

Никотин, основной компонент табачных изделий, нарушает способность к регенерации эпителиальных клеток за счет снижения секреции IL-22, который участвует в подавлении воспаления и восстановлении поврежденных клеток [9]. Еще в 2000 г. в эксперименте было доказано, что никотин подавлял выработку IL-1 $\beta$ , IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , причем независимо от содержания смолы в сигаретах (т.е. и в концентрациях, сопоставимых с содержанием смолы в сигаретах с низким содержанием смол) [9]. Эти исследования показывают, что сигаретный дым содержит мощные ингибиторы выработки цитокинов, по крайней мере один из которых присутствует даже в сигаретах с низким содержанием смол.

При вспышке заболевания коронавирусом MERS-CoV на Ближнем Востоке ТК увеличивало риски заражения MERS-CoV и было ассоциировано с более высокой летальностью [10].

Анализируя публикации о влиянии табачного дыма на заболеваемость COVID-19, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сделала заявление о том, что «курение негативно влияет на функцию легких, затрудняя организму борьбу с коронавирусами и другими возбудителями заболеваний». Также в заявлении говорится, что в настоящее время недостаточно информации для выводов о связи потребления табака и заболеваемости [11].

В некоторых статьях появились данные о меньшем числе курящих по сравнению с некурящими среди госпитализированных больных COVID-19. Например, исследование сотрудников Оксфордского королевского колледжа врачей общей практики показало, что у активных курильщиков положительный результат теста на вирус отмечался в 11,4% случаев, у некурящих — в 17,9%, но эту выборку нельзя распространять на все популяции [12]. Многие исследователи признаются, что в период резкой вспышки COVID-19 часто не документировалась история ТК и использования ЭСДН [13]. В статье исследователей из Испании говорится о том, что по состоянию на 5 апреля 2020 г. данные о клинических характеристиках пациентов с диагнозом COVID-19 в Испании отсутствуют (в частности, нет данных о ТК) [13]. Еще одно объяснение предлагают итальянские врачи. Они полагают,

что заболевание COVID-19 чаще поражает (с наличием выраженных клинических симптомов) пожилое население (>65 лет) с сопутствующими заболеваниями, у которых интенсивность ТК в 4–5 раз ниже, чем среди населения в целом. Таким образом, показатели ТК среди госпитализированных больных COVID-19 могут быть ниже, чем популяционные показатели ТК [14, 15]. И наконец, исследования отличаются по критериям выборки, в которую могут включаться, например, только SARS-CoV-2-положительные пациенты, и снижение числа случаев ТК среди больных COVID-19 может быть обусловлено не сокращением заболеваемости, а снижением выделения SARS-CoV-2 в носоглотке. Окончательный анализ может быть проведен впоследствии с учетом не только выявления возбудителя, но и клинической картины заболевания. Кроме того, пандемия внесла коррективы в публикационный процесс во всем мире, и многие статьи, посвященные COVID-19, не проходят обычной процедуры рецензирования. Именно поэтому окончательный анализ и доказательные выводы могут быть получены позднее. ВОЗ призывает проявлять осторожность в отношении распространения недоказанных утверждений о том, что употребление табака или никотина может снизить риск инфицирования COVID-19 [11].

В то же время есть исследование, которое показывает более быстрое заражение вирусом SARS-CoV-2 курящих табак и ЭСДН: среднее время между появлением симптомов и госпитализацией составляло приблизительно 4 дня для курящих ЭСДН, 3 дня для курильщиков и 5 дней для тех, кто никогда не курил [16].

Кроме того, в большинстве работ показано увеличение неблагоприятных исходов COVID-19 у курящих. Более половины курильщиков сигарет и 40% потребителей ЭСДН имели тяжелые симптомы COVID-19 по сравнению с 22% тех, кто никогда не курил [16].

В систематическом обзоре 2020 года были рассмотрены пять исследований, в которых анализировался статус ТК пациентов во время эпидемии SARS-CoV-2 в Китае. Размер популяции пациентов во всех этих исследованиях варьировал от 41 до 1099, и исследования включали только пациентов, которые были COVID-19 положительными [17, 18]. Авторы пришли к выводу, что у курильщиков (по сравнению с некурящими) в 1,4 раза (ОР 1,4; 95% ДИ 0,98–2,00) чаще отмечалось тяжелое течение COVID-19, им в 2,4 раза чаще (ОР 2,4; 95% ДИ 1,43–4,04) требовалась интенсивная терапия, искусственная вентиляция легких.

Метаанализ, включающий 7 исследований показал, что у курильщиков риск тяжелого течения COVID-19 выше в 2 раза по сравнению с некурящими (ОР 1,98; 95% ДИ 1,29–3,05). Более того, ранее проведенные исследования (метаанализ 2019 года, включающий 27 исследований и 460 592 участников)

продемонстрировали более высокие риски развития внебольничной пневмонии у курящих по сравнению с никогда не курившими (ОР 2,17; 95% ДИ 1,70–2,76) и бывшими курильщиками (ОР 1,49; 95% ДИ 1,26–1,75) [19].

Другое исследование, проведенное в Китае, выявило несколько факторов, связанных с ухудшением течения COVID-19: возраст, историю курения, максимальную температуру тела при поступлении, дыхательную недостаточность, альбумин и С-реактивный белок [20], при этом риски неблагоприятного исхода для ТК были самыми высокими по сравнению с другими факторами, связанными с ухудшением заболевания (ТК — ОР 14,29; 95% ДИ 1,58–25,01; максимальная температура тела при поступлении — ОР 9,0; 95% ДИ 1,04–78,17; наличие дыхательной недостаточности — ОР 8,77, 95% ДИ 1,94–40,0).

Одним из объяснений тяжелого течения заболевания у курящих является увеличение рецепторов вазопротективного ангиотензина 2 (ACE-2), посредством которого вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки [7]. Получены данные о том, ТК увеличивает экспрессию рецептора в тканях, что может способствовать повышенному риску заражения курящих вирусом SARS-CoV-2 [7, 21]. Есть исследование, продемонстрировавшее высокоаффинное связывание ACE2 с рецептор-связывающим доменом SARS-CoV-2 [22]. Несколько исследований показали повышенную экспрессию ACE2 у больных ХОБЛ и курящих. В частности, было обнаружено увеличение уровня экспрессии ACE2 на 48% в дыхательных путях у больных с ХОБЛ по сравнению с больными без ХОБЛ. Имелась обратная связь между экспрессией гена ACE2 и FEV<sub>1</sub>% ( $r=-0,24$ ;  $p=0,035$ ). У курящих также были значительно увеличены уровни экспрессии ACE2 по сравнению с никогда не курящими, что свидетельствует о повышенном риске тяжелого течения (и, возможно, заражения) COVID-19 [22, 23]. Аналогичные данные получены и на животных моделях. Повышенные уровни ACE2 были обнаружены в дыхательных путях и в тканях легких мыши при воздействии табачного дыма. Однако длительные периоды без курения значительно снижали экспрессию ACE2, что свидетельствует о необходимости отказа от табака, в том числе и вдыхания окружающего табачного дыма (пассивное курение) [23].

