

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 10, № 2, 2022

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); Э.М. Загдын, к. м. н. (Санкт-Петербург); Э.К. Зильбер, д. м. н. (Санкт-Петербург); А.О. Карелин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); С. Константиною, д. м. н., проф. (Румыния); К. Ланге, проф. (Германия); Р. Ди Ленарда, проф. (Италия); О.В. Лукина, д. м. н., доц. (Санкт-Петербург); Е.А. Лядов (Новоалтайск); Е.Е. Маслак, д. м. н., проф. (Волгоград); Г.О. Миненков, д. м. н., проф. (Киргизия); О.В. Мироненко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); П.Е. Мусяненко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); А.Ю. Мушкин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); 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); 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 02.11.2012

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

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

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

Редактор Т.В. Руксина Корректор Н.П. Першакова Дизайн обложки Н.В. Мелёшкина Дизайн и верстка Е.Л. Ткаленко

Подписано в печать 28.06.2022. Формат 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 12,5. Тираж 3000 экз. № заказа
Отпечатано в типографии ООО «Типография Лесник». 197183, г. Санкт-Петербург, ул. Сабировская, 37, лит. Д, офис 206

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

© Национальная ассоциация фтизиатров, 2022

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 10, N 2, 2022

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); 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); 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. Skornyakov, DMedSci, professor (Ekaterinburg); V.A. Shkurupy, DMedSci, professor, member of the Russian Academy

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

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012.

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

Cover design N.V. Meleshkina

Design and layout E.L. Tkalenko

Signed print 28.06.2022. Format 60x90¹/₈. Offset printing. Paper coated. Pr. list 12.5. 3000 copies. N
Journal published by OOO «Типография Lesnik». 197183, Saint-Petersburg, Sabirovskaya ul., 37/D, 206

Дорогие коллеги и друзья!

Приглашаю вас принять участие в работе XI международного конгресса «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии» и 30-го Конгресса Всемирного общества сердечно-сосудистых и торакальных хирургов, которые состоятся с 15 по 18 сентября 2022 года в Санкт-Петербурге.

В программу конгрессов войдут актуальные вопросы сердечно-сосудистой хирургии, торакальной хирургии, трансплантологии, эндоваскулярной хирургии, роботической хирургии и эндовидеохирургии; современные аспекты лечения травмы органов грудной клетки; избранные темы анестезиологии и реаниматологии и сопутствующих дисциплин. Будут представлены проблемы лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ее последствиями, организации работы с пациентами инфекционного профиля и с сочетанной патологией. Особое внимание будет уделено вопросам искусственного интеллекта в современном здравоохранении. Ключевыми спикерами конгрессов станут мировые лидеры в области сердечно-сосудистой и торакальной хирургии.

Сегодня мы как никогда должны сплотиться и быть вместе. Наше призвание — служить людям, спасая жизни! Надеюсь, проводимые мероприятия позволят нам объединить профессиональные интересы и компетенции.

Несмотря на предельно плотную научную программу и непростую обстановку в мире, уверен, что каждый из вас найдет время для знакомства с нашим замечательным городом — жемчужиной европейского зодчества и сокровищницей мировой культуры, и вы по достоинству оцените его величие и красоту.

Добро пожаловать в Санкт-Петербург!

С уважением,

*главный редактор журнала «Медицинский альянс»,
президент Ассоциации торакальных хирургов России,
директор СПб НИИ фтизиопульмонологии,
д-р мед. наук, профессор П.К. Яблонский*

The banner features a blue and white color scheme with a silhouette of a person riding a horse. On the left, there is a circular logo for the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons (WSCTS) with the text 'FOUNDED 1988'. Below it, a white box contains the text: '30-е собрание Всемирного общества сердечно-сосудистых и торакальных хирургов'. In the center, another white box contains: 'XI международный конгресс «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии»'. To the right of this box is a circular logo for the 'Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии 2022' with a heart and lungs icon. On the far right, a large red diamond contains the year '2022'. At the bottom left, the dates '15-18 Сентября 2022' are displayed. At the bottom center, the location 'Санкт-Петербург Россия' is written. At the bottom right, the website 'www.wscts2020.net' is provided.

WORLD SOCIETY OF CARDIO-THORACIC SURGEONS
FOUNDED 1988

30-е собрание
Всемирного общества
сердечно-сосудистых и
торакальных хирургов

XI международный конгресс
«Актуальные направления
современной кардио-
торакальной хирургии»

Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии
2022

15-18
Сентября
2022

Санкт-Петербург
Россия

www.wscts2020.net

Содержание

Фтизиатрия, пульмонология

- 6** *Б.М. Ариэль, А.Л. Чужов*
«Блокадный туберкулез»
- 12** *А.В. Мордык, Н.В. Багишева, И.А. Викторова, М.В. Моисеева, С.В. Ситникова, А.Р. Ароян, Т.Л. Батищева*
Роль и место бронходилатирующей и противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания
- 19** *Л.Ф. Ковалева, А.М. Игнашов, В.Е. Перлей, А.Ю. Гичкин, О.Н. Титова*
Синдром компрессии стеноза чревного ствола с преимущественно респираторными проявлениями
- 26** *О.Н. Титова, О.А. Суховская, Т.Е. Гембицкая, В.Д. Куликов*
Тревожные и депрессивные расстройства при муковисцидозе (обзор)
- 33** *С.И. Мельник, И.О. Шмелева, К.В. Сергеев, Е.О. Азарова, Т.В. Омельченко, И.Ю. Мельникова*
Синдром del 22q11.2 в практике педиатра

Хирургия, ортопедия, травматология

- 40** *Г.С. Беляев, И.В. Васильев, И.С. Маменко, И.А. Табанакова, Т.А. Новицкая, П.К. Яблонский*
Эффективность трансbronхиальной криобиопсии легкого в сравнении с трансbronхиальной щипцевой биопсией в диагностике диссеминированных заболеваний легких

Кардиология

- 50** *О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, А.Л. Александров, В.Е. Перлей, А.Ю. Гичкин*
Легочно-сердечная гемодинамика у больных при обширных оперативных вмешательствах на легких по данным эходоплеркардиографии

Патофизиология

- 58** *Т.С. Зубарева, Е.С. Миронова, До Нгок Хоп, Ю.С. Крылова, У.А. Новак-Бобарыкина, П.К. Яблонский, И.М. Кветной*
Матричная металлопротеиназа мембранного типа 4 (MT4-ММП): роль и значение в патогенезе опухолевого роста

Лучевая и функциональная диагностика

- 68** *Т.В. Найден, С.Ю. Бартош-Зеленая, И.А. Евсикова*
Оценка легочной гемодинамики и стресс-индуцированная легочная гипертензия в клинической практике

Стоматология

- 84** *А.И. Какабадзе, Ю.Ф. Семиглазова, А.В. Смирнова, Д.А. Кузьмина*
Роль соматической патологии в отягощении течения локализованного пародонтита травматической этиологии

Content

Phthisiology, pulmonology

- 6** *B. Ariel', A. Chuzhov*
Tuberculosis during the siege of Leningrad
- 12** *A. Mordyk, N. Bagisheva, I. Viktorova, M. Moiseeva, S. Sitnikova, A. Aroyan, T. Batishcheva*
The role and place of bronchodilative and anti-inflammatory therapy for chronic obstructive pulmonary disease in patients with newly detected respiratory tuberculosis
- 19** *L. Kovaleva, A. Ignashov, V. Pearley, A. Gichkin, O. Titova*
Median arcuate ligament syndrome with predominantly respiratory manifestatios
- 26** *O. Titova, O. Sukhovskaya, T. Gembitskaya, V. Kulikov*
Anxiety and depressive disorders in cystic fibrosis (review)
- 33** *S. Melnik, I. Shmeleva, K. Sergeev, E. Azarova, T. Omelchenko, I. Melnikova*
del22q11.2 Syndrome in the pediatric practice

Surgery, orthopedics, traumatology

- 40** *G. Belyaev, I. Vasilev, I. Mamenko, I. Tabanakova, T. Novickaya, P. Yablonskiy*
Comparison of the efficacy of transbronchial cryobiopsy with transbronchial forceps biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases

Cardiology

- 50** *O. Titova, N. Kuzubova, A. Aleksandrov, V. Perley, A. Gichkin*
Pulmonary-cardiac hemodynamics in patients with major surgical interventions on the lungs according to the data of doppler echocardiography

Pathophysiology

- 58** *T. Zubareva, E. Mironova, Do Ngoc Hop, Yu. Krylova, U. Novak-Bobarykina, P. Yablonsky, I. Kvetnoy*
Membrane-type matrix metalloproteinase 4 (MT4-MMP): role and significance in the pathogenesis of tumor growth

Radiation and functional diagnostics

- 68** *T. Naiden, S. Bartosh-Zelenaya, I. Evsikova*
Assessment of pulmonary hemodynamics and stress-induced pulmonary hypertension in clinical practice

Stomatology

- 84** *A. Kakabadze, I. Semiglazova, A. Smirnova, D. Kuzmina*
The role of somatic diseases in aggravated course of localized periodontitis of traumatic etiology

«Блокадный туберкулез»

Б.М. Ариэль, А.Л. Чужов

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Tuberculosis during the siege of Leningrad

B. Ariel', A. Chuzhov

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Б.М. Ариэль, А.Л. Чужов, 2022 г.

Резюме

Описаны клинико-анатомические особенности туберкулеза у жителей Ленинграда, наблюдавшиеся в период блокады города (1941–1944) и получившие название «блокадного туберкулеза». Это был своеобразный синдром, когда наряду с легкими поражались лимфоузлы и другие органы в различных сочетаниях. Основные характеристики клинической картины, патологической анатомии и патогенеза «блокадного туберкулеза» обнаруживают далеко идущее сходство с туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. И тот и другой развиваются в условиях тяжелейшего иммунодефицита. Речь идет, в сущности, о первичном туберкулезе легких с лимфогенными отсевами из первичных очагов и с массивной эндогенной бактериемией. Уроками «блокадного туберкулеза» со всеми особенностями его морфо- и патогенеза нельзя пренебрегать при диагностике и лечении туберкулеза в настоящее время.

Ключевые слова: туберкулез, патогенез туберкулеза, легкие, лимфоузлы, блокада Ленинграда

Summary

In the article, the authors describe the clinical and anatomic features of tuberculosis among the citizens of Leningrad (now Saint Petersburg), as they were observed during the siege of this city in the years 1941 through 1944, thus called “Siege tuberculosis”. These were manifested in the form of a syndrome affecting not only the lungs, but also lymph nodes and other organ systems in different combinations. The main features of the clinical picture, the pathological anatomy and pathogenesis of the so-called “Siege tuberculosis” prove the far ranging similarities to the tuberculosis developing at the final stages of the HIV-infection. Both diseases develop on the background of the most severe immunodeficiency, and manifest themselves as the primary pulmonary tuberculosis accompanied by lymphogenous spreading from primary foci and massive endogenous bacteraemia. The doctrine of the “Siege tuberculosis” with its distinctive features in the areas of morpho- and pathogenesis obviously shouldn't be neglected while diagnosing and treating tuberculosis at our recent times.

Key words: lung tuberculosis, pathogenesis of tuberculosis, lungs, lymph nodes, siege of Leningrad

*Ne quid falsi audeat, ne quid veri non audeat historia.
(Да убоится история какой бы то ни было лжи,
да не убоится она какой бы то ни было правды).*

Цицерон. Об ораторе. П, 15, 62

Введение

Существует немало примеров, когда патология человека, развивающаяся в экстремальных условиях, при-

обретает ряд важнейших особенностей, позволяющих глубже вникнуть в сущность патологического процесса как такового, известную со времен античности как *ens morbi*. В экстремальных условиях заостряется ряд общих черт той или иной патологии, обычно едва заметных и большей частью упускаемых из виду. К туберкулезу это относится в первую очередь. «Нам неизвестно, — писал Ф.Я. Чистович (1936), — в силу каких обстоятельств патологическая анатомия туберкулеза легких представ-

ляет такое разнообразие форм, несмотря на сходные, казалось бы, условия для развития возбудителя».

В отечественной литературе подробно описаны все «обстоятельства» развития туберкулеза в Ленинграде во время блокады 1941–1944 гг., определившие его клинические и анатомические особенности. Эти «обстоятельства» намечают путь к решению проблемы, очерченной Ф.Я. Чистовичем, и позволяют лучше понять клинику и патологическую анатомию туберкулеза как нозологии *sui generis*. Речь идет об общих условиях возникновения инфекционных болезней, связанных с определенным уровнем диспозиции организма в отношении возбудителя, нередко при решающем значении этой диспозиции в патогенезе [1, 2]. Именно на этом пути видится решение проблемы своего рода дисбаланса, сложившегося при описании туберкулеза легких, когда имеется «много страниц, посвященных детальному изучению микроба, его формы, особенностей; об организме же, в котором живет этот микроб, — 2–3 строчки мимоходом как о предмете, не стоящем долгого обсуждения» [3].

Значение возбудителя, определяющее характер воспалительной реакции при туберкулезе, как и при иных инфекциях, не подлежит сомнению. Столь же несомненно, что форма этой воспалительной реакции всегда увязана и с особенностями реактивности организма, его иммунобиологическим состоянием [4].

Квинтэссенцией диспозиции к туберкулезу в осажденном Ленинграде стали голодание и истощение, усугублявшиеся быстро наступившими морозами, отсутствием водоснабжения и канализации, запредельными физическими и психическими перегрузками. Они определили особенности и самого туберкулеза, названного «блокадным», и других инфекций из круга новой сложнейшей патологии, охватившей не только население города, но и войска, — «патологии истощения» (по определению В.Д. Цинзерлинга) [5]. Незурядное своеобразие туберкулеза, развивающегося при недостаточном питании, и прежде всего его распространенность и патологическая анатомия, в свое время не ускользнули от внимания В.Г. Штефко [6].

Патология истощения динамично развивалась на протяжении первого года блокады с осени 1941 г. до осени 1942 г. Условно ее можно было разделить на четыре нечетко разграниченные периоды [7]:

- 1-й период — острый голод (ноябрь 1941 г. — начало января 1942 г.);
- 2-й период — вспышка у истощенных дизентерии и авитаминозов (конец января — март 1942 г.);
- 3-й период — вспышка тяжелейшего «блокадного туберкулеза» (апрель–июнь 1942 г.);
- 4-й период — выход из патологии истощения (лето и осень 1942 г.).

Таблица 1

Туберкулез как причина смерти в Ленинграде в 1942 г.

Период наблюдения	Причина смерти, % от числа умерших
Февраль	7,6
Март	13,9
Апрель	30,8
Июнь–август	52,0–54,6

В 1-й период патологии истощения туберкулез составлял, по материалам вскрытий, едва ли 1,2%. Далее наблюдался его неуклонный рост сперва как сопутствующей патологии, а вслед за тем уже и как основной (табл. 1). Несмотря на высокую частоту тяжелых форм туберкулеза в 3-й период патологии истощения, летальность в целом неуклонно падала, по-видимому, в связи с отсутствием новых случаев алиментарного истощения [8].

Как полагают А.И. Струков и И.П. Соловьева [9], исследование летальных исходов при туберкулезе не следует ограничивать эпидемиологическими рамками; не менее важной является его развернутая клинико-морфологическая характеристика. «Блокадного туберкулеза» это касается в первую очередь.

Клиническая картина «блокадного туберкулеза»

Основной клинической особенностью «блокадного туберкулеза» являлось острое начало под маской пневмонии (91% больных), когда в симптоматике преобладала лихорадка типа *continua* с выраженными респираторными симптомами; иногда температура тела повышалась, не достигая обычно наблюдаемой при обширном тканевом распаде. В иных случаях наблюдалось падение температуры при незатихающем процессе или же беспорядочное чередование лихорадок *continua* и *intermittens* как неблагоприятных прогностических признаков.

В картине крови отмечались либо нейтрофилез и эозинофилия, либо лейкопения и моноцитопения в сочетании с гипохромной анемией. Профузные ночные поты при «блокадном туберкулезе» встречались реже, чем при туберкулезе в мирные годы.

У некоторых больных обнаруживались исключительно общетоксические явления, имитировавшие картину гриппа, тифа и других инфекций. Это наблюдалось даже при постепенном развитии заболевания, впрочем, крайне редком (в 9% случаев). В иных же случаях на фоне общетоксических явлений имелись яркие легочные симптомы, такие, к примеру,

как кровохарканье. На вскрытии у этих больных выявлялись полиорганные поражения с обширнейшим распадом тканей и экссудацией.