Смертность от COVID-19 в Китае была выше у мужчин (4,7%), чем женщин (2,8%), что может отражать большую разницу между курящими мужчинами и женщинами в Китае (курят 52,1% мужчин и 2,7% женщин) [4, 24]. В западных странах, как правило, ТК также встречается чаще среди мужчин, хотя половые различия не так велики, как в Китае. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) сообщил, что смертность от вируса SARS-CoV-2 и случаи

тяжелого течения COVID-19 были в 2,7 раза выше у мужчин [5].

Кроме того, тяжелое течение заболевания и неблагоприятные исходы чаще встречались у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, диабетом, онкологическими заболеваниями, риски развития которых увеличивались с числом выкуриваемых в день сигарет и с длительностью ТК [21, 22, 25–27].

ВОЗ рекомендует всем курящим отказаться от ТК с помощью методов с доказанной эффективностью: бесплатные «горячие линии» помощи в отказе от табака, СМС-поддержки при прекращении ТК, лекарственной терапии для лечения никотиновой зависимости [11]. Метаанализ 25 исследований, проведенный в 2012 г., продемонстрировал, что прекращение ТК за 4–8 нед до оперативного вмешательства снижало риски респираторных осложнений на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ

0,61–0,96), за 8 нед и более — на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,37–0,76) по сравнению с больными, продолжающими курить [28]. В другом хирургическом исследовании, включившем более 600 тысяч пациентов, курильщики имели более высокую вероятность 30-дневной смертности (ОР 1,38; 95% ДИ 1,11–1,72) и более высокую частоту послеоперационных осложнений, в том числе пневмонии (ОР 2,09; 95% ДИ 1,80–2,43) [29].

Таким образом, данные исследований свидетельствуют о том, что курящие имеют более тяжелое течение и неблагоприятные исходы COVID-19 по сравнению с некурящими больными, которые обусловлены, в том числе, снижением функции легких, наличием хронических заболеваний, ассоциированных с табакокурением (в частности, ХОБЛ, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний). В связи с этим отказ от потребления табака может снижать риски тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19.

## Список литературы

- Liu Y.C., Kuo R.L., Shih S.R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* 2020 May 5; S2319-4170(20)30044-5. doi: 10.1016/j.bj.2020.04.007.
- Komiyama M., Hasegawa K. Smoking Cessation as a Public Health Measure to Limit the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Eur. Cardiol.* 2020 Feb; 15: e16. doi: 10.15420/ecr.2020.11.
- Eisenberg S.L., Eisenberg M.J. Smoking Cessation During the COVID-19 Epidemic. *Nicotine Tob Res.* 2020 May 4; ntaa075. doi: 10.1093/ntr/ntaa075.
- WHO: Geneva, 2020. WHO report on the global tobacco epidemic 2019. [https://www.who.int/tobacco/global\\_report/en/](https://www.who.int/tobacco/global_report/en/) (accessed 14 April 2020).
- European Centry for Disease Prevention and Control. ECDC: Stockholm, 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK — seventh update. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf> (accessed 14 April 2020).
- Arcavi L., Benowitz N.L. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 2206–2216. doi: 10.1001/archinte.164.20.2206.
- Van Zyl-Smit R.N., Guy R., Frank T. Tobacco Smoking and COVID-19 Infection. *Lancet Respir Med.* 2020 May 22; S2213-2600(20)30239-3. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30239-3.
- Groskreutz D.J., Monick M.M., Babor E.C. et al. Cigarette smoke alters respiratory syncytial virus-induced apoptosis and replication. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009; 41 (2): 189–198. doi: 10.1165/rcmb.2008-0131OC.
- Nguyen H.M., Torres J.A., Agrawal S., Agrawal A. Nicotine impairs the response on lung epithelial cells to IL-22. *Mediator Inflamm.* 2020. p. 6705428. doi: 10.1155/2020/6705428.
- Park J.E., Jung S., Kim A., Park J.E. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health.* 2018. pp. 18–574. doi.org/10.1186/s12889-018-5484-8.
- WHO statement: Tobacco use and COVID-19. 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/detail/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19> (access 12.05.2020).
- Lusignan S., Dorward J., Correa A. et al. Risk Factors for SARS-CoV-2 Among Patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre Primary Care Network: A Cross-Sectional Study. *Lancet Infect Dis.* 2020 May 15; S1473-3099(20)30371-6. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30371-6.
- Vázquez J.C., Redolar-Ripoll D. Epidemiological Data From the COVID-19 Outbreak in Spain for the Promotion of Tobacco Smoking Cessation Policies. *Tob Use Insights* 2020; 13: 1179173X20924028. doi: 10.1177/1179173X20924028.
- Polosa R., Caci G. COVID-19: counter-intuitive data on smoking prevalence and therapeutic implications for nicotine. *Intern. Emerg. Med.* 2020 May 19: 1–4. doi: 10.1007/s11739-020-02361-9.
- Leung J.M., Yang C.X., Sin D.D. Current smoking is not associated with COVID-19. *Eur. Reir. J.* 2020 Jun; 55 (6): 2001340. doi: 10.1183/13993003.01340-2020.
- Kalan M.E., Ghobadi H., Ben Taleb Z. et al. Characteristics of Hospitalized Adult Smokers and Never-Smokers With COVID-19. *Tob. Induc. Dis.* 2020 May 28; 18: 46. doi: 10.18332/tid/122759.
- Vardavas C.I., Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob. Induc. Dis.* 2020; 18 (3): 20. doi.org/10.18332/tid/119324.
- Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- Fei R. Active smoking is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): An update of a meta-analysis. *Tob. Induc. Dis.* 2020; 18: 37. doi: 10.18332/tid/121915.
- Liu W., Tao Z.W., Lei W. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J.* 2020; 133 (9): 1032-1038 doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
- Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- Leung J., Yang C., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038455v1>.
- Wang J., Luo Q., Chen R. et al. Susceptibility analysis of COVID-19 in smokers based on ACE2. <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0078/v1>. Published 2020.

24. WHO: Geneva, 2020. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (accessed 14 April 2020).
25. Dong X., Cao Y.Y., Lu X.X. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy* 2020 Mar. 20; 10.1111/all.14289. doi: 10.1111/all.14289.
26. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Оценка поведенческих факторов риска развития ишемической болезни сердца (обзор литературы). *Медицинский альянс* 2018; (1): 84–88. [Obrezan A.G., Kulikov N.V. Assessment of behavioral risk factors for coronary heart disease (review). *Medicinskij al'yans* 2018; (1): 84–88. 2018; (4): 92–98. (In Russ.)].
27. Xia Y., Jin R., Zhao J. et al. Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol.* 2020; 2045; 21 (20): e180. 30149–2. doi: 10.1016/S1470.
28. Wong J., Lam D.P., Abrishami A., Chan M.T., Chung F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Anaesth.* 2012; 59 (3): 268–279. doi: 10.1007/s12630-011-9652-x.
29. Turan A., Mascha E.J., Roberman D. et al. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology* 2011; 114 (4): 837–846. doi: 10.1097/ALN.0b013e318210f560.

Поступила в редакцию 18.05.2020 г.

### Сведения об авторах:

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643;

*Суховская Ольга Анатольевна* — доктор биологических наук, руководитель центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; руководитель отдела Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: ktc01@mail.ru; ORCID 0000-0003-2907-9376;

*Смирнова Мария Александровна* — врач-терапевт центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ktcniif@mail.ru; ORCID 0000-0003-2707-7975.

Подробнее с журналом можно ознакомиться на сайте журнала

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

Правила для авторов размещены на страничке «Для авторов»

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

## От редакции

В 2020 г. выходит в свет книга М.В. Михайловского и Jean Duboussett «Сколиоз: история болезни». Авторы, чьи имена хорошо известны современным специалистам в области хирургии позвоночника, описали историю становления методов лечения деформаций позвоночника от примитивного вытяжения на дыбе и механического «раздавливания» горба до современных высокотехнологичных хирургических вмешательств. Одному из членов редколлегии нашего журнала выпала честь выступить в качестве рецензента этой монографии, и он обратил внимание на раздел, имеющий прямое отношение к профильной для нас проблеме.

Редакция благодарит авторов за согласие на публикацию этого раздела книги на страницах нашего журнала. Думаем, что знакомство с текстом окажется не просто увлекательным чтением: трудно не заметить, насколько вопросы, поднятые хирургами-ортопедами чуть более столетия назад и решенные в соответствии со своим временем, сохраняют актуальность для тех, кто занимается хирургией туберкулезного спондилита сегодня.

## **Russel A. Hibbs и Frederick H. Albee, или История о том, как хирургическое лечение болезни Pott'a создало основу современной хирургии позвоночника (из книги «Сколиоз: история болезни»)**

**М.В. Михайловский, J. Dubousset**

### **Russel A. Hibbs and Frederick H. Albee, or How the surgical treatment of the Pott's diseases created the base of the modern spinal surgery (from the book «Scoliosis: the history of disease»)**

**M. Mikhaylovskiy, J. Dubousset**

© М.В. Михайловский, J. Dubousset, 2020 г.

Конец XIX и начало XX в. — это период, когда возможности консервативного лечения деформаций позвоночника (в первую очередь корсетотерапии) уже были вполне осознаны и оценены, а нечто более радикальное еще не создано. К этому времени проблема деформаций позвоночника в целом находилась под воздействием трех мощных факторов:

- во-первых, болезни, вызывающие большинство таких деформаций, практически были неизлечимы: препараты для лечения туберкулеза и вакцина против полиомиелита появились спустя десятки лет;
- во-вторых, методы консервативного лечения были настолько неэффективны, что сколиоз

считался практически incurable и многими расценивался как «рак ортопедии»;

- в-третьих, развитие асептики, анестезиологии и рентгенологии создавало основу для развития спинальной хирургии.

Туберкулез позвоночника (болезнь Pott'a) являл собой первый и наиболее мощный стимул для развития метода хирургической стабилизации. Разрушение тела позвонка резко снижает его прочность, вызывает фрагментацию и коллапс передней колонны с развитием кифоза, прогрессирование которого неизбежно приводит к сдавлению спинного мозга и параличу («параплегия Pott'a»). Сохранение мобильности усиливает деструкцию тела позвонка, а анкилоз позво-

ночных сегментов (как исход течения болезни или вмешательства) может иметь результатом быстрое исчезновение туберкулезного процесса. Естественный вывод — необходима полная иммобилизация пораженного отдела позвоночника, что делает развитие деформации невозможным.

Именно на этом принципе американские хирурги R.A. Hibbs и F.H. Albee, работавшие независимо друг от друга в Нью-Йорке, в 1911 г. успешно выполнили первые операции позвоночного артрореза — вмешательства, имеющего целью устранить подвижность в сочленениях за счет костного сращения и формирования единого костного блока, который должен опосредованно обездвиживать передние отделы позвоночника.

Доктор Russell Aubrey Hibbs (1869–1932) (рис. 1) родился в Бердсвилле, штат Кентукки, был младшим из 10 детей в семье. Учился в колледже университета Вандербильта, медицинское образование получил в университете Луисвилля. В течение года практиковал в сельских районах Техаса, а в 1893 г. занял место интерна в гинекологической службе Нью-Йоркского поликлинического госпиталя. Еще через год принят на должность хирурга-резидента в Нью-Йоркском ортопедическом госпитале, хотя на тот момент не имел ортопедической подготовки. Здесь же в возрасте 31 года был назначен шеф-хирургом, сменив на этом посту доктора Schaffer, и занимал эту должность до конца жизни. Когда в 1904 г. Hibbs пожелал вступить в Общество американских ортопедов, группа влиятельных членов ОАО выразила точку зрения, что Hibbs получил место нечестным образом и недостойно по отношению к коллеге (см. ниже). В членстве было отказано, но Hibbs все же добился желаемого после многократных попыток в 1921 г. — через 17 лет.

Во время Первой мировой войны был майором медицинской службы, способствовал созданию фонда Annie Kane, где проходили подготовку молодые хирурги. Опубликовал более 200 работ, из них 25 — по лечению деформаций позвоночника.