При остром течении болезни часто наблюдались плевриты, нередко двусторонние, с большим количеством экссудата, во многих случаях геморрагического. При быстро прогрессирующих формах встречались и сухие плевриты, присущие доброкачественно протекающему туберкулезу мирного времени. При молниеносном течении часто отсутствовали легочное кровоотечение и кровохарканье. Как правило, развивалась аденопатия с вовлечением не только внутригрудных, но и периферических лимфатических узлов.

Патологическая анатомия «блокадного туберкулеза»

В 1-м периоде патологии истощения на секционном материале преобладали формы относительно благоприятно протекавшего туберкулеза в виде ограниченных казеозных фокусов в верхних отделах легких или мелких обызвествленных очагов некроза в фиброзной ткани. В этот период туберкулез расценивался в целом как сопутствующее заболевание.

Туберкулез, начавшийся во 2-м периоде и развернувшийся в полной мере в 3-м периоде, по течению, морфологии и исходам коренным образом отличался от туберкулеза 1-го периода. Именно он и был назван «блокадным». Характерно, что алиментарное истощение, не осложненное сопутствующей патологией, например, бактериальной дизентерией, не приводило к вспышке или обострению вяло протекавшего туберкулеза. Решающим было сочетание этих заболеваний, влияние авитаминозов и других факторов блокады, названных выше.

Первой отличительной чертой «блокадного туберкулеза» являлось преобладание лимфогематогенной диссеминации с обширным вовлечением лимфатических узлов (чаще регионарных — ворот легких, реже —

средостения, шейных, забрюшинных). Лимфатические узлы увеличивались в размерах, уплотнялись, лежали поодиночке или в виде конгломератов. В полном согласии с законом Корнета наиболее крупными были лимфатические узлы бронхопульмональные, средних размеров — трахеобронхиальные и наиболее мелкие — паратрахеальные. На разрезе лимфатических узлов определялись творожистые массы в виде отдельных очажков с извилистыми контурами, миллиарных или более крупных бугорков. В некоторых лимфатических узлах имелись обширные казеозно-некротические очаги, видимые на всем протяжении вплоть до капсулы, утолщенной и огрубевшей. Преобладали казеозные лимфадениты при отсутствии свищевых форм.

Вторым характерным проявлением «блокадного туберкулеза», выявлявшимся у 50% умерших, было развитие тяжелых серозитов, прежде всего, плевритов, преимущественно двусторонних с массивным геморрагическим экссудатом. Плевриты развивались из лимфатических узлов легкого *per continuitatem* или гематогенным путем [5, 7].

Третьей отличительной особенностью «блокадного туберкулеза» была гематогенная генерализация в виде *sepsis tuberculosa acutissima* (s. тифобациллез Landouzy) с бугорками или более крупными некротическими очагами в органах. Эта форма наблюдалась как при лимфаденитах, так и при легочном поражении. При любой форме «блокадного туберкулеза» часто развивалась терминальная гематогенная генерализация с внелегочными изменениями. Так, отмечались поражения гортани (у 48% умерших) и кишечника.

Четвертая особенность — это экссудативный характер воспаления легких в виде массивных казеозно-пневмонических фокусов сливного характера. Процесс был, как правило, двусторонним, сопровождаясь массивным распадом ткани с образованием острых каверн и новых очагов. Микроскопическая картина характеризовалась отсутствием или слабой выраженностью продуктивной реакции на границе со здоровой тканью.

При микроскопическом исследовании в легких, лимфатических узлах и других органах преобладали казеозно-некротические изменения. Зона специфического продуктивного воспаления на границе со здоровой тканью отсутствовала или же была крайне слабо выражена [8].

На секционном материале фронта М.Б. Ариель [7] определил частоту основных форм «блокадного туберкулеза» (табл. 2).

Подводя итоги, скажем, что с клинико-анатомической точки зрения «блокадному туберкулезу» свойственны:

- 1) обширный двусторонний процесс в легких в виде сливных казеозно-некротических пневмо-

Таблица 2

Частота различных форм «блокадного туберкулеза»

Форма туберкулеза	Доля среди всех умерших, %
Туберкулез лимфатических узлов с распространением на серозные оболочки, главным образом, на плевру	22,5
Туберкулез лимфатических узлов, а иногда и легких с гематогенной генерализацией	10,9
Острый экссудативный процесс в легком	16,7
Вторичный туберкулез легких с резко выраженными экссудативными изменениями	48,3

- нических фокусов с массивным распадом и образованием острых каверн;
- 2) поражение лимфатических узлов в виде крупных опухолевидных образований, состоявших из казеозно-некротических масс почти на всем протяжении;
 - 3) лимфо- и гематогенная генерализация по типу тифобациллеза Ландузи;
 - 4) двусторонние серозно-геморрагические плевриты.

В указанные выше периоды блокады туберкулез служил непосредственной причиной смерти в подавляющем большинстве случаев, а характер патологоанатомических изменений в легких, лимфатических узлах и других органах позволил понять его *ens morbi* и успешно диагностировать, убедительно исключив сыпной и возвратный тифы, наблюдавшиеся в аналогичной обстановке двумя десятилетиями ранее и протекавшие настолько атипично, что число диагностических ошибок достигало значительных величин [10].

По мнению В.Г. Гаршина, с которым нельзя не согласиться, «блокадный туберкулез» есть первичный туберкулез с лимфогенными отсевами из первичных очагов и с массивной эндогенной бактериемией [11]. По сути это не легочная патология в собственном смысле слова, а своеобразный синдром, поскольку наряду с легкими поражаются и лимфоузлы, и другие органы в различных сочетаниях. Последовательным вовлечением в патологический процесс легочной паренхимы (прежде всего), лимфатических сосудов и бронхопульмональных лимфатических узлов определялись, с одной стороны, яркая клиническая картина, с другой — макро- и микроскопический характер заболевания. Легочный очаг (первичный аффект) сам по себе мог быть крайне незначительным по размерам, едва заметным, тогда как лимфатические узлы — резко увеличенными.

Первичный туберкулез легких в настоящее время почти совсем не диагностируется. А между тем, точно так и прежде, когда его обнаруживали на секционном материале у 27% умерших от туберкулеза взрослых людей [12], он остается широко распространенной патологией [13]. «Блокадный туберкулез» служит еще одним тому подтверждением.

В связи с этим вспоминаются наблюдения Н.И. Пирогова [14]. Еще в середине позапрошлого столетия во время Севастопольской кампании 1853–1856 гг. он описывал именно первичный туберкулез легких в хирургических госпиталях среди раненых, тесно контактировавших с туберкулезными больными и, разумеется, заражавшихся от них. Н.И. Пирогов находил у больных солдат опухолевидно увеличенные лимфатические узлы «с нагноением». Он описал, кроме того, ряд секционных случаев быстро прогрессирующего

туберкулеза с гематогенной генерализацией в виде острого милиарного туберкулеза в сочетании с поражением серозных оболочек, то есть такие изменения, которые целиком укладываются в картину «военного туберкулеза» (Kriegstuberkulose немецких авторов).

Точно такие же лимфадениты (resp. элементы первичного туберкулезного комплекса) были описаны И.И. Мечниковым, Э. Бюрне и Л.А. Тарасевичем [15] у калмыков-кочевников, переселявшихся в города России. Они наблюдались во время Первой мировой войны (1914–1918) в воинских частях французской армии, укомплектованных жителями Африки, непривычными к климату Западной Европы, тем более в условиях фронта, и погибавшими в громадном количестве. Описывались «эпидемии» лимфаденитов как примеры «голодного туберкулеза» (Hungerstuberkulose немецких авторов) среди пастухов Аргентины, переселявшихся в города и влачивших там нищенское существование [15].

В.Г. Штефко [6] наблюдал первичный туберкулез и его анатомические особенности, связанные с голоданием и другими лишениями, во время Гражданской войны, когда сравнительно часто встречались экссудативные обострения и на вскрытии обнаруживались картины обширной экссудативной генерализации с размягчением и распадом. Во время Великой Отечественной войны первичный туберкулез стал «предметом особенно настойчивых научных исследований» [16]. При вскрытии умерших от алиментарной дистрофии, хронического колита, хронического раневого сепсиса и других заболеваний обнаруживались ацидозные, лобулярные и сливные казеозные пневмонии с обширной деструкцией, а также распространенное казеозное поражение лимфатических узлов, главным образом бронхопульмональных, нередко с размягчением. Частой находкой были крупные гематогенные очаги в органах. Острый милиарный туберкулез и туберкулезный менингит наблюдались относительно редко.

В литературе бытует утверждение, будто при первичном туберкулезе развивается иммунодефицит. Тем самым подразумевается, надо думать, срыв нормального иммунитета у того или иного больного. Учитывая уроки «блокадного туберкулеза», точнее было бы сказать, что при неблагоприятно протекающем первичном туберкулезе иммунитет не формируется. И в самом деле, согласно патологоанатомическим наблюдениям, у больных «блокадным туберкулезом» в легких обнаруживаются большие полости, своеобразные абсцедирующие пневмонии, обширные «сухие» некротические изменения, лишенные признаков казеоза и содержащие огромное количество микобактерий [7, 11]. Скорее всего, в таком случае в организме накапливается избыточное количество антигенов,

что, как полагал П.Ф. Здродовский [1], препятствует выработке иммунитета.

Основные характеристики патогенеза, клиники и течения «блокадного туберкулеза» совпадают вплоть до малейших деталей с описанным А.М. Пантелевым [17] туберкулезом у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда число CD4-лимфоцитов снижается до 500–200 кл/мкл. Этот клинико-морфологический параллелизм имеет не только качественное, но и количественное выражение в отношении частоты вовлечения лимфатических узлов и серозных оболочек наряду с преобладанием воспаления экссудативного типа и гематогенной диссеминации, что и неудивительно, если учесть, что в обоих случаях речь идет о тяжелейшем прогрессирующем первичном туберкулезе.

Есть ли что-либо общее в патогенезе этих заболеваний, казалось бы, столь далеких друг от друга по месту и по времени? Очевидно, и те и другие развиваются на фоне беспрецедентного «обвала» реактивности тканей по отношению к туберкулезной инфекции и «развала» целостного организма (resp. в условиях иммунодефицита). И.В. Давыдовский [18] недаром отмечал, что «сущность инфекционной болезни — это иммуногенез, то есть выработка новых форм взаимоотношения организма с соответствующим микроорганизмом».

Уроки «блокадного туберкулеза» вспоминаются и в связи с актуальной проблемой воспалительного синдрома восстановления иммунитета (IRIS). Известно, что так называется появление новых или обострение ранее перенесенных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных при увеличении числа лимфоцитов и снижении вирусной нагрузки после проведения антиретровирусной терапии [19]. В период блокады перед глазами клиницистов прошел ряд парадоксальных превращений вялотекущего «блокадного туберкулеза» в острую вспышку с бурными клиническими проявлениями и быстрым ростом анатомических изменений легких. Такая трансформация отмечалась при улучшении питания больных, находившихся в клиниках, когда все свидетельствовало, казалось бы, о благоприятном переломе в течении болезни с улучшением общего состояния, прибавкой массы тела

и т.п. Подобного рода развитие «блокадного туберкулеза» расценивалось в первые послевоенные годы как «раннее восстановление реактивности», опережающее «сопротивляемость» организма [8]. В настоящее время следует рассматривать этот нозологический парадокс как воспалительный синдром восстановления иммунитета при «блокадном туберкулезе».

Заключение

Изучение «блокадного туберкулеза» дает возможность ответить исчерпывающим образом на вопрос, поставленный Ф.Я. Чистовичем, в силу каких обстоятельств имеется такое богатство патологоанатомических форм туберкулеза легких, несмотря на сходные, казалось бы, условия для развития возбудителя. Очевидно, голод, авитаминозы, чрезмерное психоэмоциональное напряжение и другие лишения приводят к развитию тяжелейшего иммунодефицита, на фоне которого формируется своеобразный синдром, когда наряду с легкими в патологический процесс вовлекаются лимфоузлы и внутренние органы в разных сочетаниях. С клинико-анатомической точки зрения речь идет, по сути дела, о первичном туберкулезе легких с лимфогенными отсевами из первичных очагов и с массивной эндогенной бактериемией. Уроки «блокадного туберкулеза» поучительны во многих отношениях, и было бы по меньшей мере опрометчивым пренебрегать ими при диагностике и лечении туберкулеза наших дней.

Важно также подчеркнуть, что «блокадный туберкулез» — это отнюдь не особая форма туберкулезной инфекции. В экстремальных условиях 1941–1944 гг. не возникли какие-то особые, ранее невиданные ее формы. «Участились лишь редкие формы туберкулеза, отодвинулись на вторые места наиболее часто встречавшиеся формы, реже стали наблюдаться привычные клинические проявления туберкулеза. Второстепенные патоморфологические изменения стали доминирующими, заметно изменилось течение туберкулеза в сторону более острого характера его. Основные же формы туберкулеза за годы войны не изменились» [16].

Список литературы

1. Здродовский П.Ф. Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. М.: Медгиз 1963: 467 [Zdrodovskij P.F. Problems of infection, immunity and allergies. Moscow: Medgiz 1963: 467 (In Russ.)].
2. Барштейн Ю.А., Ариэль Б.М. Инфекционный процесс как взаимодействие паразита и хозяина на организменном уровне. Эпидемиологический процесс как социально-экологическая система. Сб. научн. тр. ЦНИИ эпидемиологии. М.: 1986; 120–132
3. Остроумов А.А. Избранные труды. М.: Медгиз 1950 [Ostroumov A.A. Izbrannye trudy. Moscow: Medgiz 1950 (In Russ.)].
4. Чалисов И.А., Хазанов А.Т. Руководство по патологоанатомической диагностике важнейших инфекционных забо-

[Barshtejn Ju.A., Arijel' B.M. The infectious process as the interaction of the parasite and the host at the organismal level. Jepidemičeskij process kak social'no-jekologičeskaja sistema. Sb. nauchn. tr. CNII jepidemiologii. Moscow 1986; 120–132 (In Russ.)].

- леваний человека. М.: Медицина 1980: 224 [Chalysov I.A., Hazanov A.T. Guidelines for the pathoanatomical diagnosis of the most important human infectious diseases. Moscow: Medicina 1980: 224 (In Russ.)].
5. Цинзерлинг В.Д. Патология истощения в 1941–42 гг. Тр. 2-й терапевтической конф. Вологда 1943: 147–153 [Cinzerling V.D. Pathology of exhaustion in 1941–42. Tr. 2-j terapevticheskoj konf. Vologda 1943: 147–153 (In Russ.)].
 6. Штефко В.Г. Патологическая анатомия туберкулеза легких в биологическом освещении. М. 1926 [Shtefko V.G. Pathological anatomy of pulmonary tuberculosis in biological light. Moscow 1926 (In Russ.)].
 7. Ариель М.Б. Морфологические особенности вспышки туберкулеза в Ленинграде в 1942 г. Тр. 1-й терапевтической конф. Горький 1943: 490–493 [Ariel' M.B. Morphological features of the outbreak of tuberculosis in Leningrad in 1942. Tr. 1-j terapevticheskoj konf. Gor'kij 1943: 490–493 (In Russ.)].
 8. Базан О.И. Патологоанатомическая служба в блокадном Ленинграде. СПб.: ЭЛБИ-СПб 2006; 128 [Bazan O.I. Pathological and anatomical service in besieged Leningrad. St. Petersburg: ELBI-SPb 2006; 128 (In Russ.)].
 9. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М.: Медицина 1986: 225 [Strukov A.I., Solov'eva I.P. Morphology of tuberculosis in modern conditions. Moscow: Medicina 1986: 225 (In Russ.)].
 10. Громашевский Л.В. Эпидемиологические исследования и борьба с эпидемиями в годы первых пятилеток. Громашевский Л.В. Избранные труды. Т. 1. Киев 1986: 320 [Gromashevskij L.V. Epidemiological research and the fight against epidemics during the first five-year plans. Gromashevskij L.V. Izbrannye trudy. T. 1. Kyiv 1986: 320 (In Russ.)].
 11. Гаршин В.Г. Туберкулез легких в Ленинграде в 1942 и 1943 гг. по секционным данным. Клинич. медицина 1946; 24 (4–5): 12–17 [Garshin V.G. Pulmonary tuberculosis in Leningrad in 1942 and 1943. section data. Klinich. medicina 1946; 24 (4–5): 12–17 (In Russ.)].
 12. Струков А.И. Патоморфология первичного туберкулеза легких. Опыт Советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945. Т. 25. М.: Медгиз 1951: 145–179 [Strukov A.I. Pathomorphology of primary pulmonary tuberculosis. Opyt Sovetskoy mediciny v Velikoj otechestvennoj vojne 1941–1945. T. 25. Moscow: Medgiz 1951: 145–179 (In Russ.)].
 13. Соловьева И.П. Особенности первичного туберкулеза в морфологическом освещении (лекция). Проблемы туберкулеза 1991; (9): 48–51 [Solov'eva I.P. Features of primary tuberculosis in morphological coverage (lecture). Problemy tuberkuleza 1991; (9): 48–51 (In Russ.)].
 14. Пирогов Н.И. Начала общей военно-полевой хирургии, взятые из наблюдений военно-госпитальной практики и воспоминаний о Крымской войне и Кавказской экспедиции. Ч. 1–2. Дрезден 1865–1866 [Pirogov N.I. The beginnings of general military field surgery, taken from observations of military hospital practice and memories of the Crimean War and the Caucasian expedition. Ch. 1–2. Dresden 1865–1866 (In Russ.)].
 15. Чистович А.Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. Л.: Медицина 1973: 175 [Chistovich A.N. Pathological anatomy and pathogenesis of tuberculosis. Leningrad: Medicina 1973: 175 (In Russ.)].
 16. Равич-Щербо В.А. Основные особенности туберкулеза в армии в годы Великой Отечественной войны. Опыт Советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945. Т. 25. М.: Медгиз 1951: 253–261 [Ravich-Shherbo V.A. The main features of tuberculosis in the army during the Great Patriotic War. Moscow: Medgiz 1951: 253–261 (In Russ.)].
 17. Пантелеев А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 2012 [Panteleev A.M. Pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection: autoref. dis. ... dr. of Medical Sciences. St. Petersburg 2012 (In Russ.)].
 18. Давыдовский И.В. Учение об инфекции (биологический аспект проблемы). М. 1956: 108 [Davydovskij I.V. The doctrine of infection (the biological aspect of the problem). Moscow 1956: 108 (In Russ.)].
 19. Белова А.Н., Растеряева М.В., Жулина Н.И., Белова Е.М., Бойко А.Н. Воспалительный синдром восстановления иммунитета и ребаунд-синдром при отмене некоторых препаратов иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза: общие представления и собственное наблюдение. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2017; 117 (2–2): 74–84 [Belova A.N., Rasterjaeva M.V., Zhulina N.I., Belova E.M., Bojko A.N. Immune reconstitution inflammatory syndrome and rebound syndrome upon discontinuation of certain drugs of immunomodulatory therapy for multiple sclerosis: general ideas and own observation. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im S.S. Korsakova. Specvypuski 2017; 117 (2–2): 74–84 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20171172274-84.

Поступила в редакцию 12.05.2022 г.

Сведения об авторах:

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

Чужов Александр Львович — кандидат медицинских наук, врач-специалист (дерматовенеролог) Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: chuzhov@mail.ru; ORCID 0000-0002-7023-8984.

Роль и место бронходилатирующей и противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких у пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания

А.В. Мордык^{1,2}, Н.В. Багишева¹, И.А. Викторова¹, М.В. Моисеева¹,
С.В. Ситникова³, А.Р. Ароян¹, Т.Л. Батищева⁴

¹Омский государственный медицинский университет

²Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва

³Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, Омск

⁴Клинический противотуберкулезный диспансер, Омск

The role and place of bronchodilative and anti-inflammatory therapy for chronic obstructive pulmonary disease in patients with newly detected respiratory tuberculosis

A. Mordyk^{1,2}, N. Bagisheva¹, I. Viktorova¹, M. Moiseeva¹,
S. Sitnikova³, A. Aroyan¹, T. Batishcheva⁴

¹Omsk State Medical University

²National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow

³Clinical TB Dispensary N 4, Omsk

⁴Clinical TB dispensary, Omsk

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Введение. Актуальность проблемы курации пациентов с сочетанной инфекционной и неинфекционной патологией не вызывает сомнений. Треть пациентов, страдающих туберкулезом, в качестве сопутствующей патологии имеют ХОБЛ, которая требует адекватной терапии для улучшения прогноза лечения в целом. **Цель:** оценка эффективности различных вариантов бронходилатирующей и противовоспалительной терапии у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на фоне ХОБЛ. **Материалы и методы исследования.** В простое проспективное

сравнительное исследование включено 210 пациентов, которые разделены на 3 группы: 124 пациента с ТБ+ХОБЛ; 46 пациентов с ТБ с сохраненной лекарственной чувствительностью (ТБ ЛЧ)+ХОБЛ; 40 пациентов с ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ МЛУ)+ХОБЛ. Подбор лечения проводился с оценкой наилучшей эффективности, с включением в схемы терапии ингаляционного глюкокортикостероида в комбинации с β_2 -адреномиметиком длительного действия (ИГКС/ДДБА) в интенсивную фазу течения ТБ. Продолжительность наблюдения 6–9 мес с оценкой рентгенологической картины, бактериовыделе-

ния и негативации мазка как критериев излечения ТБ. **Результаты.** У пациентов с ТБ+ХОБЛ наилучший эффект минимизации выраженности бронхообструктивного синдрома (уменьшение одышки по mMRC и САТ-теста) получен на фоне терапии комбинированным препаратом длительно действующего антихолинергического препарата и длительно действующего β_2 -адреномиметика (ДДАХ/ДДБА) при хорошей переносимости. У пациентов с ТБ ЛЧ+ХОБЛ положительная динамика по уменьшению выраженности кашля, одышки, САТ-тесту получена в группе ИГКС в сравнении с пациентами, принимавшими короткодействующие антихолинергические препараты (КДАХ). Для пациентов с ТБ МЛУ+ХОБЛ оптимальное влияние на выраженность симптомов ХОБЛ показали ИГКС/ДДБА. На фоне приема ИГКС/ДДБА в обеих группах отмечено увеличение количества лиц, достигших негативации мазка, прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, в сравнении с группой КДАХ, без развития побочных эффектов. **Заключение.** Адекватная коррекция бронхообструктивного синдрома у пациентов с ХОБЛ, в том числе с использованием бронходилатирующих (ДДБА) и противовоспалительных (ИГКС) препаратов в интенсивную фазу лечения впервые выявленного ТБ легких за счет основных и дополнительных эффектов препаратов позволяет улучшить эффективность терапии туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулеза, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -адреномиметики, лечение

Summary

Introduction. The relevance of the problem of managing patients with concomitant infectious and non-infectious pathology is beyond doubt, a third of patients suffering from tuberculosis have COPD as a comorbidity, which requires adequate therapy to improve the prognosis of the patient's treatment as a whole. **Objective:** to evaluate the

effectiveness of various options for bronchodilatory and anti-inflammatory therapy in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis secondary to COPD. **Materials and methods.** A simple prospective comparative study included 210 patients divided into 3 groups: 124 patients with TB+COPD; 46 patients with drug-susceptible TB (TB DS)+COPD; 40 patients with multidrug-resistant TB+COPD. The selection of treatment regimens was carried out with an assessment of the best efficiency, including inhaled glucocorticosteroid in combination with a long-acting β_2 -adrenergic agonist (IGCS/LABA) into the treatment regimens in the intensive phase of the course of TB. Duration of the follow-up is 6–9 months with assessment of X-ray pattern, bacterial shedding and smear negativity as criteria for curing TB. **Results.** In patients with TB+COPD, the best effect of minimizing the severity of broncho-obstructive syndrome (reduction of dyspnea according to mMRC and CAT test) was obtained during therapy with a combination drug (long-acting anticholinergic drug and long-acting β_2 -agonist (LAAC/LABA) with good tolerance. In patients with TB DS+COPD, positive dynamics in the reduction of the severity of cough, dyspnea, CAT test was obtained in the ICS group in comparison with patients taking short-acting anticholinergic drugs (SDA). For patients with MDR+TB COPD, ICS/LABA showed the optimal effect on the severity of COPD symptoms. Against the background of taking IGCS/LABA in both groups, there was an increase in the number of patients achieving smear negativity, cessation of bacterial shedding and closure of decay cavities, in comparison with the CAAC group, without any side effects. **Conclusion.** Adequate correction of broncho-obstructive syndrome in patients with COPD, including the use of bronchodilators (LABA) and anti-inflammatory drugs (IGCS) in the intensive phase of treatment of newly diagnosed pulmonary TB due to the main and additional effects of drugs, can improve the effectiveness of tuberculosis therapy.

Key words: drug-susceptible tuberculosis of Mycobacterium tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, inhaled glucocorticosteroids, long-acting β_2 -agonists, treatment

Введение

В современной медицине обращает на себя внимание увеличение среднего возраста пациентов, проживание их в крупных мегаполисах, увеличение общей занятости населения, что неизбежно сопровождается скученностью населения, ограничением физической активности, наличием вредных привычек, в первую очередь курения табака или других веществ с использованием электронных средств доставки,

воздействием аэрополлютантов, производственных вредностей, нерациональным питанием и ведет к увеличению количества лиц, имеющих одно или несколько заболеваний различных органов и систем, особенно бронхолегочной системы [1–3]. Увеличение числа лиц, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), при сохраняющемся высоком уровне заболеваемости туберкулезом, делает проблему сочетания этих заболеваний у одного пациента особенно актуальной [3, 4]. Треть пациентов

с впервые выявленным туберкулезом, госпитализированных в противотуберкулезный стационар, страдают ХОБЛ [4]. Ведение коморбидных пациентов требует командной работы с привлечением фтизиатров, терапевтов, пульмонологов. При лечении данной когорты пациентов вопрос рациональной фармакотерапии, которая обеспечила бы эффективное лечение каждого заболевания без токсических или других неблагоприятных эффектов при их сочетании, встает с первых дней при госпитализации пациента с впервые выявленным туберкулезом легких и ХОБЛ [5–9]. Учитывая сохраняющийся выше общероссийского уровень заболеваемости туберкулезом в Сибирском федеральном округе и Омской области, остаются актуальными исследования, направленные на повышение эффективности лечения ТБ не только за счет коррекции режимов фармакотерапии, но и воздействия на компоненты бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ, как фактора, ухудшающего функционирование респираторной системы с последующим неблагоприятным исходом обоих заболеваний [9, 10].

Лечение ХОБЛ включает использование различных групп короткодействующих и длительно действующих бронходилатирующих препаратов [8–10]. Однако у отдельных групп пациентов ХОБЛ с выраженной симптоматикой и частыми обострениями, при отсутствии контроля при применении двойной комбинации бронходилататоров, а также с бронхиальной астмой в анамнезе и эозинофилией крови возможно дополнительное назначение ингаляционных глюкокортикостероидов в составе комплексной терапии [11, 12]. При этом вопрос об использовании глюкокортикостероидов (ГКС), в том числе ингаляционных (ИГКС), является обсуждаемым, не имеет однозначного ответа, поэтому поиск роли и места ИГКС в лечении коморбидных пациентов требует дальнейшего изучения [13–16].

Данных о возможностях применения глюкокортикостероидов, в том числе ингаляционных, при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью у коморбидных пациентов недостаточно, что подтверждает актуальность проведенного нами исследования [14–16].

Несмотря на связь между использованием ИГКС и развитием туберкулеза, вклад этого фактора риска в эпидемиологию данного заболевания кажется ограниченным [14–18]. Нужны новые исследования, которые позволят более точно понять влияние данной группы препаратов на фоне проведения контролируемой комплексной противотуберкулезной терапии [11, 12]. Больные туберкулезом в настоящее время получают химиотерапию, основанную на ускоренных методах определения лекарственной устойчивости [7, 10]. Назначение ИГКС в интенсивную фазу химиотерапии должно быть безопасным для них. А противовоспалительный

эффект ИГКС возможно будет способствовать более быстро рассасыванию инфильтративных изменений.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности различных вариантов бронходилатирующей и противовоспалительной терапии у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на фоне ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Простое сравнительное когортное проспективное исследование проводилось на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер» (БУЗОО КПТД). Критерии включения: впервые выявленный туберкулез легких; наличие ХОБЛ; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: внелегочный туберкулез; ВИЧ-инфекция; гепатит; нежелание пациента участвовать в исследовании. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации [6, 7]. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Включено 210 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и ХОБЛ [3]. Инфильтративный туберкулез легких был у 91,9% больных, очаговый — у 4%, фиброзно-кавернозный туберкулез — у 3,2%, диссеминированный — у 0,8%. По степени тяжести ХОБЛ: пациенты с легкой степенью тяжести — 24,2%, со средней степенью — 54,0%, тяжелой степенью — 21,8% согласно клиническим рекомендациям [9]. Продолжительность наблюдения 6–9 мес.

Пациенты были разделены на три группы. Первую группу составили 124 пациентов с ТБ+ХОБЛ в возрасте от 23 до 78 лет, Me (25;75) 58,0 (48,0; 65,0) лет. Среди включенных в исследование преобладали мужчины — 67 человек (54,0%), 57 женщин (46,0%). Во вторую группу вошли 46 пациентов с туберкулезом органов дыхания с сохраненной лекарственной чувствительностью (ТБ ЛЧ) микобактерий туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам и ХОБЛ, в возрасте Me (25;75) 54,0 (48;59), в том числе 77 мужчин (89,5%) и 9 женщин (10,5%) ($\chi^2=43,5$; $p=0,000$). Третью группу составили 40 пациентов с впервые выявленным туберкулезом с МЛУ+ХОБЛ от 40 до 70 лет, возраст Me (25;75) 55,0 (51,0;58,0) лет, мужчин — $n=39$ (97,5%) (таблица).

Пациентам с ХОБЛ проводилась клиническая оценка состояния с оценкой выраженности одышки (по шкале mMRC 0, 1, 2, 3 балла), кашля (0–3 балла), САТ-теста, а также общего состояния по визуальной аналоговой шкале (0–5 баллов). Эффективность

Варианты комбинированной терапии в группах наблюдения

Терапия	Варианты терапии			
ТБ+ХОБЛ (n=124)	КДАХ (n=31)	ДДБА (n=31)	ДДАХ (n=31)	ДДАХ/ДДБА (n=31)
ТБ ЛЧ+ХОБЛ (n=46)	КДАХ (n=24)		ИГКС/ДДБА (n=22)	
ТБ МЛУ+ХОБЛ (n=40)	КДАХ (n=22)		ИГКС/ДДБА (n=18)	

КДАХ — короткодействующий антихолинергический препарат (ипратропия бромид); ДДБА — длительно действующий β_2 -адреномиметик (индакатерол); ДДАХ — длительно действующий антихолинергический препарат (тиотропия бромид); ДДАХ/ДДБА — комбинированный длительно действующий антихолинергический препарат/длительно действующий β_2 -адреномиметик (тиотропия бромид/олодатерол); ИГКС/ДДБА — ингаляционный глюкокортикостероид/длительно действующий β_2 -адреномиметик (будесонид/формотерол).

лечения туберкулеза оценивалась по критериям негативации мазка, закрытия полостей распада и абациллирования. ИГКС/ДДБА — будесонид/формотерол в устройстве инхалер 160/4,5 мкг 1 доза, назначался в режиме 2 дозы 2 раза в день (суточная доза 640/18 мкг) в интенсивную фазу течения ТБ.

Диагноз ТБ подтвержден по результатам рентгенографии органов грудной клетки (рентгенография ОГК) в прямой и боковой проекциях или мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), проба Манту с 2 ТЕ с одновременной постановкой пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтестом) с оценкой результатов через 72 ч [10], исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом люминесцентной микроскопии, на ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) молекулярно-генетическими методами, на МБТ методом посева на жидкие и плотные питательные среды для определения лекарственной устойчивости (ЛЧ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП). В мокроте у пациентов обнаружены КУМ (+), результат молекулярно-генетического исследования мокроты положительный, обнаружено ДНК МБТ, у всех включенных в исследование определялась устойчивость к рифампицину в Gen-Expert (17 чело-

век) или ПЦР в режиме реального времени — к R, H (23 человека). Лечение получали по I, III, IV стандартным режимам химиотерапии (ХТ), продолжительность интенсивной фазы (ИФ) 60 или 180 доз в зависимости от режима химиотерапии [7, 8].

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакетов программ Statistica 8.0: межгрупповые различия определялись с помощью критерия χ^2 , критерия Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица, уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

На момент включения в исследование пациенты с ТБ+ХОБЛ (1-я группа) предъявляли жалобы на одышку, снижение общего самочувствия, оцениваемое с помощью опросника CAT-теста. Статистически значимых различий на момент включения в исследование не отмечалось. Различия клинических данных между подгруппами за 3 мес наблюдения представлены на рис. 1.