Когда в 1900 г. Hibbs возглавил хирургическую службу в Нью-Йоркском ортопедическом госпитале, туберкулез был главной причиной смерти, а большую часть клинической практики составляли пациенты с туберкулезным спондилитом. В те годы весьма популярной была теория лечения легочной и костно-мышечной форм туберкулеза свежим воздухом, и при участии Hibbs'a госпиталь создал загородное отделение в White Plains для детей с костно-суставными поражениями. Сильнейшее разочарование в результатах такого лечения побудило Hibbs'a обратиться к хирургии. Более ранние попытки подобного рода (коррекция и фиксация позвоночника проволоочными петлями по Hadra) не останавливали прогрессирующую деформацию позвоночника. Hibbs предположил,



Рис. 1. Russell Aubrey Hibbs (из Miller, Vitale, 2015)

что лечение костного туберкулеза любой локализации может быть эффективным при условии полного обездвиживания пораженного сочленения.

Он писал: «Одна из причин, почему деструктивные процессы в телах позвонков идут так упорно, это подвижность между ними, и если какие-то методы лечения могут снизить объем этих движений, то полностью предотвратить их невозможно. В свете наших сегодняшних представлений и опыта основная цель лечения с точки зрения профилактики развития деформации — это развитие метода, который позволит достичь полного обездвиживания позвоночника в течение всего заболевания и сделает развитие деформации невозможным».

Следует отметить, что формирование блока позвонков хирургическим путем предложил упомянутый выше доктор Schaffer в 1903 г., но сам он эту операцию не проводил. Вместе с G. Huntington, профессором анатомии Нью-Йоркского колледжа врачей и хирургов, Hibbs неоднократно наблюдал анкилозы позвоночника при вскрытии умерших, которые при жизни длительно лечились иммобилизацией по поводу туберкулезного спондилита. Это были именно те результаты, которых хотелось достичь более быстрым хирургическим путем. Hibbs задался целью создать методику обездвиживания межпозвоночных сочленений, тщательно отработывая операцию на животных и человеческих трупах. Результатом многомесячных исследований явилась оригинальная техника спондилодеза. Вот как описывает автор эту процедуру:

**«Предоперационная подготовка.** Все тракционные воздействия и массаж прекращаются за три дня

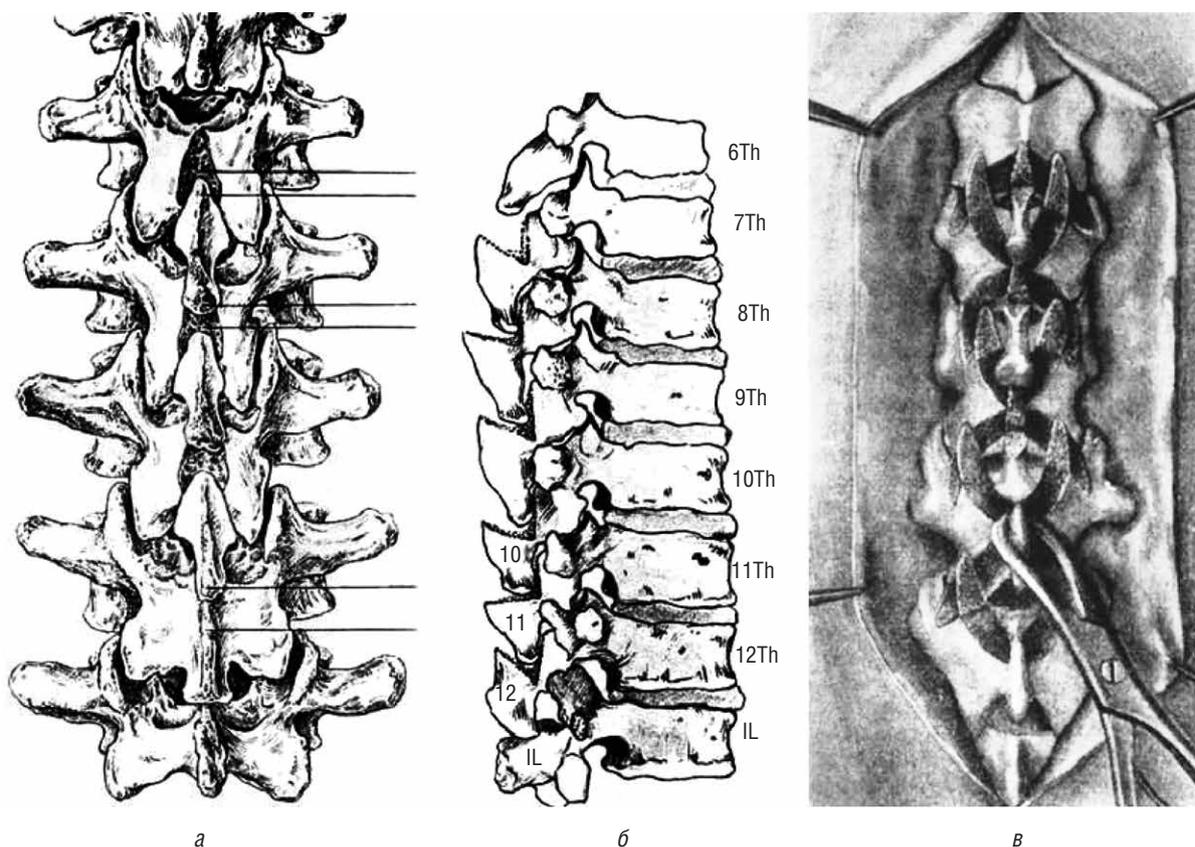
до вмешательства. В первый из этих трех дней кожа на спине пациента выбривается (при необходимости), тщательно моется водой с мылом, высушивается и закрывается стерильными повязками. На следующий день вся процедура повторяется. Утром третьего дня или в день операции, если она планируется после полудня, операционное поле обрабатывается 3,5% настойкой йода и закрывается стерильным бельем. Если операция назначена на утро, обработка кожи проводится накануне вечером».

**«Техника операции.** Разрез кожи и подкожных тканей производят на протяжении отдела позвоночника, подлежащего блокированию. Вершины остистых отростков обнажают поднадкостнично, мягкие ткани смещают в стороны. Этот процесс продолжается до полного обнажения остистых отростков, полудужек и оснований поперечных отростков. Гемостаз осуществляют путем марлевой тампонады.

Желтые связки отделяют от полудужек, с суставных отростков удаляют хрящевую ткань для достижения костного контакта. Костным долотом формируют фрагменты полудужек — на половину их толщины и ширины. Эти фрагменты поворачивают для создания междуvertebralного контакта (рис. 2).