Через 3 мес терапии во всех группах отмечена однонаправленная положительная динамика состояния в виде улучшения клинической картины. Наиболее выраженная динамика в группе ДДАХ/ДДБА по уровню одышки — с 3 до 2 баллов ($Z=3,92$;

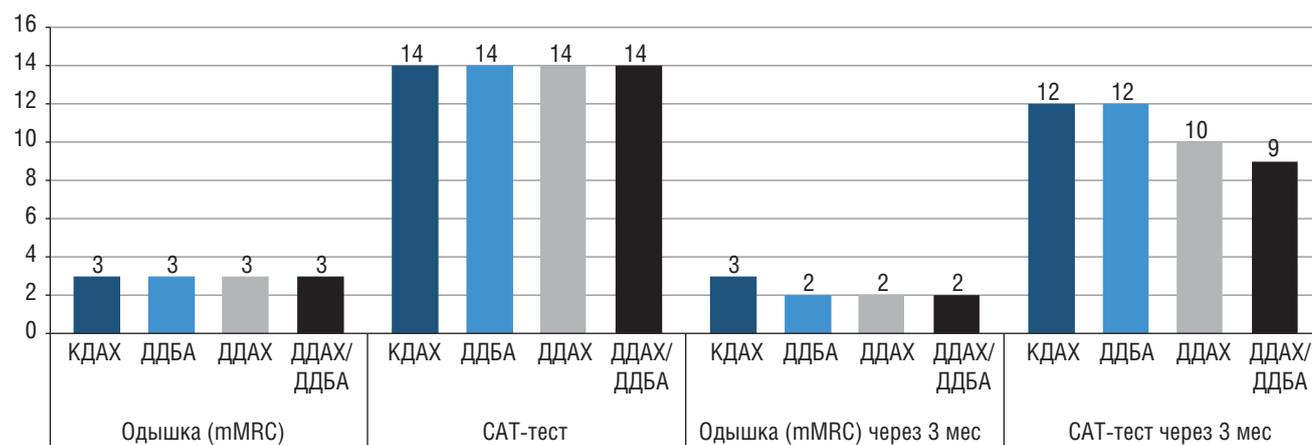


Рис. 1. Клиническая характеристика пациентов ТБ+ХОБЛ по уровню одышки и CAT-теста исходно и через 3 мес

$p=0,000$) и уменьшению САТ-теста — с 14 до 9 баллов ($Z=4,168$; $p=0,000$). Негативация мазка мокроты за 6 мес наблюдения достигнута у 93,5% в группе ДДАХ/ДДБА в сравнении с ДДБА 87,1% ($Z=2,06$; $p=0,039$) и ДДАХ 87,1% ($Z=3,10$; $p=0,002$). Закрытие полостей распада в группе ДДАХ/ДДБА наблюдалось чаще — 64,5% против 58,1% КДАХ ($Z=2,32$; $p=0,002$).

Пациенты 2-й группы (ТБ ЛЧ+ХОБЛ) были разделены на две подгруппы, одна из которых в интенсивную фазу лечения ТБ получала в качестве бронходилатирующей терапии КДАХ (ипратропия бромид), вторая — ИГКС/ДДБА — будесонид/формотерол. В группе пациентов ТБ с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам+ХОБЛ клиническая оценка состояния проводилась по выраженности одышки, кашля, САТ-теста и общему состоянию по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) исходно и через 3 мес терапии, с последующим определением эффективности терапии ТБ (рис. 2).

Через 3 мес наблюдения пациентов с ТБ ЛЧ+ХОБЛ отмечалась положительная динамика в обеих группах по всем критериям. Лучший эффект по критериям одышки, кашля и динамике САТ-теста отмечался в группе ИГКС/ДДБА (см. рис. 2).

Подтверждение преимуществ безопасности и клинической эффективности комбинированной терапии ИГКС/ДДБА с включением ингаляционного глюкокортикостероида получено при оценке через 6 мес: частота негативации мазка в группе ИГКС/ДДБА 100% против 83,3% в группе КДАХ ($Z=-3,72$; $p=0,000$), прекращения бактериовыделения 95,5% против 79,2%, соответственно ($Z=-2,22$; $p=0,026$), закрытие полостей распада в группе ИГКС/ДДБА наблюдалось у 95,5% пациентов, в группе КДАХ — у 79,2% ($Z=-2,53$; $p=0,011$).

Пациенты 3-й группы (ТБ МЛУ+ХОБЛ) в зависимости от характера бронходилатирующей терапии были

разделены на две подгруппы, одна из которых получала КДАХ, другая ИГКС/ДДБА в интенсивную фазу течения ТБ (180 доз), эффективность терапии для ХОБЛ оценивалась через 3 мес, по конечным точкам лечения ТБ через 9 мес наблюдения (рис. 3).

Дополнение к химиотерапии ТБ бронходилатирующих препаратов по поводу лечения ХОБЛ сопровождалось выраженной клинической эффективностью, проявляющейся уменьшением выраженности кашля, одышки, САТ-теста и улучшением общего состояния в обеих группах, более выраженную динамику отмечали пациенты на фоне комбинированной терапии ИГКС/ДДБА. Негативация мазка через 9 мес наблюдения отмечена у 100,0% пациентов в группе ИГКС/ДДБА и 90,9% КДАХ ($Z=-3,66$; $p=0,000$), прекращение бактериовыделения — у 100,0% и 63,6% соответственно ($Z=-2,36$; $p=0,018$).

Обсуждение результатов

Преимущественным по бронходилатирующему эффекту у пациентов ТБ+ХОБЛ оказался комбинированный препарат ДДАХ/ДДБА. По-видимому, за счет одновременного действия на два механизма бронхообструктивного синдрома (блокада М-холинорецепторов и активация β_2 -адренорецепторов) при дополнительном уменьшении количества мокроты, что также может способствовать минимизации бронхообструкции. Длительное 24-часовое действие препарата реализовалось в однократном приеме всей суточной дозы, что исключало неадекватность дозировки, нарушение режима приема, пропуски приема, колебания концентрации препарата к крови.

Использование ИГКС в дополнение к ДДБА для коррекции бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ сопровождалось положительной клинической

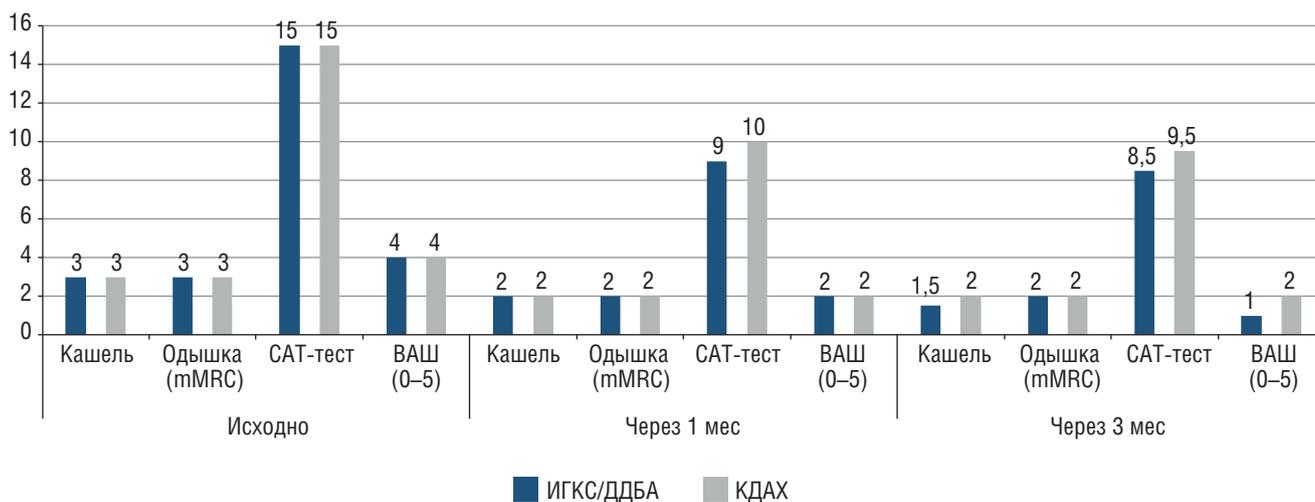


Рис. 2. Показатели клинической эффективности терапии хронической обструктивной болезни легких в группе ТБ ЛЧ+ХОБЛ

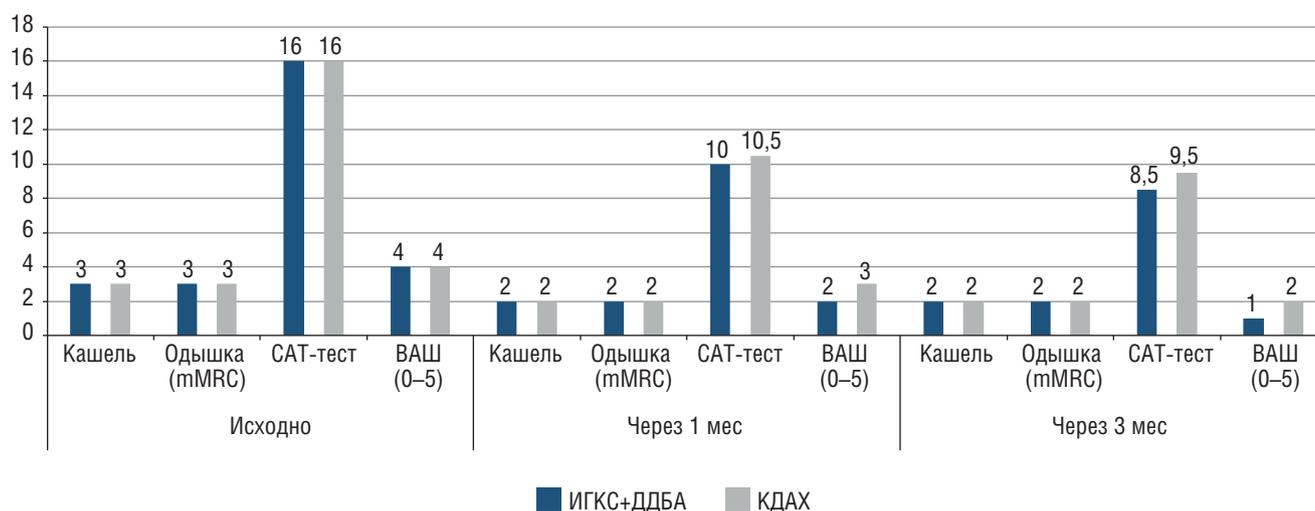


Рис. 3. Показатели эффективности различных вариантов терапии хронической обструктивной болезни легких у пациентов ТБ МЛУ+ХОБЛ

динамикой в виде минимизации одышки, кашля и улучшения общего самочувствия, оцениваемые по САТ-тесту и ВАШ, при одновременном увеличении количества лиц, достигших негативации мазка за период наблюдения в сравнении с пациентами, принимавшими только КДАК. За счет основного противовоспалительного и дополнительных эффектов ИГКС удалось достичь повышения эффективности лечения основного заболевания ТБ, что позволяет рассматривать возможность назначения данной группы препаратов у пациентов ТБ+ХОБЛ в интенсивную фазу лечения ТБ. Побочных эффектов, которые требовали бы отмены препаратов, от приема ИГКС пациентами в группе исследования не отмечено.

Заключение

Применение индивидуализированной фармакотерапевтической тактики для коррекции бронхообструктивного синдрома у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и ХОБЛ с использованием ИГКС в интенсивную фазу течения ТБ позволило не только улучшить соматическое состояние пациентов за счет уменьшения одышки, кашля, САТ-теста (как комплексного показателя субъективной оценки состояния пациента), но и увеличить эффективность терапии ТБ за 6–9 мес наблюдения без усиления противотуберкулезной терапии, при отсутствии случаев прогрессирования туберкулезного процесса и развития побочных эффектов за период лечения.

Список литературы

1. Визель А.А., Алексеев А.П., Шмелев Е.И., Яушев М.Ф., Визель И.Ю. Бронхообструктивный синдром у больных туберкулезом легких: аналитический обзор литературы. Практическая пульмонология 2018; (1): 33–42 [Vizel' A.A., Alekseev A.P., Shmelev E.I., Yaushev M.F., Vizel' I. Yu. Broncho-obstructive syndrome in patients with pulmonary tuberculosis: an analytical review of the literature. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2018; (1): 33–42 (In Russ.)].
2. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины 2017; 6 (10): 60–70 [Hanin A.L., Kravec S.L. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: an urgent problem in real practice (literature review). *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* 2017; 6 (10): 60–70 (In Russ.)].
3. Шувалова Л.С., Шувалов С.Д., Булудова М.В., Мехтиев Т.Т., Эфендиева Э.С. Негативное влияние ХОБЛ на течение туберкулеза. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2020; 5 (10): 174. [Shuvalova L.S., Shuvalov S.D., Buludova M.V., Mekhtiev T.T., Efendieva E.S. The negative impact of COPD on the course of tuberculosis. *Byulleten' medicinskih internet-konferencij* 2020; 5 (10): 174 (In Russ.)].
4. Багешева Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? Медицинский вестник Северного Кавказа 2019; 1.1 (14): 135–140 [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Mordyk D.I. COPD and Tuberculosis: Is There a Link? *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2019; 1.1 (14): 135–140 (In Russ.)].
5. Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И., Багешева Н.В., Дубровская И.И., Зенкова Л.А., Мордык Д.И., Моисеева М.В. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения общесоматического стационара. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза 2020; (2): 74–81 [Nebesnaya E. Yu., Bahshieva L.I., Bagisheva N.V., Dubrovskaya I.I., Zenkova L.A., Mordyk D.I., Moiseeva M.V. The results of immunodiagnosics of tuberculosis in patients of the pulmonology department of a general somatic hospital. *Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza* 2020; (2): 74–81 (In Russ.)].
6. Дубровская И.И., Багешева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2020; 30 (3): 305–311. [Dubrovskaya I.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Nebesnaya E.Yu., Bahshieva L.I. Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-

- acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya* 2020; 30 (3): 305–311 (In Russ.).
7. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015: 240 [Ftiziatriya. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii. Ed. P.K. Yablonskiy. Moscow: GEOTAR-Media 2015; 240 p. (In Russ.)].
 8. Global Tuberculosis Report 2020. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>.
 9. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М., 2021. 94 с. [Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih: Klinicheskie rekomendacii. Russian Respiratory Society. Moscow: 2018. Dostupno na: <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2019/08/Hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezn-legkih.pdf>. [Data obrashcheniya: 18.11.20 (In Russ.)].
 10. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentchichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *European Respiratory Journal* 2015; 46 (S59): RA4524.
 11. Кононов А.В., Ливзан М.А. Медицина, основанная на доказательствах в практике клинического патолога. *Сибирский Консилиум* 2002; (2): 18–22 [Kononov A.V., Livzan M.A. Evidence-based medicine in the practice of a clinical pathologist. *Sibirskij Konsilium* 2002; (2): 18–22 (In Russ.)].
 12. Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., Моисеев С.В., Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2018; 13 (1-2): 259–271 [Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., Moiseev S.V., Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P. The first Russian consensus on quantifying adherence to treatment: basic provisions, algorithms and recommendations. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2018; 13 (1-2): 259–271 (In Russ.)].
 13. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD* 2014; (12): 963–974.
 14. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H.A., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991. (<http://www.ginasthma.com>).
 15. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D., Maltais F., Bourbeau J., Goldstein R. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; (146): 545–555. (<http://www.ginasthma.com>).
 16. Welte T., Miravittles M., Hernandez P., Eriksson G., Peterson S., Polanowski T. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; (180): 741–750 (<http://www.ginasthma.com>).
 17. Багешева Н.В., Нестерова К.И., Мордык А.В., Алтынова Е.И., Пугачев А.Н., Иванова О.Г., Моисеева М.В., Мороз Я.А., Жуева Л.А. Значение отдельных показателей клеточного состава слизистой бронхов для диагностики инфекционных заболеваний бронхолегочной системы. *Медицинский альманах* 2018; 53 (2): 33–37 [Bagisheva N.V., Nesterova K.I., Mordyk A.V., Altynova E.I., Pugachev A.N., Ivanova O.G., Moiseeva M.V., Moroz Ya.A., Zhueva L.A. The value of individual indicators of the cellular composition of the bronchial mucosa for the diagnosis of infectious diseases of the bronchopulmonary system. *Medicinskij al'manah* 2018; 53 (2): 33–37 (In Russ.)].
 18. Багешева Н.В., Нестерова К.И., Мордык А.В., Алтынова Е.И., Пугачев А.Н., Иванова О.Г., Моисеева М.В., Трухан Д.И., Мороз Я.А., Жуева Л.А. Функциональные и цитологические нарушения у пациентов с туберкулезом и сочетанием с хронической обструктивной болезнью легких: результаты открытого проспективного исследования. *Фарматека* 2018; 356 (3): 60–64 [Bagisheva N.V., Nesterova K.I., Mordyk A.V., Altynova E.I., Pugachev A.N., Ivanova O.G., Moiseeva M.V., Truhan D.I., Moroz Ya.A., Zhueva L.A. Functional and cytological disorders in patients with tuberculosis and a combination with chronic obstructive pulmonary disease: results of an open prospective study. *Farmateka* 2018; 356 (3): 60–64 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 18.04.2022 г.