Должна получиться непрерывная костная поверхность. Каждый остистый отросток надламывают кусачками и поворачивают каудально до создания костного контакта с соседним позвонком. Самый нижний остистый отросток, наоборот, поворачивают краниально. Если в поясничном отделе остистые отростки достаточно массивны, можно расщепить каждый в сагиттальной плоскости и одну половину повернуть вверх, а другую — вниз. Смещенные латерально периост и связки ушивают непрерывным швом. Операция проходит почти бескровно, повреждение мягких тканей минимальное. Очень важно точно определить в ходе вмешательства зону будущего костного блока. Очень существенно и то, что сосуды периоста не повреждены, — это должно способствовать нормальному костеобразованию и формированию блока. Протяженность зоны спондилеза, как правило, от верхнего до нижнего нейтральных позвонков дуги».

Количество заблокированных позвонков обычно варьировало от 6 до 16, причем в последнем варианте блокирование осуществляли в два этапа. Среди первых больных в пяти случаях потребовалась реоперация для продления зоны спондилеза, причем качество выявленного при этом блока сомнений не вызывало. Один



**Рис. 2.** Варианты хирургической техники Hibbs: *а* — первое описание операции спондилеза (май 1911 г.); *б* — описание операции с использованием костных элементов полудужек (май 1912 г.); *в* — техника операции с использованием фрагментов полудужек и кюретажем дугоотростчатых суставов (январь 1924 г.) (по Howorth, 1943)

пациент оперирован повторно в связи с ложным суставом блока. Два летальных исхода — пневмония и ацидоз. В одном случае развилось нагноение.

**«Послеоперационное ведение.** Техника операции, включающая многообразные силовые воздействия на позвоночник и кровопотерю, является шокогенной. После операции больного помещают в постель, а не на тракционную раму. Часто необходимо общее согревание и медикаментозное лечение. Состояние больного нормализуется через 3–4 дня. Через 7–10 дней начинается тракция на специальной раме. Максимальная тракция совпадает по времени с периодом формирования блока и продолжается не менее 8 недель. Затем больной начинает ходить в хорошо подогнанном гипсовом корсете, иммобилизация продолжается несколько месяцев. В целом процесс лечения занимает 6–9 мес и дает тот же, но более стойкий результат, что удавалось получить при лечении корригирующими корсетами в течение нескольких лет».

Hibbs впервые использовал эту технику 9 января 1911 г. в ходе операции у 9-летнего мальчика с болезнью Pott'a поясничной локализации. Были заблокированы Th<sub>12</sub>–L<sub>3</sub> позвонки. Операция выполнена под общим обезболиванием, пациент перенес ее хорошо, послеоперационных осложнений отмечено не было. В течение месяца мальчик находился в постели, а затем был мобилизован в легком корсете. Через 3 мес, когда на спондилограмме был верифицирован костный блок, внешняя иммобилизация прекращена. Результаты этой и еще двух операций (апрель 1911 г.) были опубликованы в «Нью-Йоркском медицинском журнале» в мае того же года. Hibbs отметил, что до сих пор остается неясным, какой эффект окажет сформированный костный блок на дальнейшее прогрессирование деформации позвоночника. Понимая, что эта техника вполне применима к деформациям позвоночника различной этиологии, он решил назвать статью «Операция при прогрессирующих деформациях позвоночника», имея в виду идиопатические и нейромышечные сколиозы.

В течение следующего года Hibbs модифицировал технику, дополнив ее декортикацией суставных отростков и транспозицией фрагментов дужек с перекрытием ими межламинарного пространства. В 1914 г. он оперировал несколько больных сколиозом (серия началась 23 июня) и стал первым, кто представил результаты серии случаев с достаточным сроком послеоперационного наблюдения. Его публикация вызвала живую дискуссию среди хирургов, уже имеющих собственный опыт оперативного лечения больных сколиозом. Успех первых операций был отражен и в прессе: статья в «New York Times» предсказывала, что теперь «горбуны, как птеродактили, мастодонты и ихтиозавры, станут антропологическим курьезом». Несмотря на энтузиазм

широкой прессы, хирургическое сообщество встретило операцию с немалой долей скепсиса.

Mackenzie Forbes: «Я хорошо помню, что отношение к этой операции было отрицательным. Д-р Hibbs утверждает, что большинство его больных страдало паралитическим сколиозом. Я считаю, что такая операция показана именно у таких больных, и ее предназначение — спасение жизни. Я полагаю, что сначала необходимо добиться коррекции деформации и лишь потом оперировать, чтобы сохранить эффект. Я не верю в корригирующие операции, я верю только в стабилизирующие операции. Я считаю, что операция показана только в случае тяжелой деформации. Д-р Hibbs считает возможным оперировать до развития тяжелой деформации. Другими словами, — и пусть он извинит меня за это утверждение, — он считает себя пророком, который знает, что деформация будет прогрессировать. Может быть, я излишне консервативен, но я не хочу, чтобы кто-то пророчествовал относительно того, что произойдет с моим позвоночником или позвоночником моего ребенка. Я предпочитаю ждать, пока тяжелая деформация не разовьется реально. Я буду исправлять ее всеми возможными методами и только потом прибегну к операции. Анатомы утверждают, что дорсальные отделы позвонков оксифицируются только в возрасте старше 5 лет. Может быть, и операцию отложить до тех пор, пока оксификация не завершится? То, что сделал д-р Hibbs, и то, что он доказал своими результатами, заставляет меня поздравить его с успехом».

Samuel Kleinberg: «В Нью-Йорке мы оперируем и идиопатические сколиозы, выполнено несколько десятков вмешательств, и мы полагаем, что при этих деформациях операция Hibbs эффективна. Мы не считаем необходимым ждать, пока разовьется тяжелая деформация, с такими деформациями больные живут меньше, надо оперировать раньше, чтобы продлить их жизнь».

John L. Porter: «Как повлияет обездвиживание большого количества позвонков, особенно при идиопатическом сколиозе, на образ жизни и активность больных?»

Операция Hibbs знаменовала фундаментальный переход к активному хирургическому лечению от методов, известных со времен Сократа. Операция получила самое широкое распространение в мире, а доктор Hibbs заслуженно считается пионером хирургии деформаций позвоночника. В течение всей жизни он отстаивал эффективность и безопасность операции спондилодеза. Он приглашал коллег в свою клинику, читал лекции в США и за рубежом, а незадолго до смерти опубликовал совместно с Risser и Fergusson данные о 427 операциях, выполненных за 13 лет с впечатляющими результатами, в том числе о

360 больных, оперированных в 1914–1927 гг. Серия включает первых оперированных больных, но уже не туберкулезный спондилит был ведущей патологией: у 160 больных это был полиомиелит, у значительной части — сколиоз. Интересны поставленные авторами принципиально важные вопросы и ответы на них:

1. Каковы показания к операции спондилодеза? Предотвращение прогрессирующей деформации, фиксация ранее достигнутой коррекции, болевой синдром.