Сведения об авторах:

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

Багешева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: ppi100@mail.ru; ORCID 0000-0003-3668-1023;

Викторова Инна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID 0000-0001-8728-2722;

Моисеева Марина Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID 0000-0003-3458-9346;

Ситникова Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр, заместитель главного врача по медицинской части Клинического противотуберкулезного диспансера № 4; 644050, Омск, ул. Химиков, д. 8а; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru; ORCID 0000-0001-5071-8887;

Ароян Анна Робертовна — ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: anna.arojan@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3719-2240;

Батищева Татьяна Леонидовна — кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр, заместитель главного врача по медицинской части Клинического противотуберкулезного диспансера; 644050, Омск, Целинная ул., д. 2; e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru; ORCID 0000-0001-5071-8887.

Синдром компрессии стеноза чревного ствола с преимущественно респираторными проявлениями

Л.Ф. Ковалева, А.М. Игнашов, В.Е. Перлей, А.Ю. Гичкин, О.Н. Титова

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

Median arcuate ligament syndrome with predominantly respiratory manifestations

L. Kovaleva, A. Ignashov, V. Pearley, A. Gichkin, O. Titova

Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Введение. Одной из причин дыхательных расстройств у лиц молодого возраста может быть хроническое нарушение висцерального кровообращения при синдроме компрессии чревного ствола брюшной аорты (СКЧС). **Цель исследования:** оценить клиническую значимость респираторных расстройств в установлении диагноза СКЧС для определения необходимой тактики ведения больных с этой патологией. **Материалы и методы.** Обследованы 49 пациентов с СКЧС, у которых ведущими симптомами были респираторные расстройства, такие как одышка, затрудненный вдох и/или выдох и др. Средний возраст пациентов составил $24,7 \pm 0,9$ года, преобладали лица женского пола (60%). Диагноз СКЧС подтверждался клиническими данными, результатами чрезабдоминального ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) брюшной аорты и ее висцеральных ветвей с применением дыхательных и ортостатических проб. Выполнен последующий сравнительный анализ выраженности характерных респираторных симптомов до и после хирургического лечения, декомпрессии чревного ствола (ДЧС). **Результаты исследования.** У обследованных пациентов были выделены 10 основных симптомов респираторных нарушений, частота каждого из них составила от 31 до 50%, у большей части больных они сочетались. Спирометрическое исследование у этих больных не выявило изменений как статических легочных объемов, так и показате-

лей проходимости дыхательных путей (ПДП). Бронходилатационные тесты на обратимость ПДП были отрицательными. По данным рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки не было выявлено видимых изменений. При обследовании у всех больных был диагностирован гемодинамически значимый компрессионный стеноз чревного ствола (ЧС). Аускультация брюшной полости и выявление систолического шума проводились всем пациентам. Подтверждение диагноза основывалось на проведении УЗДС непарных висцеральных артерий (НВА) с цветовым картированием, визуализацией выраженности стеноза ЧС, характера и скорости кровотока в нем. Ультразвуковое исследование функции диафрагмы выявило прямую статистически достоверную связь между диаметром устья ЧС и амплитудой дыхательного смещения купола диафрагмы при спокойном дыхании ($r=0,58$), амплитудой дыхательного смещения купола диафрагмы при форсированном дыхании ($r=0,64$), фракцией утолщения мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании ($r=0,61$) и фракцией утолщения мышечной части диафрагмы при форсированном дыхании ($r=0,46$, недостоверно, тенденция). Приведенные коэффициенты корреляции были оценены как связь средней силы, то есть чем хуже устье ЧС, тем хуже кинетика диафрагмы. У большинства пациентов после хирургического лечения, декомпрессии чревного ствола разрешились и клинические проявления респираторных расстройств, что

может свидетельствовать об их связи с диафрагмальным компрессионным стенозом ЧС. **Заключение.** Клинические проявления дыхательных расстройств при СКЧС в большинстве случаев сходны с симптомами бронхиальной астмы, что нередко приводило к установлению ошибочного диагноза и неэффективности назначаемой терапии. Это важное в теоретическом и клиническом плане обстоятельство необходимо учитывать в дифференциальной диагностике синдрома компрессии чревного ствола в сочетании с респираторными расстройствами. При наличии гемодинамически значимого компрессионного стеноза ЧС и респираторных расстройств целесообразно выполнение оперативного вмешательства.

Ключевые слова: синдром компрессии чревного ствола, респираторные расстройства, бронхиальная астма, ультразвуковая диагностика непарных висцеральных артерий с цветовым картированием, декомпрессия

Summary

Introduction. One of the causes of respiratory disorders in young people may be visceral circulation chronic violation in median arcuate ligament syndrome (MALS). **The aim of the study** was to assess the clinical significance of respiratory disorders in establishing the MALS diagnosis in order to determine the necessary management tactics for patients with this pathology. **Materials and methods.** 49 MALS patients were examined, the main symptoms being respiratory disorders, such as shortness of breath, difficult inhaling and/or exhaling, and others. The median age was 24.7 ± 0.9 years, females predominated (60%). The diagnosis of MALS was confirmed by clinical data, the results of transabdominal ultrasound duplex scanning of the abdominal aorta and its visceral branches using respiratory and orthostatic tests. Subsequent comparative analysis of the characteristic respiratory symptoms' severity before and after surgery (decompression of the celiac trunk) was performed. **Research results.** 10 main symptoms of respiratory disorders were identified in patients under study, the frequency of each ranged from 31% to 50%, in most patients they were combined. Spirometry in

these patients did not reveal any changes in both static lung volumes or airway patency. Bronchodilation reversibility tests were negative. Chest X-ray and/or computed tomography did not reveal any visible changes. During examination, hemodynamically significant compression stenosis of the celiac trunk (CT) was observed in all patients. For all patients, auscultation of the abdominal cavity and detection of systolic murmur were performed. Confirmation of the diagnosis was based on ultrasound of the unpaired visceral arteries with color mapping, imaging of the severity of CT stenosis, nature and speed of blood flow. An ultrasound study of the diaphragm function revealed a direct statistically significant relationship between the diameter of the orifice of the CT and the amplitude of the respiratory displacement of the diaphragm dome during quiet breathing ($r=0.58$), the amplitude of the respiratory displacement of the diaphragm dome during forced breathing ($r=0.64$), and the thickening fraction of the muscular part of the diaphragm, with quiet breathing ($r=0.61$) and thickening fraction of the muscular part of the diaphragm during forced breathing ($r=0.46$, not significant, trend). The given correlation coefficients were estimated as a medium-strength relationship, i.e., the narrower the CT mouth, the worse the diaphragm kinetics. In most patients, after surgical treatment, decompression of the celiac trunk, the clinical manifestations of respiratory disorders resolved, which may indicate their connection with diaphragmatic compression stenosis of the CT. **Conclusion.** The clinical manifestations of respiratory disorders in MALS, in most cases, are similar to the symptoms of bronchial asthma, which often led to the establishment of an erroneous diagnosis and ineffectiveness of the prescribed therapy. This theoretically and clinically important circumstance must be taken into account in the differential diagnosis of celiac trunk compression syndrome in combination with respiratory disorders. In the presence of hemodynamically significant compression stenosis of the CT and respiratory disorders, it is advisable to perform surgical intervention.

Key words: median arcuate ligament syndrome, respiratory disorders, asthma, ultrasound unpaired visceral arteries with color mapping, decompression

Введение

Одной из причин дыхательных расстройств у лиц молодого возраста может быть хроническое нарушение висцерального кровообращения при СКЧС брюшной аорты. В настоящее время под синдромом компрессии чревного ствола принято понимать симптомокомплекс, возникающий вследствие экстравазального сдавления чревного ствола срединной ду-

гообразной связкой диафрагмы, ножками диафрагмы, нервными волокнами и/или нейрофиброзной тканью солнечного сплетения.

Дыхательные расстройства при этой патологии проявляются жалобами на чувство нехватки воздуха, особенно при глубоком дыхании, вынужденное поверхностное дыхание в покое, ощущение сдавленности в нижней части грудной клетки, внезапные кратковременные приступы апноэ. Трудности диагностики

патологии приводят к частым ошибкам, так как клинические проявления, на первый взгляд, сходны с бронхиальной астмой. Кроме того, частыми проявлениями патологии были снижение толерантности к физическим нагрузкам, чрезмерная слабость. Нередко эти симптомы сопровождаются нейровегетативными нарушениями: головной болью, усиленным сердцебиением, болью в груди, чувством страха и др. [2, 13]. Как правило, эти состояния вынуждают пациентов искать причину нездоровья, длительно обследоваться у врачей различных специальностей — пульмонологов, кардиологов, неврологов, психиатров. Назначенные рекомендации и лечение обычно не приводили к должным результатам.

Впервые в 1972 г. P. Dovinval и С. Drese описали «респираторный блок», угнетение дыхания у оперированных больных — матери 41 года и дочери 20 лет — как симптом сдавления чревного ствола срединной дугообразной связкой диафрагмы. Это позволило авторам предположить наследственно обусловленный характер патологии [10].

Компрессионный стеноз чревного ствола — это аномалия анатомических взаимоотношений ЧС и поясничной части диафрагмы. Ряд анатомических отклонений формируют компрессионный стеноз чревного ствола и являются одной из причин хронического нарушения висцерального кровообращения [6, 11, 12]. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) СКЧС — совокупность симптомов вследствие гемодинамически значимого компрессионного стеноза чревного ствола. Возникновение клинических проявлений синдрома в основном связывают с действием двух факторов: гемодинамического — вследствие уменьшения кровотока в стенозированной ЧС и нейрогенного — вслед-

ствие механической ирритации чревного сплетения диафрагмой и пульсовой волной [7, 8, 10].

Респираторные расстройства у пациентов с СКЧС являются важной и трудной проблемой, которая до сих пор недостаточно освещена в научной литературе. Известно, что эта патология чаще встречается у подростков и лиц молодого возраста. В настоящее время по мере изучения заболевания число выявленных больных с респираторными расстройствами при СКЧС значительно увеличивается. Однако недостаточная осведомленность пульмонологов, педиатров, терапевтов, врачей семейной медицины затрудняет дифференциальную диагностику и выбор своевременной лечебной тактики.

Цель исследования

Целью исследования было оценить клиническую значимость респираторных расстройств в установлении диагноза СКЧС для определения необходимой тактики ведения больных с этой патологией.

Материалы и методы исследования

Обследованы 49 пациентов с СКЧС, у которых ведущими симптомами были респираторные расстройства, такие как одышка, затрудненный вдох и/или выдох и др. Из них 27 пациентов изначально обратились к сосудистому хирургу и 22 больных — к пульмонологу с превалирующими жалобами на респираторные расстройства и с подозрением на СКЧС, который впоследствии был подтвержден. Средний возраст обследованных составил $24,7 \pm 0,9$ года (Me=23; Min=16; Max=35), женщин было 29 (60%) и мужчин — 20 (40%) человек. Ведущие клинические проявления респираторных симптомов при СКЧС представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характер и частота респираторных симптомов у больных с синдромом компрессии чревного ствола брюшной аорты (n=49)

Жалобы	Число больных, абс. (%)
Тяжесть за грудиной	31 (63,2)
Чувство нехватки воздуха, затруднение вдоха	49 (100)
Сдавленность в нижней части грудной клетки, феномен «надетого обруча»	32 (65,3)
При диафрагмальном дыхании — дискомфорт и затруднение дыхания в связи с компрессией поясом, резинкой для белья, ремнем, особенно во время сна	43 (85,7)
При надавливании под мечевидным отростком в проекции чревного ствола «респираторный блок»	32 (65,3)
Ощущение нехватки воздуха и потребность полностью освободить живот от любых сдавливающих его предметов	34 (69,4)
Поверхностное дыхание в покое	36 (73,4)
При длительных физических нагрузках «респираторный блок»	48 (97,8)
Снижена толерантность к физической нагрузке	45 (91,8)
Слабость, «общее нездоровье»	44 (89,7)

При обследовании пациентов учитывались все клинические проявления СКЧС. Протокол исследования включал в себя детальное изучение каждого симптома, связанного с нарушением дыхания (факторы, провоцирующие возникновение симптомов, их продолжительность, время суток, тяжесть общего состояния, предшествующая трактовка симптомов). Для подтверждения СКЧС были использованы данные чредабдоминального ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) брюшной аорты и ее висцеральных ветвей с применением дыхательных и ортостатических проб, с использованием диагностической системы Vivid 7 Dimension (GE Medical Systems), применением многочастотного конвексного датчика (несущая частота 6 МГц) и использованием цветового, энергетического и импульсно-волнового доплеровского исследования. Основными показателями при УЗДС ЧС гемодинамически значимыми были степень выраженности стеноза ЧС $\geq 50\%$ по диаметру, пиковая систолическая скорость кровотока в ЧС (ПССК) ≥ 2 м/с, градиент артериального давления в ЧС ≥ 15 мм рт.ст., объемная скорость кровотока в ЧС ≤ 400 мл/мин, мезентериальный артериальный индекс ≥ 2 . У всех 49 обследованных с СКЧС были выявлены значимые функциональные и анатомические изменения показателей в ЧС как при спокойном дыхании, так и при максимальном вдохе. У 17 пациентов с помощью ультразвукового исследования определялась функция диафрагмы. Все показатели функционального состояния диафрагмы определялись при спокойном дыхании (СД) и при форсированном (ФД). Рассчитывались фракция утолщения (ФУ), скорость сокращения (СС) и скорость расслабления (СР) мышечной части диафрагмы.

Всем пациентам проводилась рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях на рентгеновской установке фирмы Fillips Optimus (Германия) и/или компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки на мультисрезовом спиральном КТ-сканере фирмы Toshiba Astension (США). Функциональное исследование внешнего дыхания выполнялось на

аппарате «Мастер-скрин» (E. Jager, Германия) с проведением бронходилатационного теста, и повторным исследованием после ингаляции 400 мкг сальбутамола. Для статистической обработки результатов использовали программу StatSoft Statistica 6.0.

Результаты исследования

Клинические проявления респираторных расстройств в связи с СКЧС позволили выделить 10 основных симптомов, частота каждого из которых составляла от 31 до 100%, и у большей части пациентов они сочетались. Пациентов беспокоили общая слабость, чрезмерная усталость, нехватка воздуха, одышка при быстрой ходьбе, беге, невозможность участия в кроссах, забегах на длинные дистанции, затрудненное дыхание во время авиаперелетов и нахождения в душном помещении. Тяжесть таких состояний варьировала от проявлений умеренного дыхательного дискомфорта до приступов апноэ с необходимостью вызова бригады скорой помощи и госпитализацией. Таких пациентов было 6 (12,2%).

При анализе результатов функционального исследования внешнего дыхания у пациентов с дыхательными расстройствами и СКЧС показатели проходимости дыхательных путей были в пределах нормы (по Р.Ф. Клементу и соавт., 1998) — табл. 2.

Проведенные бронходилатационные пробы были отрицательными. Таким образом, спирометрическое исследование у пациентов данной группы не выявило изменений как статических легочных объемов, так и показателей бронхиальной проходимости.

Аускультация брюшной полости проводилась пациентам в положении стоя либо лежа на спине, при умеренном погружении головки фонендоскопа 2–4 см ниже мечевидного отростка. Наилучшее прослушивание характерного грубого систолического шума дующего характера отмечалось при задержке дыхания. Выявление систолического шума свидетельствовало о возможном стенозе ЧС. Подтверждение диагноза основывалось на проведении

Таблица 2

Функциональное исследование внешнего дыхания пациентов с дыхательными расстройствами и синдромом компрессии чревного ствола брюшной аорты (n=49)

Показатель	Исходный показатель		После ингаляции вентолина	
	исходно	%Д	исходно	%Д
Форсированная жизненная емкость легких, л	5,43±1,31	98	5,68±0,54	101
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, л	5,14±1,45	94	5,19±1,34	99
Индекс Тиффно, %	–	95	–	98
Пиковая объемная скорость выдоха, л/с	12,42±2,2	97	12,54±1,39	99

%Д — процент от должной величины.

УЗДС непарных висцеральных артерий (НВА) с цветовым картированием (рис. 1, 2).

При рентгенографических исследованиях органов грудной клетки пациентов патологических изменений не выявлено.

Нормальный кровоток в ЧС имел ламинарный характер и на представленной цветовой картограмме виден нормальным однородным цветовым спектром. ПСС кровотока составляла 1,29 м/с (см. рис. 1).

При стенозе ЧС характер кровотока менялся, становился турбулентным. На цветовой картограмме визуализируются сужение проксимального участка ЧС и неоднородный цветовой спектр. ПСС кровотока в ЧС была резко ускорена, до 4,82 м/с, что явилось подтверждением выраженного стеноза (см. рис. 2).

Исследование функции диафрагмы, проведенное у пациентов, выявило прямую статистически достоверную связь между диаметром устья ЧС при СД и амплитудой дыхательного смещения купола диафрагмы при СД ($r=0,58$) и ФД ($r=0,64$). Также была определена прямая статистически достоверная связь между диаметром устья ЧС при СД и ФУ мышечной части диафрагмы при СД ($r=0,61$) и ФД ($r=0,46$, недостоверно, тенденция). Представленные коэффициенты корреляции позволили утверждать о связи средней силы. Диаметр устья ЧС и значения скорости кровотока в ЧС влияли на амплитуду дыхательного смещения купола диафрагмы, ФУ мышечной части диафрагмы и СС мышечной части диафрагмы при ФД. То есть чем более выражено сужение устья ЧС, тем хуже была кинетика диафрагмы.

Всем пациентам с респираторными расстройствами и гемодинамически значимым КЧС было выполнено хирургическое вмешательство по ДЧС. Уже в ранние сроки после операции отмечалась четкая положительная динамика в виде значительного улучшения самочувствия и регресса респираторных

жалоб, исчезли ощущения сдавленности в нижней части грудной клетки, дыхательного дискомфорта. Пациенты отмечали свободное дыхание, возможность дышать «полной грудью». В дальнейшем проведение реабилитационных мероприятий способствовало полной нормализации состояния пациентов и возвращению к полноценной жизни.

Обсуждение результатов

СКЧС — сложная патология, которая дебютирует, как правило, в подростковом и молодом возрасте и встречается в практике не только гастроэнтерологов и сосудистых хирургов, но и педиатров, пульмонологов, терапевтов [1–4, 7]. Патология имеет наследственно обусловленный характер и передается по ауто-сомно-доминантному типу наследования. В научной литературе имеются описания семейных случаев.

СКЧС является хирургической патологией. Аномалии анатомических взаимоотношений ЧС и поясничной части диафрагмы могут быть причиной уменьшения кровотока в стенозированном ЧС, механической ирритацией чревного сплетения и пульсовой волной [7, 8, 10]. Нормальный кровоток в ЧС имеет ламинарный характер, при стенозе ЧС характер кровотока меняется, становится ускоренным, турбулентным. Исследование функции диафрагмы, проведенное у пациентов с СКЧС, показало, что диаметр устья ЧС и значения скорости кровотока в ЧС влияли на амплитуду дыхательного смещения купола диафрагмы, ФУ мышечной части диафрагмы и СС мышечной части диафрагмы при ФД. Таким образом, чем более выражено сужение устья ЧС, тем хуже была кинетика диафрагмы. ДЧС является эффективным методом лечения и может обеспечить немедленное облегчение симптомов.

Респираторные расстройства в связи с компрессионным стенозом ЧС встречаются не так уж редко

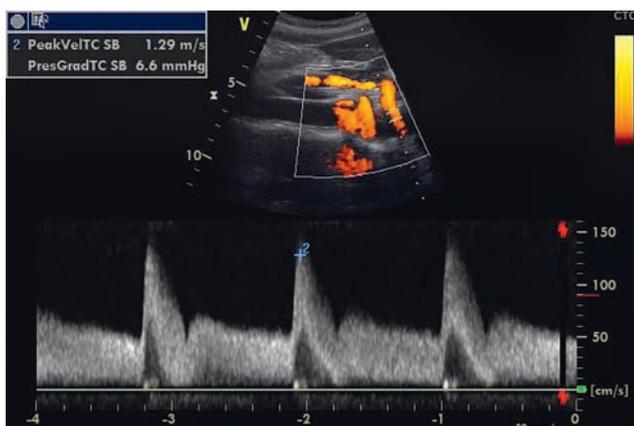


Рис. 1. Цветовая картограмма нормального кровотока в чревном стволе

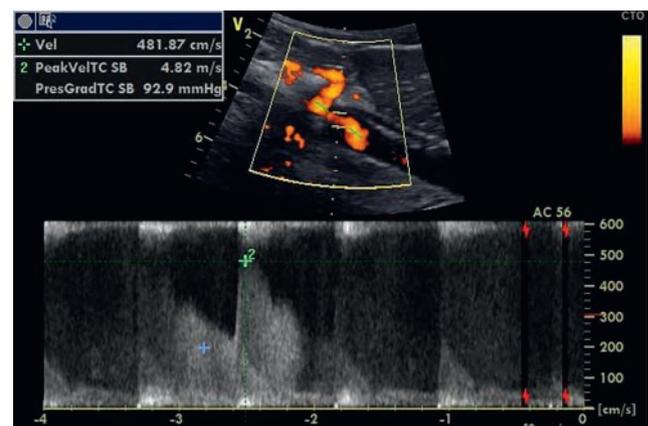


Рис. 2. Цветовая картограмма экстравазальной компрессии чревного ствола

в практике пульмонологов, педиатров, терапевтов, врачей семейной медицины. И вопросы, касающиеся такой важной и трудной клинической проблемы, в полной мере до сих пор не раскрыты. Клинические проявления при респираторных расстройствах в связи с СКЧС, на первый взгляд, сходны с бронхиальной астмой. Это обстоятельство затрудняет дифференциальную диагностику и выбор лечебной тактики в связи с недостаточной осведомленностью врачей. Диагностируются эти состояния, как правило, либо несвоевременно, либо вовсе ведутся под другими диагнозами и, как следствие, неэффективное лечение.

Заключение

Клинические проявления респираторных расстройств, в связи с СКЧС в большинстве случаев сходны с симптомами бронхиальной астмы, что нередко приводит к установлению ошибочного диагноза и неэффективности назначаемой терапии. Повторные жалобы пациентов на чувство нехватки воздуха, осо-

бенно при глубоком вдохе, вынужденное поверхностное дыхание в покое, сдавленность в нижней части грудной клетки, внезапные кратковременные приступы апноэ, снижение толерантности к ФН, жалобы, которые, как правило, не подтверждаются функциональными исследованиями внешнего дыхания, дают повод усомниться в диагнозе БА. В подобных случаях должна проводиться аускультация брюшной полости для возможного выявления систолического шума, своевременного проведения УЗДГ брюшной аорты и ее висцеральных ветвей и дальнейшей консультации сосудистого хирурга. Результатами оперативных вмешательств, ДЧС становились закономерные исчезновения респираторных расстройств. Подавляющее большинство респондентов предпочли бы операцию еще раз, если бы у них был выбор.

Таким образом, важным является понимание пульмонологами, педиатрами, терапевтами, врачами общей врачебной практики и семейной медицины связи респираторных расстройств и синдрома компрессии чревного ствола брюшной аорты.

Список литературы

- Игнашов А.М., Антонов М.М., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., Ковалева Л.Ф., Баландов С.Г., Тычнова И.К., Качалов Д.В., Бо Ден. Синдром компрессии чревного ствола в сочетании с нейрогенным синдромом выхода грудной клетки, первичным пролапсом митрального клапана, неконъюгированной гипербилирубинемией и рецидивирующей язвой двенадцатиперстной кишки. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2014; 173 (4): 121–122 [Ignashov A.M., Antonov M.M., Perlej V.E., Gichkin A. Yu., Kovaleva L.F., Balandov S.G., Tychnova I.K., Kachalov D.V., Bo Den. Celiac trunk compression syndrome with neurogenic chest outlet syndrome, primary mitral valve prolapse, unconjugated hyperbilirubinemia, and recurrent duodenal ulcer. Vestnik hirurgii im I.I. Grekova 2014; 173 (4): 121–122 (In Russ.)].
- Игнашов А.М., Ковалева Л.Ф., Антонов М.М., Гичкин А.Ю., Баландов С.Г., Качалов Д.В., Мамченкова М.В., Чжо Ван, Весельский А.Б. Синдром компрессии чревного ствола, скользящая грыжа пищеводного отверстия, синдром Жильбера, первичный пролапс митрального клапана и бронхиальная астма у двух родных братьев. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2015; 174 (6): 94–99 [Ignashov A.M., Kovaleva L.F., Antonov M.M., Gichkin A. Yu., Balandov S.G., Kachalov D.V., Mamchenkova M.V., Chzho Van, Veselskij A.B. Compression syndrome of the celiac trunk, sliding hernia of the esophagus, Gilbert's syndrome, primary mitral valve prolapse and bronchial asthma in two siblings. Vestnik hirurgii im I.I. Grekova 2015; 174 (6): 94–99 (In Russ.)].
- Игнашов А.М., Ван Чжо, Баландов С.Г., Качалов Д.В., Блинов Е.В., Мамченкова М.В., Гичкин А.Ю., Морозов А.Н., Ковалева Л.Ф., Мигащук С.Д. Сравнительная характеристика и результаты хирургического лечения больных синдромом компрессии чревного ствола в сочетании с рефлюкс-эзофагитом. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2018; 25 (1): 68–76. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-1-68-76> [Ignashov A.M., Van Chzho, Balandov S.G., Kachalov D.V., Blinov E.V., Mamchenkova M.V., Gichkin A. Yu., Morozov A.N., Kovalyova L.F., Migashchuk S.D. Comparative characteristics and results of surgical treatment of patients with celiac trunk compression syndrome and in combination with reflux esophagitis. Uchenye zapiski SPBGMU im. akad. I.P. Pavlov 2018; 25 (1): 68–76. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-1-68-76> (In Russ.)].
- Василевский Д.И., Баландов С.Г., Игнашов А.М. и др. Хирургическое лечение сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома компрессии чревного ствола. Педиатр 2018; 9 (5): 41–46. doi: 10.17816/PED9541-46 [Vasilevskij D.I., Balandov S.G., Ignashov A.M. et al. Surgical treatment of a combination of gastroesophageal reflux disease and celiac trunk compression syndrome. Pediatr 2018; 9 (5): 41–46. doi: 10.17816/PED9541-46 (In Russ.)].
- Покровский А.В., Юдин В.И. Клиническая ангиология: руководство для врачей. Синдром хронической абдоминальной ишемии. М.: Медицина 2004; 2: 129–153 [Pokrovskij A.V., Yudin V.I. Klinicheskaya angiologiya: rukovodstvo dlya vrachej. Syndrome of chronic abdominal ischemia. Moscow: Medicina 2004; 2: 129–153 (In Russ.)].
- Поташов Л.В., Князев М.Д., Игнашов А.М. Ишемическая болезнь органов пищеварения. Л.: Медицина 1985: 215 [Potashov L.V., Knyazev M.D., Ignashov A.M. Ischemic disease of the digestive system. Leningrad: Medicina 1985: 215 (In Russ.)].
- Хамид З.М., Василевский Д.И., Игнашов А.М. и др. Синдром компрессии чревного ствола. История вопроса. Педиатр 2020; 11 (5): 51–56. doi: 10.17816/PED11551-56 [Hamid Z.M., Vasilevskij D.I., Ignashov A.M. et al. Syndrome of compression of the celiac trunk. Background. Pediatr 2020; 11 (5): 51–56. doi: 10.17816/PED11551-56 (In Russ.)].
- Desmond T.K., Huynh K., Shamash M.B., Phillips E., Cunneen S., Van Allan R.J., Shouhed D. Median Arcuate Ligament Syndrome and Its Associated Conditions. Am. Surg. 2019 Oct 1; 85 (10): 1162–1165.
- Dodinal P., Dreze C. Stenose du tronc coelique chez une mere et sa fille par compression due an ligament arque median du diafragme (The observation familiale). J. Genet. Hum. 1972; 20 (1): 49–67.

10. Dunbar J.D., Molnar W., Beman F.F., Marablem S.A. Compression of the Celiac Trunc and abdominal angina. Preliminary report of 15 cases. American Journal of Roentgenology 1965; 95: 731–744. doi: 10.2214/ajr.95.3.731.
11. Goodall R., Langridge B., Onida S., Ellis M., Lane T., Davies A.H. Median arcuate ligament syndrome. J. Vasc. Surg. 2020 Jun; 71 (6): 2170–2176. doi: 10.1016/j.jvs.2019.11.012
12. Bech F.R. Celiac artery compression syndromes. Surg. Clin. North Am. 1997; 77 (2): 409–424. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70558-2](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70558-2).
13. Scholbach T. Celiac artery compression syndrome in children, adolescents, and young adults: clinical and color duplex sonographic features in a series of 59 cases. J. Ultrasound. Med. 2006; 25 (3): 299–305. <https://doi.org/10.7863/jum.2006.25.3.299>.

Поступила в редакцию 25.02.2022 г.

Сведения об авторах:

Ковалева Людмила Федоровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44; e-mail: kov_lf@mail.ru; ORCID 0000-0003-0786-9422;

Игнашов Анатолий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: pulmorg@mail.ru; ORCID 0000-0003-4785-9608;

Перлей Виталий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44; e-mail: pulmorg@mail.ru; ORCID 0000-0001-6292-3888;

Гичкин Алексей Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики ОФВ № 4 Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44; e-mail: pulmorg@mail.ru; ORCID 0000-0003-1127-0041;

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: pulmorg@mail.ru; ORCID 0000-0003-4678-3904.

Подписчики 2022 года
получат 4 номера за 2021 год
бесплатно!

Научно-практический медицинский журнал
ISSN 2307-6348
МЭД Альянс

Журнал выходит 4 раза в год
Импакт-фактор 1,19
Включен в перечень ВАК

Подписной индекс «Пресса России» 41443
<http://www.med-alyans.ru/>

Тревожные и депрессивные расстройства при муковисцидозе (обзор)

О.Н. Титова¹, О.А. Суховская^{1,2}, Т.Е. Гембицкая¹, В.Д. Куликов¹

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

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Anxiety and depressive disorders in cystic fibrosis (review)

O. Titova¹, O. Sukhovskaya^{1,2}, T. Gembitskaya¹, V. Kulikov¹

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University

²St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

В статье рассматриваются вопросы распространенности, патогенеза тревожных и депрессивных расстройств больных муковисцидозом (МВ). Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что более 20% населения страдает по крайней мере одним из этих расстройств (тревогой или депрессией) в течение жизни. Рассматриваются патогенетические аспекты развития тревоги и депрессии. Среди взрослых больных МВ 5,6–19% имели показатели депрессии по шкале HADS и 33,4% — по шкале PHQ-9. Значимая отрицательная корреляция была обнаружена между депрессией и функцией легких ($r=-0,39$; $p=0,01$), тревогой и функцией легких ($r=-0,36$; $p=0,02$). Повышенные симптомы депрессии были выявлены у 10% подростков, в 37% случаев у матерей и 31% отцов больных МВ, тревожности — в 22% случаев у подростков, 32% — у взрослых, больных МВ, в 48% случаев у матерей и в 36% — у отцов больных МВ, что в целом было в 2–3 раза чаще, чем в популяции. Лечение депрессии и тревожного синдрома у больных МВ должно включать когнитивно-поведенческую терапию и психотерапию. Исследование тревоги и депрессии родителей больных МВ после проведения когнитивно-поведенческой терапии показало значимое уменьшение симптомов тревоги примерно на пять баллов с повышенного до нормального уровня. Страх перед прогрессированием заболевания ($p<0,001$) и симптомы депрессии ($p=0,02$) также значительно уменьшились, улучши-

лись показатели качества жизни, связанного со здоровьем ($p=0,01$). Эффект сохранялся при контрольной оценке через 3 мес. **Заключение.** В настоящее время существует недостаточно данных о психологических вмешательствах для поддержки больных муковисцидозом и тех, кто за ними ухаживает. Психологические вмешательства должны быть нацелены на специфические для болезни симптомы или поведение, обусловленное тяжелым заболеванием.

Ключевые слова: тревога, депрессия, муковисцидоз

Summary

Anxiety and depressive disorders aspects are considered in the article, as well as their prevalence among cystic fibrosis patients. Epidemiologic data show that over 20% population suffer from at least one of these disorders (anxiety or depression) during lifespan. Pathogenetic aspects of anxiety and depression development are addressed. Among adult CF patients, 5.6–19% had depression indicators according to HADS scale and 33.4% according to PHQ-9. Significant negative correlation was found between depression and lung function ($r=-0.39$, $p=0.01$), anxiety and lung function ($r=-0.36$, $p=0.02$). Increased depression symptoms were detected in 10% of adolescents, in 37% cases of mothers and 31% fathers patients with CF; anxiety symptoms — in 22% cases of adolescents, in 32% of adults with CF, and in 48% of mothers

and 36% of fathers of CF patients; on the whole, 2-3 times higher than in general population. Treating depression and anxiety syndrome in CF patients should include cognitive-behaviour therapy and psychotherapy. Examination of parents of CF patients after cognitive-behaviour therapy demonstrated significant decrease of anxiety symptoms (approximately by 5 points, from heightened to normal levels). Fear of disease progression ($p < 0.001$) and depression symptoms ($p = 0.02$) also decreased sig-

nificantly, quality of life indicators related to health improved ($p = 0.01$). The result was preserved at control assessment after 3 months. **Conclusion.** Today, we do not have sufficient data about psychological interventions to support cystic fibrosis patients and their caregivers. Psychologic interventions should aim specific symptoms of the disease or behavior connecting with diseases.