2. Будет ли фиксация ряда сегментов предотвращать прогрессирующую деформацию и сохранять достигнутую коррекцию? Для этого необходима внешняя поддержка 6–12 мес гипсовым корсетом.

3. Какой метод коррекции наиболее эффективен? Комбинация аксиальной тракции с боковым наклоном (вопрос касался сколиозов, оптимальным считался корсет Risser).

4. Есть ли связь между прогрессирующей деформацией и ростом позвоночника? Есть, прямая.

Ранний период развития хирургической вертебрологии отмечен не только совершенствованием техники спондилодеза, но и дискуссией на тему о принципиальной допустимости такой операции. Поскольку чаще оперировали детей, рассматривалась возможность нарушения роста позвоночника: одни боялись прекращения его роста в целом, другие — продолжения роста тел позвонков при заблокированных задних отделах. Последний вариант представлялся желательным у пациентов с болезнью Pott в смысле коррекции кифоза, но, к сожалению, в реальности не наблюдался. Никто не знал, будет ли расти позвоночник после спондилодеза у очень маленького ребенка, что объясняли особенностями оссификации позвонков у новорожденных и детей. Интересно, что Howorth упоминает 11-месячного ребенка, у которого сформировался костный блок после такой операции — и возможно, это был самый маленький ребенок, подвергнутый этому вмешательству.

Второй период развития метода спондилодеза — период модификаций, которых было много. Большинство этих модификаций не были необходимыми, а некоторые даже повышали риск операции. На самом деле необходимо было, чтобы блок сформировался и выполнил свою функцию — при этом не так уж важно, как ляжет этот кусочек кости и откуда он взят: важно наличие блока, скорость его формирования и прочность.

Frederick Houlette Albee (1876–1945) родился на ферме городка Ална, штат Мэн. Он учился искусству прививки деревьев у своего дяди Чарльза и через много лет использовал те же принципы в костной трансплантологии. Работу на ферме он не очень любил, мечтал о медицине. В 16 лет его отправили в Академию Линкольна в Ньюкасле, штат Мэн, для продолже-

ния образования. В колледже Bowdoin он стал членом Кappa Sigma Fraternity и получил работу ассистента профессора бактериологии. Кроме того, ему удалось получить одну из двух стипендий медицинской школы университета Гарварда, где на четвертом году учебы Albee стал одним из немногих студентов, отобранных для работы прозектора, что дало ему привилегию ассистировать на операциях профессору хирургии Maurice Richardson. Интернатуру Albee проходил в госпитале Массачусетса. После непродолжительной общей практики получил место ассистента хирурга-ортопеда в Нью-Йоркской клинике последипломного образования. Когда доктор Charles Ogilvy ушел на пенсию, Albee (рис. 3) занял пост шеф-хирурга. В 1906 г. он провел первую успешную операцию артродеза тазобедренного сустава с использованием ауто трансплантата у больного с ревматоидным артритом. Результат сделал Albee знаменитым. В 1911 г. стал использовать аутокость вместо металла для иммобилизации пораженного туберкулезом позвоночника. В 1912 г. он изобрел костную мельницу, позволявшую снизить время забора аутокости до 10 минут.

Незадолго до начала Первой мировой войны основным методом лечения солдат с огнестрельными переломами костей конечностей была ампутация, так как трудно было предотвратить развитие инфекции. Немецкий ортопедический конгресс пригласил Albee в 1914 г. для демонстрации его метода. Он работал в союзном военном госпитале недалеко от линии фронта, предотвратив бесчисленное количество ампутаций.

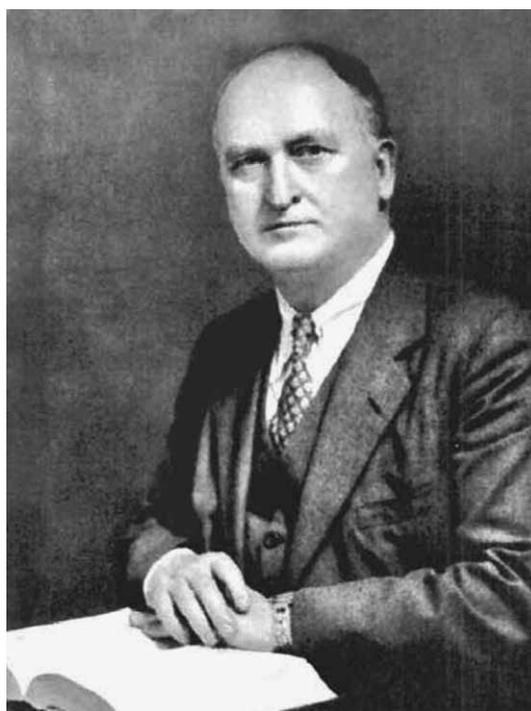


Рис. 3. Fred Albee (JBJS, 1945)



## Список литературы

1. Albee F.H. Transplantation of a portion of the tibia into the spine for Pott's disease: a preliminary report. JAMA 1911; LVII (11): 885–886. (reprint Clin Orthop Relat Res. 2007. Jul; 460: 14–16. doi: 10.1097/BLO.0b013e3180686a0f).
2. Fred H. Albee 1876–1945. J. Bone Joint Surg. 1945; 27 (2): 345–346.
3. Hibbs R.A. An operation for progressive spinal deformity: a preliminary report of three cases from the service of the orthopaedic hospital. N. Y. Med. J. 1911; 93: 1013–1016. (reprint Clin. Orthop. Relat. Res. 2007 Jul; 460: 17–20. doi: 10.1097/BLO.0b013e3180686b30).
4. Hibbs R., Risser J. Treatment of vertebral tuberculosis by the spine fusion operation: a report of two hundred and eighty-six cases; a second series. J. Bone Joint Surg. 1928; 10: 805–814.
5. Howorth M.B. Evolution of spinal fusion. Ann. Surg. 1943; 117 (2): 278–289. doi: 10.1097/00000658-194302000-00014.
6. Miller D.J., Vitale M.G. Dr. Russel A. Hibbs: Pioneer of spinal fusion. Spine 2015; 40 (16): 1311–1313. doi: 10.1097/BRS.0000000000001001.