Key words: anxiety, depression, cystic fibrosis

Введение

Тревога и депрессия — наиболее часто встречающиеся психические расстройства среди населения в целом и среди больных различными заболеваниями [1–3]. Согласно современным представлениям, «депрессивное расстройство проявляется снижением настроения, потерей интереса и удовольствия от каких-либо видов деятельности, снижением энергии, чувством вины или низкой самооценкой, нарушением сна или аппетита, плохой концентрацией внимания, проблемами мышления и принятия решений и может сопровождаться суицидальными мыслями» [4, 5]. ВОЗ определяет тревогу как «смутное, субъективное, неспецифическое чувство беспокойства, опасения, напряжения (чрезмерной нервозности), страха и надвигающейся гибели» [6].

По данным различных исследований, 264–300 млн человек во всем мире страдают депрессией [7, 8], около 50% психиатрических консультаций и 12% госпитализаций связаны с депрессией [9]. В целом более 20% населения страдает по крайней мере одним из этих расстройств (тревогой или депрессией) в течение жизни [10], часто они сочетаются друг с другом [11].

Несмотря на достижения в области охраны психического здоровья, эксперты ВОЗ отмечают, что в настоящее время депрессия является вторым по значимости фактором глобального бремени болезней среди лиц в возрасте 15–44 лет, а к 2020 г. она станет первым фактором глобального бремени болезней [1]. Сильная тревога представляет собой значительный фактор риска депрессии, поэтому диагностирование тревожных расстройств может помочь выявить лиц, подверженных риску депрессии для проведения мер профилактики и лечения [1]. В частности, исследование в Дании (популяционное когортное исследование с проспективным сбором данных, включающих более 3 млн человек) показало, что скорректированный коэффициент заболеваемости (IRR) для единичных депрессивных эпизодов составил 3,0 (95% ДИ 2,8–3,1; $p < 0,0001$), а для рекуррентных депрессивных расстройств — 5,0 (4,8–5,2) у больных с выраженными тревожными расстройствами по сравнению с общей

популяцией. По сравнению с контрольной группой у детей родителей с тревожными расстройствами чаще диагностировались единичные депрессивные эпизоды (1,9, 95% ДИ 1,8–2,0) или рекуррентное депрессивное расстройство (2,1, 95% ДИ 1,9–2,1). Сопутствующая тревога увеличивала частоту повторных госпитализаций как у пациентов с единичными депрессивными эпизодами, так и у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. Таким образом, тревога часто является предиктором последующей депрессии, что имеет большое значение для профилактики депрессии [1].

Тревожные и депрессивные расстройства часто встречаются и у детей, и у подростков. В метаанализе (115 статей, опубликованных в период с 1987 по 2015 г.) было продемонстрировано, что тревожные расстройства в настоящее время являются наиболее распространенной формой психического заболевания у детей и подростков: они встречаются в 5,7–17,7% случаев [12]. Кроме того, значительная часть детей с тревожными расстройствами будет испытывать хроническое состояние тревоги, продолжающееся во взрослом возрасте, они имеют повышенный риск развития депрессивных расстройств [12].

Частота сопутствующих заболеваний при наличии депрессии и тревоги может быть даже выше в детской и подростковой популяции по сравнению со взрослыми [12]. Дети и подростки с коморбидной тревогой и депрессией имеют уникальные проявления, большую тяжесть симптомов и резистентность к лечению по сравнению с теми, у кого изолированно встречается тревога или депрессия [12].

Первые исследования по нейровизуализации позволяют предположить, что тревога и депрессия представляют собой отдельный нейробиологический фенотип. Более того, исследования мозгового нейротрофического фактора (BDNF), интерлейкина-2, интерферона-гамма (IFN- γ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), желудочно-кишечных биомаркеров, гормонов, некоторых нейромедиаторов гипоталамо-гипофизарной оси показали, что они связаны с депрессивным расстройством [13]. При депрессии было выявлено увеличение уровней интерлейкина-6

(IL-6), интерлейкина-1 (IL-1), ФНО- α и С-реактивного белка (СРБ) [13], что может влиять на эффективность лечения антидепрессантами (зависит от изменений уровня цитокинов) [14, 15]. Исследования показали, что BDNF влияет на нейроиммунную регуляцию при психических расстройствах, включая шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство [12].

Связь цитокинов и депрессивных/тревожных расстройств обусловлена развитием нейровоспаления астроцитов и микроглии, которые опосредуют иммунные реакции в головном мозге, продуцируя и секретируя провоспалительные цитокины [16]. Цитокины участвуют в нейропротекции и нейродегенерации в центральной нервной системе, оказывают значительное влияние на нейротрансмиттеры, такие как дофамин и серотонин [17–19]. Повышенная активность IL-6 была связана с гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (НРА), а также с высоким уровнем кортизола в плазме [13]. Считается, что провоспалительные цитокины, включая IL-1 β , IL-6, IL-12, ФНО- α и IFN- γ , связаны с депрессивными расстройствами [13]. Кроме того, IL-6 и ФНО- α отрицательно влияют на выработку серотонина [20], что может увеличить риск депрессии. Высвобождение ФНО- α , а также IL-1 β вызывает сокращение синапсов. Это приводит к нарушению нейропластичности и структурным изменениям мозга, негативно влияющим на когнитивные функции [13, 20].

Тревожные и депрессивные расстройства чаще встречаются при хронических заболеваниях по сравнению со здоровыми лицами [21, 22]. Исследование показало, что у пациентов с хроническими заболеваниями риск психического расстройства повышается на 41% [23]. Доказано, что респираторные заболевания также увеличивают риск возникновения тревоги и депрессии [3, 24]. Симптомы депрессии и тревоги имеют негативные последствия для эффективности лечения заболеваний и качества жизни, связанного со здоровьем [25].

Эта проблема актуальна и для больных муковисцидозом (МВ) (шифр E84.0 по МКБ-10). Муковисцидоз — одно из самых частых моногенно наследуемых заболеваний, обусловлен мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (*MBTP* или *CFTR* в английской транскрипции). МВ является универсальной экзокринопатией, при которой страдают большинство органов и систем (легкие, поджелудочная железа и др.). Основной причиной инвалидизации и смертности больных МВ в настоящее время является инфекционно-воспалительное поражение бронхолегочной системы [26, 27]. С 1991 по 2013 г., благодаря организации современной системы помощи больным МВ и эффективным схемам лечения, доля взрослых больных МВ и продолжительность их

жизни значительно выросли [28]. По данным Регистра больных МВ в Российской Федерации для Москвы и Подмоскovie она увеличилась почти в три раза, более чем на 20 лет — с 13 до 39 лет [29].

В РФ переведены и изданы адаптированные краткие рекомендации Европейского общества по лечению муковисцидоза (ECFS) и Фонда муковисцидоза (CFF), которые размещены на сайте <https://www.ecfs.eu/mentalhealth>: «Депрессия, тревога и муковисцидоз (кистозный фиброз)» (руководство по муковисцидозу для врачей).

В системе оказания помощи больным МВ в России обязательно включается в команду специалист — психолог [27, 30]. В монографии «Муковисцидоз», изданной в 2021 г., в главе 12 «Психологические аспекты больных муковисцидозом» изложены особенности развития личности пациентов с МВ разного возраста, трудности общения с родителями, другими лицами в зависимости от возраста и тяжести состояния [31]. Предлагаются алгоритмы помощи [31]. Однако следует признать, что диагностика депрессивных и тревожных расстройств, направления специализированной помощи у взрослых пациентов с МВ в периоды их взрослого становления (учебы, работы, проблем в репродуктивной сфере, подготовки к сложным хирургическим вмешательствам — пересадки легких и т.д.) разработаны недостаточно.

Цель исследования

Целью работы было проанализировать результаты исследований депрессивных и тревожных расстройств у больных муковисцидозом.

Материалы и методы исследования

Обзор проводился с учетом рекомендаций для систематических обзоров (PRISMA) [32, 33]. Поиск статей в Google и PubMed проводился с использованием ключевых терминов — муковисцидоз, тревога, депрессия.

Результаты исследования

В проведенных исследованиях депрессию и тревогу чаще всего измеряли с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и по опроснику состояния здоровья пациентов с депрессией (PHQ-9). В одной из работ было показано, что среди взрослых больных МВ 5,6% имели показатели депрессии по шкале HADS и 33,4% — по шкале PHQ-9. Риск самоубийства был отмечен в 10,4% случаев [34]. Значимая отрицательная корреляция была обнаружена между депрессией и функцией легких ($r=-0,39$; $p=0,01$), тревогой и функцией легких ($r=-0,36$; $p=0,02$), при этом

показатели тревоги и депрессии не различались у мужчин и женщин [35]. В другой работе повышенные симптомы депрессии были выявлены у 10% подростков, 19% взрослых, страдающих МВ; в 37% случаев у матерей и 31% отцов больных МВ [36]. Повышенные показатели тревожности определялись в 22% случаев у подростков, 32% — у взрослых, больных МВ, в 48% случаев у матерей и в 36% — у отцов больных МВ [36], что в целом было в 2–3 раза чаще, чем в обществе. Участники, сообщившие о повышенной тревожности, чаще жаловались на признаки депрессии (OR: подростки=14,97, взрослые=13,64, матери=15,52, отцы=9,20). Значительные различия в сообщениях о депрессии и тревоге были обнаружены в зависимости от возраста пациентов и родителей-респондентов. Подростки, чьи родители сообщали о депрессии, с большей вероятностью имели повышенный уровень депрессии (OR 2,32). Точно так же подростки, чьи родители сообщали о беспокойстве, с большей вероятностью набирали повышенные баллы по показателю тревоги (OR 2,22) [36].

В работе 2020 г., проведенной во время пандемии COVID-19, дистресс легкой или средней степени наблюдался в 40,2% случаев у больных МВ и 43,9% в контрольной группе, тяжелый дистресс — в 5,3 и 6,2% соответственно [2]. В отличие от исследования J. Cronly и соавт. (2018), уровень психологического дистресса не коррелировал со степенью нарушений функции внешнего дыхания. Когда симптомы тревоги и депрессии, а также физические проявления были независимо проанализированы, в группе больных уровень симптомов легкой и умеренной тревоги был на 55% выше, чем в контрольной группе [2].

Один из последних метаанализов был проведен в 2021 г. [37]. Общая глобальная объединенная распространенность тревоги и депрессии у больных МВ составила 24,91% (95% ДИ 20,8–28,9). Анализ подгрупп выявил самую низкую распространенность тревожности в Северной Америке (23,59%; 95% ДИ 8,08–39,09) и самую высокую в Европе (26,77%; 95% ДИ 22,5–31,04). Депрессивные расстройства чаще встречались в Северной Америке (18,67%; 95% ДИ 9,82–27,5) по сравнению с Европой (13,27%; 95% ДИ 10,05–16,5) [37]. Эти результаты свидетельствуют о частой распространенности тревожных и депрессивных симптомов у пациентов с МВ.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 стали востребованы различные удаленные формы работы. Проведение скрининга тревоги и депрессии онлайн показало, что он дает сопоставимые результаты с обычным, очным скринингом депрессии и тревоги у взрослых больных МВ [24].

Европейское общество по лечению МВ (ECFS) при сотрудничестве с Фондом МВ (CFF) разрабатывают

методические руководства для скрининга и лечения депрессии и тревожного синдрома, предлагающие рекомендации по профилактике, скринингу (тестированию), клинической поддержке и психологическому и/или фармакологическому вмешательству (интервенции) [37, 38]. В руководстве говорится о том, что исследования психологического стресса у людей с МВ выявили высокий уровень как депрессии, так и тревоги, которые связаны со снижением функции легких, более низким индексом массы тела, ухудшением соблюдения режима лечения, ухудшением качества жизни, связанного со здоровьем, более частыми госпитализациями. Согласно рекомендациям всем больным МВ старше 12 лет, а также их родителям следует проходить ежегодное скрининг-обследование на выявление тревоги и депрессии [37, 38].

Лечение депрессии и тревожного синдрома у больных МВ должно включать когнитивно-поведенческую терапию и психотерапию. При их недостаточной эффективности могут быть дополнительно назначены антидепрессанты. При тяжелой депрессии и высоком уровне тревоги рекомендуют комбинированное психологическое вмешательство и фармакотерапию антидепрессантами первого ряда (селективными ингибиторами обратного захвата серотонина) при консультации с психиатром. Родителям пациентов с МВ при депрессии и тревоге также рекомендуется когнитивно-поведенческая терапия [38].

Новая коронавирусная инфекция привела к резкому увеличению заболеваемости и смертности, что вызвало повышение тревожности и депрессивных расстройств в обществе. Исследование в Италии было проведено для оценки эффективности психологической поддержки и возможности телемедицины для снижения стресса, депрессии и беспокойства у больных МВ во время пандемии COVID-19 [39]. В этом вмешательстве использовались когнитивные поведенческие навыки (например, когнитивный рефрейминг). В число участников вошли 16 больных МВ и 14 родителей, которые прошли четыре индивидуальных сеанса телемедицины с психологом. После проведенной терапии рейтинги стресса значительно снизились для больных МВ и их родителей [39]. Было обнаружено значительное снижение депрессии у больных МВ (до: M=8,0, после: M=4,7; p<0,05), но не тревоги (до: M=6,9, после: M=5,6). Родительская депрессия снизилась у родителей (до: M=6,4, после: M=5,1, p<0,05), но тревога также осталась прежней (до: M=8,1, после: M=7,9) [39].

В более раннем обзоре (2014), включающем 16 исследований (556 участников), оценивались когнитивно-поведенческие вмешательства для соблюдения режима питания, психосоциальной адаптации, связанные с принятием решений при трансплантации

легких, меры поддержки и другие вмешательства (самовнушение, биологическая обратная связь с дыхательными мышцами, музыкальная, танцевальная и двигательная терапия, телемедицинское вмешательство для поддержки пациентов, ожидающих трансплантации). Было продемонстрировано, что обучение дыхательным техникам с помощью биологической обратной связи улучшило некоторые показатели функции легких [40].

Одним из эффективных подходов является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [41]. КПТ помогает связать мысли, чувства и поведение и нацелена на ситуации или триггеры, вызывающие эмоциональные реакции [41]. Люди с «пессимистическим стилем атрибуции» склонны рассматривать негативные события как стабильные и вызванные ими самими, а позитивные — как преходящие и неподконтрольные им [42]. Это приводит к состоянию «выученной беспомощности» и безнадежности, а также к пассивности перед лицом проблем [42]. Было показано, что КПТ снижает депрессию у детей и подростков и предотвращает рецидивы, хотя долгосрочные результаты исследований противоречивы [42]. КПТ при тревоге основана на когнитивной модели тревоги Бека и включает: (1) «распознавание тревожных чувств и телесных реакций, (2) прояснение мыслей в ситуациях, провоцирующих тревогу, (3) развитие эффективных навыков преодоления с помощью модифицированного разговора с самим собой, моделирование различных ситуаций, обучение релаксации, (4) оценка результатов» [42]. Исследования тревоги и депрессии родителей больных МВ по-

сле проведения КПТ показало значимое уменьшение симптомов тревоги примерно на пять баллов с повышенного ($M=11,4$; $SD=2,6$) до нормального уровня ($M=6,7$; $SD=2,6$; $p<0,001$) [43]. Страх перед прогрессированием заболевания ($p<0,001$) и симптомы депрессии ($p=0,02$) также значительно уменьшились, улучшились показатели качества жизни, связанного со здоровьем ($p=0,01$). Эффект сохранялся при контрольной оценке через 3 мес [43].

В настоящее время существует недостаточно данных о психологических вмешательствах для поддержки больных муковисцидозом и тех, кто за ними ухаживает. Многоцентровые исследования необходимы для увеличения размера выборки этих исследований и повышения статистической значимости и точности выявления результатов. Кроме того, многоцентровые исследования могут улучшить обобщение результатов за счет сведения к минимуму эффектов центра или терапевта.