Поступила в редакцию 16.03.2020 г.

## Сведения об авторах:

Михайловский Михаил Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Новосибирского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна; 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17; e-mail: niito@niito.ru;

Jean Duboussett — доктор медицины, профессор-консультант детской ортопедической хирургии Университета им. Рене Декарта, Париж, Франция; действительный член Французской Медицинской Академии и Национальной Академии хирургии.

 **Диаскинтест®**

 **Generium**  
Pharmaceutical



**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

# К 50-летию юбилею Вадима Григорьевича Пищика

Е.И. Зинченко<sup>1,2</sup>, А.Д. Оборнев<sup>1</sup>, А.И. Коваленко<sup>1</sup>, О.В. Андреева<sup>1</sup>, О.С. Маслак<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург

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

## For the 50<sup>th</sup> anniversary of Vadim Grigoryevich Pischik

E. Zinchenko<sup>1,2</sup>, A. Osbornev<sup>1</sup>, A. Kovalenko<sup>1</sup>, O. Andreeva<sup>1</sup>, O. Maslak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital N 122 named after L.G. Sokolov FMBA of Russia, St. Petersburg

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

© Коллектив авторов, 2020 г.

### Резюме

Команда Центра торакальной хирургии Клинической больницы № 122 поздравляет своего руководителя, Пищика Вадима Григорьевича, с 50-летним юбилеем. За время работы Вадим Григорьевич добился больших успехов как в клинической, так и в научной работе. Он прошел путь от молодого врача до одного из самых опытных торакальных хирургов. Регулярно выполняет торакоскопические операции любого объема, обучает молодых врачей современным хирургическим техникам, проводит мастер-классы. Не меньшего уважения заслуживает его научная деятельность. Торакальные хирурги до сих пор пользуются рекомендациями его кандидатской и докторской диссертаций, по его статьям многие врачи совершенствуют свои техники. Вадим Григорьевич участвует в организации кардиоторакальных конгрессов, выступает на научных обществах, и даже имел честь прочитать серию лекций в Кембриджском университете. Уже почти 20 лет Вадим Григорьевич ведет занятия у студентов Санкт-Петербургского государственного университета, занимается обучением ординаторов. Также под его руководством пишут и успешно защищают диссертации многие аспиранты. Его трепетное отношение к людям ценят не только коллеги, но и пациенты и их родственники, поэтому Вадим Григорьевич не раз становился номинантом премий «Лучший врач». От всего сердца поздравляем Вадима Григорьевича с юбилеем.

### Summary

The team of the Thoracic department Sokolov' Hospital N 122 congratulates Pischik Vadim Grigorievich with



the 50-years anniversary. During his hard work, he has achieved success in clinical and scientific fields. He has gone a long way from a young surgeon to one of the most experienced thoracic surgeons, routinely performing thoracoscopic operations of any volume, training

young doctors contemporary surgical techniques, giving masterclasses. His scientific activity deserves even more respect. Thoracic surgeons still use recommendations from his dissertations. On the basis of the articles, doctors improve their techniques. Moreover, Vadim Grigorievich annually organises cardiothoracic congresses, takes part in scientific meetings, and even had an honour to give

lectures at Cambridge university. Almost 20 years he educates students, residents, and Ph.D. students of Saint Petersburg state university. His reverent attitude to people is appreciated by colleagues, patients, and their relatives, that's why he has been nominated on several awards for best doctors. We congratulate Vadim Grigorievich with jubilee from the heart.

28 апреля 2020 года исполнилось 50 лет Вадиму Григорьевичу Пищику — доктору медицинских наук, профессору кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета, руководителю Центра торакальной хирургии Клинической больницы № 122 им Л.Г. Соколова, главному внештатному специалисту торакальному хирургу Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.

После окончания с отличием Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова в 1994 г. Вадим Григорьевич продолжил учебу в клинической ординатуре Российского НИИ пульмонологии Министерства здравоохранения, где под руководством члена-корреспондента РАМН Ю.Н. Левашева изучал основы пульмонологии и торакальной хирургии, осваивая технику хирургических вмешательств. С 1996 г. стал младшим научным сотрудником отдела интенсивных технологий в пульмонологии Государственного научного центра пульмонологии. Одновременно начал практическую работу в качестве торакального хирурга на базе Городской многопрофильной больницы № 2 под руководством Петра Казимировича Яблонского.

Формирование молодого хирурга шло параллельно с развитием Вадима Григорьевича как талантливое ученого. Основными направлениями научно-практической деятельности Вадима Григорьевича стали видеоторакоскопическая хирургия, хирургия новообразований средостения, эмфиземы легких, спонтанного пневмоторакса. В том числе Вадим Григорьевич не оставлял научно-экспериментальную деятельность, направленную на реализацию программы трансплантации легких. В 1998 году им выполнена и блестяще защищена одна из первых кандидатских диссертаций, посвященных отбору доноров для трансплантации легких. Основные положения этой научной работы легли в основу практической реализации первой успешной билатеральной последовательной трансплантации легких, выполненной в 2006 г. под руководством П.К. Яблонского, Жильбера Массарда и А.Г. Чучалина, за которую научно-практический коллектив был удостоен всероссийской премии лучшим врачам «Призвание».

На всех этапах своей жизни Вадим Григорьевич всегда был открыт новым знаниям и совершенствованию своих научных и практических навыков. Отличное знание английского языка позволяло ему изучать данные не только отечественной, но и зарубежной медицинской литературы. Кроме того, в 2003 г. он одним из первых прошел стажировку в Вашингтонском медицинском центре под руководством Марка Собермана. Полученный неоценимый опыт послужил трамплином к развитию и внедрению современных миниинвазивных технологий в отечественную торакальную хирургию.

Несмотря на объективные сложности начала карьеры в переходный для страны период до настоящего времени, Вадим Григорьевич прошел путь от начинающего врача до признанного мирового эксперта в области миниинвазивной торакальной хирургии. Имея большой опыт в лечении хирургических заболеваний средостения, Вадим Григорьевич в 2008 г. защитил докторскую диссертацию, став признанным экспертом хирургии в этой области, выполняя большую часть этих операций из торакоскопического доступа. С 2014 г. В.Г. Пищик ежегодно является приглашенным экспертом зарубежных мастер-классов, в рамках которых проходят обучение торакоскопическим операциям врачи со всего мира. В 2015 г. он удостоен чести прочитать в Кембриджском университете серию лекций, посвященных технике торакоскопических операций при раке легкого. Совместно с мировыми лидерами в области миниинвазивной торакальной хирургии Вадим Григорьевич расширяет границы и возможности применения видеоторакоскопии при различных заболеваниях органов грудной полости, что отражено в одной из самых цитируемых и востребованных его публикаций в *Journal of Thoracic Disease*.

Со студенческой скамьи он регулярно посещал заседания Хирургического общества Пирогова, где в дальнейшем не раз выступал с блестящими докладами об успешном лечении своих пациентов. Вадим Григорьевич — один из организаторов ежегодного международного кардиоторакального конгресса в Санкт-Петербурге «Актуальные вопросы современной кардиоторакальной хирургии». Состоит в Ассоциации торакальных хирургов РФ, Европейском обществе

торакальных хирургов (ESTS), Международном обществе миниинвазивной кардиоторакальной хирургии (ISMICS). Вадим Григорьевич по приглашению врачей проводит показательные операции в различных городах и регионах России, обучая отечественных торакальных хирургов самым передовым методикам в этой специальности.

Обладая широким спектром знаний, Вадим Григорьевич всегда испытывал желание делиться ими не только с коллегами, но и со студентами. С 2001 г., почти 20 лет, он работает на кафедре госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, получив в 2004 г. премию Потанина в номинации «Лучший молодой преподаватель в государственных университетах».

Становление Вадима Григорьевича как самостоятельного хирурга произошло в Центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГМПБ № 2, в котором состоявшиеся профессионалы работали наравне с молодыми выпускниками медицинского факультета Санкт-Петербургского университета. Однако полностью раскрыть свой потенциал миниинвазивного хирурга Вадиму Григорьевичу удалось в созданном им в 2009 г. Центре торакальной хирургии на базе Клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова, где он продолжил свою научную, учебную работу и совершенствовал свои профессиональные навыки. Именно в этом центре им были разработаны и внедрены в практику принципы снижения травматичности хирургических вмешательств на органах грудной клетки, впервые в России выполнены торакоскопические бронхопластические резекции и пневмонэктомии, доля миниинвазивных операций доведена до 90%. Разработаны и внедрены в практику инновационные методы лечения ранних форм рака легкого, позволяющие минимизировать объем хирургического вмешательства без потери радикальности операции. Впервые в Европе использована методика флюоресцентного определения межсегментарных границ легкого, опыт которой обобщен в методическом руководстве, переведенном на несколько языков. За последние 10 лет Вадим Григорьевич прооперировал более 2000 пациентов.

Вадим Григорьевич обладает безмерным обаянием, что проявляется в искренней любви и уважении к нему пациентов и их родственникам. В 2020 г. Всероссийская организация онкологических пациентов выбрала В.Г. Пищика победителем в номинации «Лучший врач-онколог», вручив памятный знак на торжественной церемонии в Государственном Кремлевском Дворце в присутствии министра здравоохранения, главного онколога РФ, директоров национальных медико-исследовательских центров, общественных и политических деятелей.

Научно-практическая деятельность Вадима Григорьевича признается не только пациентами, но и коллегами. В разное время он входил в состав диссертационных и ученых советов ведущих научных и образовательных учреждений Санкт-Петербурга, таких как Санкт-Петербургский государственный университет и Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. Под его руководством успешно защищаются кандидатские диссертации молодых хирургов. Он является автором и соавтором более 150 научных работ по торакальной хирургии и онкологии. Его статьи публикуются в ведущих мировых хирургических журналах, пользуются большим интересом у зарубежных коллег и обладают высокими индексами цитирования.

В 2015 г. Вадим Григорьевич был назначен главным внештатным специалистом по торакальной хирургии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, в рамках экспертной работы он успешно координирует действия торакальных хирургических отделений Санкт-Петербурга, принимает участие в экспертизе качества оказания медицинской помощи по своему профилю.

В.Г. Пищик занимает активную общественную позицию, ведет просветительную деятельность в области здравоохранения среди граждан нашей страны посредством регулярных и актуальных теле- и радиоэфиров.

Многогранность его личности характеризуется не только интересом к научному миру, но и к миру искусства. Длительное время Вадим Григорьевич был лидером и идейным вдохновителем «капустного» движения СПбГМУ имени академика И.П. Павлова. В каком бы учреждении он не работал, его всегда просили участвовать в различных творческих мероприятиях, и он всегда делал это талантливо и профессионально.

Своим собственным примером Вадим Григорьевич популяризирует здоровый образ жизни среди своих сотрудников, студентов и пациентов. Активно занимаясь различными видами спорта, Вадим Григорьевич добился высоких результатов в настольном теннисе и футболе. Выступая за сборные команды медицинского факультета СПбГУ, Клинической больницы № 122, кафедральную команду «Lancet» и сборную врачей Санкт-Петербурга по футболу, Вадим Григорьевич становился победителем и призером крупных всероссийских корпоративных соревнований.

Вадим Григорьевич талантлив, успешен во многих областях и никогда не останавливается на достигнутом. Он всегда продолжает свой путь только вперед, максимально требователен к себе и окружающим, а также неизменно стремится к лучшему. От всего сердца поздравляем Вадима Григорьевича с юбилеем

и желаем реализовать все свои смелые идеи на благо отечественного здравоохранения, крепкого здоровья, радости и новых ярких впечатлений в жизни.

С искренней любовью и безмерным уважением, команда Центра торакальной хирургии Клинической больницы № 122.

Поступила в редакцию 20.04.2020 г.

### Сведения об авторах:

*Зинченко Евгений Игоревич* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета, врач-торакальный хирург Центра торакальной хирургии Клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России; 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4; e-mail: evgeniy-zinchenko@yandex.ru;

*Оборнев Александр Дмитриевич* — кандидат медицинских наук, врач-торакальный хирург Центра торакальной хирургии Клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России; 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4; e-mail: 9190749@mail.ru;

*Коваленко Александр Игоревич* — врач-торакальный хирург Центра торакальной хирургии Клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России; 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4; e-mail: 9190749@mail.ru;

*Андреева Ольга Владимировна* — менеджер, старшая сестра Центра торакальной хирургии Клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России; 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4; e-mail: 9190749@mail.ru;

*Маслак Ольга Сергеевна* — аспирант кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: olga.maslak@me.com.



## 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

**ЗДОРОВАЯ  
РОССИЯ**

БЕСПЛАТНАЯ  
ПОМОЩЬ  
в отказе от курения  
**8 800 200 0 200**

УЗНАЙ БОЛЬШЕ  
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ  
[www.takzdorovo.ru](http://www.takzdorovo.ru)