Согласно данным различных исследований, комплексное ведение пациентов с МВ и тесное сотрудничество команды специалистов с больным и его родственниками на всем протяжении детства и во взрослой жизни способствуют психологической адаптации человека к ситуации хронической прогрессирующей болезни, повышает качество лечения, позволяет контролировать течение необратимого процесса в случае ухудшения состояния, дает возможность вовремя прибегнуть к другим альтернативным высокотехнологичным видам медицинской помощи, увеличивая шансы на стабилизацию состояния.

Список литературы

1. Meier S.M., Petersen L., Mattheisen M. et al. Secondary depression in severe anxiety disorders: a population-based cohort study in Denmark. *Lancet Psychiatry* 2015; 2 (6): 515–523. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00092-9.
2. Ciprandi R., Bonati M., Campi R. et al. Psychological distress in adults with and without cystic fibrosis during the COVID-19 lockdown. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (2): 198–204. doi: 10.1016/j.jcf.2020.12.016.
3. Куликов В.Д., Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г. Анализ эффективности отказа от курения больных с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия депрессивных симптомов. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях 2013 (2): 18–20 [Kulikov V.D., Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kozyrev A.G. Analysis of the effectiveness of smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the presence of depressive symptoms. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihiologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah* 2013 (2): 18–20 (In Russ.)].
4. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, Arlington, Va, USA, 5th edition, 2013. View at: <http://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic.pdf>.
5. Marcus M., Yasamy M., van Ommeren D. et al. Depression: a global public health concern, World Health Organization, 2012. <https://www.semanticscholar.org/paper/Depression%3A-a-global-public-health-concern-Marcus-Yasamy/573e3f14bbd8764c-88c235c1d22154c013155657>.
6. World Health Organization. World suicide prevention day 2012, 2021, http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_suicide_prevention_day/en/.
7. World Health Organization. World health organization, fact sheet 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
8. GBD 2016. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390 (10100): 1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
9. Kuo D.C., Tran M., Shah A.A., Matorin A. Depression and the Suicidal Patient. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2015; 33 (4): 765–778. doi: 10.1016/j.emc.2015.07.005.
10. Pedersen C.B., Mors O., Bertelsen A. et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated

- mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014; 71 (5): 573–581. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.16.
11. World Health Organization. Depression Fact Sheet No 369. Geneva, Switzerland: WHO; 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en>.
 12. Melton T.H., Croarkin P.E., Strawn J.R., McClintock S.M. Comorbid Anxiety and Depressive Symptoms in Children and Adolescents: A Systematic Review and Analysis. *J. Psychiatr. Pract.* 2016; 22 (2): 84–98. doi: 10.1097/PRA.000000000000132.
 13. Lee J., Chi S., Lee M.S. Molecular Biomarkers for Pediatric Depressive Disorders: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (18): 10051. doi: 10.3390/ijms221810051.
 14. Lee H., Song M., Lee J. et al. Prospective study on cytokine levels in medication-naïve adolescents with first-episode major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2020; 266: 57–62. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.125.
 15. Gariup M., Gonzalez A., Lázaro L. et al. IL-8 and the innate immunity as biomarkers in acute child and adolescent psychopathology. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 62: 233–242. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.017.
 16. Gaire B.P.d., Choi J.-W. Critical Roles of Lysophospholipid Receptors in Activation of Neuroglia and Their Neuroinflammatory Responses. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (15): 7864. doi: 10.3390/ijms22157864.
 17. DeFrancesco-Lisowitz A., Lindborg J.A., Niemi J.P., Zigmond R.E. The neuroimmunology of degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. *Neuroscience*. 2015; 302: 174–203. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.027.
 18. Nolan R.A., Muir R., Runner K. et al. Role of Macrophage Dopamine Receptors in Mediating Cytokine Production: Implications for Neuroinflammation in the Context of HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2019; 14 (1): 134–156. doi: 10.1007/s11481-018-9825-2.
 19. Ahearn O.C., Watson M.N., Rawls S.M. Chemokines, cytokines and substance use disorders. *Drug. Alcohol. Depend.* 2021; 1; 220: 108511. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108511.
 20. Linthorst A.C., Flachskamm C., Müller-Preuss P. et al. Effect of bacterial endotoxin and interleukin-1 beta on hippocampal serotonergic neurotransmission, behavioral activity, and free corticosterone levels: an in vivo microdialysis study. *J. Neurosci.* 1995; 15 (4): 2920–2934. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-04-02920.1995.
 21. Ma Y., Xiang Q., Yan C. et al. Relationship between chronic diseases and depression: the mediating effect of pain. *BMC Psychiatry* 2021; 21 (1): 436. doi: 10.1186/s12888-021-03428-3.
 22. Miller M.M., Meints S.M., Hirsch A.T. Catastrophizing, pain, and functional outcomes for children with chronic pain: a meta-analytic review. *Pain* 2018; 159 (12): 2442–2460. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001342.
 23. Wells K.B., Golding J.M., Burnam M.A. Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, and substance use disorders. *Am. J. Psychiatry* 1989; 146 (11): 1440–1446. doi: 10.1176/ajp.146.11.1440.
 24. Griffith M.F., Chen H.P., Bekelman D.B. et al. Comorbid Anxiety and Depression, Though Underdiagnosed, Are Not Associated with High Rates of Low-Value Care in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (3): 442–451. doi: 10.1513/AnnalsATS.201912-877OC.
 25. Neuendorf R., Harding A., Stello N. et al. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. *J. Psychosom. Res.* 2016; 87: 70–80. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.06.001.
 26. Mall M.A., Elborn J.S. ERS Monograph: Cystic Fibrosis, European Respiratory Society, Sheffield, UK, 2014.
 27. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С., Гембицкая Т.Е., Куцев С.И. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». *Пульмонология* 2021; 31 (2): 135–146. doi: 10.18093/0869-189-2021-31-2-135-146 [Kondratieva E.I., Amelina E.L., Chernukha M. Yu., Sherman V.D., Krasovsky S.A., Kashirskaya N. Yu., Simonova O.I., Avdeev S.N., Namazova-Baranova L.S., Gembitskaya T.E., Kutsev S.I. Review of clinical guidelines «Cystic fibrosis (cystic fibrosis)». *Pulmonology* 2021; 31 (2): 135–146 (In Russ.)].
 28. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год / под ред. Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой. М.: ИД «Медпрактика-М» 2021. 68 с. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019 / Edited by E.L. Amelina, N. Yu. Kashirskaya, E.I. Kondratieva, S.A. Krasovsky, M.A. Starinova, A. Yu. Voronkova. Moscow: ID «Medpraktika-M», 2021. 68 p. (In Russ.)]
 29. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А., Никонова В.С., Горинова Ю.В., Симонова О.И., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., Капранов Н.И., Петрова Н.В., Зинченко Р.А. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии* 2015; 14 (4): 503–508. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.139016 [Kashirskaya N. Yu., Krasovsky S.A., Chernyak A.V., Sherman V.D., Voronkova A. Yu., Shabalova L.A., Nikonova V.S., Gorinova Yu.V., Simonova O.I., Amelina E.L., Kondratieva E.I., Kapranov N.I., Petrova N.V., Zinchenko R.A. Dynamics of life expectancy in patients with cystic fibrosis living in Moscow and its relationship with the therapy received: retrospective analysis for 1993–2013. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2015; 14(4): 503–508. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.139016 (In Russ.)]
 30. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. и др. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2020. 180 с. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Gembitskaya T.E., Chermensky A.G. et al. Cystic fibrosis. (cystic fibrosis). Federal clinical guidelines. Moscow, 2020. 180 p. (In Russ.)].
 31. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. и др. Муковисцидоз. Монография под ред. Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова, Е.И. Кондратьевой. 2-е изд., переработанное и дополненное. М.: ИД «Медпрактика-М» 2021, 680 с. ISBN 978-5-98803-450-6 [Gembitskaya T.E., Chermensky A.G. et al. Cystic fibrosis. Monograph, ed. N. Yu. Kashirskaya, N.I. Kapranova, E.I. Kondratieva, 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: Medpraktika-M publishing house, 2021, 680 p. ISBN 978-5-98803-450-6 (In Russ.)].
 32. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535.
 33. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.
 34. Latchford G., Duff A.J. Screening for depression in a single CF centre. *J. Cyst. Fibros* 2013; 12 (6): 794–776. doi: 10.1016/j.jcf.2013.04.002.

35. Cronly J., Duff A.J., Riekert K.A. et al. Online versus paper-based screening for depression and anxiety in adults with cystic fibrosis in Ireland: a cross-sectional exploratory study. *BMJ Open* 2018; 8 (1): e019305. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019305.
36. Quittner A.L., Goldbeck L., Abbott J. et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax* 2014; 69 (12): 1090–1097. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205983.
37. Guta M.T., Tekalign T., Awoke N. et al. Global Burden of Anxiety and Depression among Cystic Fibrosis Patient: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Chronic Dis.* 2021; 2021: 6708865. doi: 10.1155/2021/6708865.
38. Quittner A.L., Abbott J., Georgiopoulos A.M. et al.; International Committee on Mental Health; EPOS Trial Study Group. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax* 2016; 71 (1): 26–34. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207488.
39. Graziano S., Boldrini F., Righelli D. et al. Psychological interventions during COVID pandemic: Telehealth for individuals with cystic fibrosis and caregivers. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56 (7): 1976–1984. doi: 10.1002/ppul.25413.
40. Goldbeck L., Fidika A., Herle M., Quittner A.L. Psychological interventions for individuals with cystic fibrosis and their families. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2014; 2014 (6): CD003148. doi: 10.1002/14651858.CD003148.pub3.
41. Knudsen K.B., Boisen K.A., Katzenstein T.L. et al. Living with cystic fibrosis — a qualitative study of a life coaching intervention. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 585–594. doi: 10.2147/PPA.S159306.
42. Thabrew H., Stasiak K., Hetrick S.E. et al. Psychological therapies for anxiety and depression in children and adolescents with long-term physical conditions. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 12 (12): CD012488. doi: 10.1002/14651858.CD012488.
43. Fidika A., Herle M., Lehmann C. et al. A web-based psychological support program for caregivers of children with cystic fibrosis: a pilot study. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 11. doi: 10.1186/s12955-015-0211-y.

Поступила в редакцию 18.02.2022 г.

Сведения об авторах:

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: titova-on@mail.ru; ORCID 0000-0003-4678-3904;

Суховская Ольга Анатольевна — доктор биологических наук, руководитель отдела Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, руководитель центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ktc01@mail.ru; ORCID 0000-0003-2907-9376;

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru; ORCID 0000-0002-2293-3739;

Куликов Валерий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kulikov@mail.ru; ORCID 0000-0002-1551-9038.

Синдром del 22q11.2 в практике педиатра

С.И. Мельник^{1,2}, И.О. Шмелева¹, К.В. Сергеев¹, Е.О. Азарова¹,
Т.В. Омельченко¹, И.Ю. Мельникова¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

del22q11.2 Syndrome in the pediatric practice

S. Melnik^{1,2}, I. Shmeleva¹, K. Sergeev¹, E. Azarova¹,
T. Omelchenko¹, I. Melnikova¹

¹St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Синдром del 22q11.2 (СДД) — один из частых генетических синдромов с клиническими проявлениями иммунодефицита, врожденного порока сердца (ВПС), аплазией или гипоплазией тимуса, патологией других органов. Повышение знаний практикующих врачей в отношении данного синдрома позволит не только своевременно установить диагноз, но и продлить жизнь пациентам путем грамотной диагностики и лечения. В большинстве случаев при исследованиях выявляется делеция 22q11.2, в 93% случаев возникающая спорадически и лишь в 7% случаев наследуемая по аутосомно-доминантному типу от одного из родителей. Частота встречаемости от 1:3000 до 1:6000 новорожденных, в некоторых популяциях она достигает 1:1000-2000. Всего описано более 190 клинических вариантов проявления СДД. В классическом варианте СДД представляет собой триаду в виде наиболее часто встречающихся проявлений: ВПС, гипоплазия (аплазия) тимуса и гипокальциемия вследствие гипоплазии паращитовидной железы. Целью лечения при данном синдроме является коррекция жизнеугрожающих состояний и обеспечение хорошего качества жизни пациента путем коррекции морфологических дефектов, лечения и профилактики инфекционных осложнений и компенсации иммунологических дефектов. В статье представлено два клинических случая. Первый случай: ребенок 3 лет, наблюдаемый с задержкой рече-

вого развития, кистой головного мозга, рецидивирующей бронхиальной обструкцией, поперхиванием при еде твердой пищи и однократным эпизодом фебрильных судорог, гипокальциемией, явившейся случайной находкой, послужившей «ключом» к диагнозу. Второй случай: ребенок 9 лет, оперированный в 3 мес по поводу тетрады Фалло, наблюдаемый в дальнейшем в связи с рецидивирующей бронхиальной обструкцией, частыми, но нетяжелыми респираторными инфекциями. Без гипокальциемии, без судорог, с гипоплазией тимуса, акцент на которой был сделан лишь в возрасте 9 лет.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, дети, синдром Ди Джорджи, тимус

Summary

Del 22q11.2 syndrome is one of the most frequent genetic syndromes with clinical manifestations of immune deficiency, congenital heart defect, including aplasia or hypoplasia of thymus, and pathology of other organs. Disseminating knowledge about this syndrome among practicing pediatricians will allow not only to timely diagnose, but also to increase the life span of patients thanks to adequate management. In most cases, 22q11.2 deletion is detected during the study, of those 93% are sporadic cases, and only 7% inherited from parents, the incidence being from 1:3,000 to 1:6,000 of newborns, and

1:1,000-2,000 for some types of populations. More than 190 clinical variants of Di George syndrome symptoms have been described in all. Usually, DiGeorge syndrome is a combination of three most frequently observed forms: congenital heart defect, aplasia or hypoplasia of thymus, hypocalcaemia due to hypoplasia of parathyroid gland. The objective of therapy is to correct life-threatening conditions and improve quality of life by correcting morphological defects, infectious complications treatment and immunity defects compensation. Two clinical cases are presented in the article. First case: 3 year old, linked to care due to retardation of speech development, brain

cyst, relapsing bronchial obstruction, choking when consuming solid food, one-time precedent of febrile seizure and hypocalcaemia, which was diagnosed by accident but turned out to be a key to diagnosis. Second case: 9 year old, tetralogy of Fallot surgery at 3 months. Observed due to relapsing bronchial obstruction and frequent but mild respiratory infections. No hypocalcaemia, no seizures. Hypoplasia of thymus was diagnosed but focused upon only at age of 9 years.

Key words: primary immune deficiency, children, Di-George syndrome, thymus

Введение

Синдром делеции 22-й хромосомы (синдром del 22q11) — совокупность морфологических, иммунологических и неврологических изменений, которые являются следствием делеции длинного плеча одной копии 22-й хромосомы — del 22q11.2 [1] с неопределенным прогнозом развития в раннем возрасте [2].

Благодаря высокой вариабельности как самих клинических проявлений, так и степени их выраженности синдром del 22q11.2 получил в литературе множество названий: CATCH22 (Cardiac defects, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcaemia, del 22), Шпрингцена синдром (ВПС, врожденная расщелина нёба и лицевые аномалии), синдром Кайлера (синдром кричащего лица — ВПС в сочетании с асимметрией лица вследствие односторонней гипоплазии лицевых мышц) и др. [1, 3]. В случае del 22q11.2 хромосомы с иммунными дефектами применяют термин синдром Ди Джорджи (СДД), D82.1 в МКБ-Х. В то же время фенотип СДД описан при делециях 10p13-14, 17p13, 18q21, 4q21.3-q25, алкогольной и других фетопатиях [4, 5].

Историческая справка

Изолированная аплазия тимуса впервые была описана в 1929 г. J. Harrington. Сочетание аплазии тимуса с гипопаратиреозом — в 1959 г. A. Lobdell [6]. Триаду в виде ВПС, гипопаратиреоза и аплазии тимуса впервые описал американский эндокринолог A. Di George в 1965 г. [7, 8]. Предположение о взаимосвязи СДД с делецией длинного плеча 22-й хромосомы впервые было высказано в 1981 г. [4].

Этиология и патогенез

Основу данного синдрома составляют нарушения формирования органов, происходящих из третьей и

четвертой жаберных дуг: нижняя часть лицевого скелета, тимус, паращитовидная железа, верхние отделы сердца и магистральных сосудов. В большинстве случаев при исследованиях выявляется делеция 22q11.2, в 93% случаев возникающая спорадически, и лишь в 7% наследуемая по аутосомно-доминантному типу от одного из родителей. В редких случаях генетической причиной СДД является перестройка других хромосом [1, 7–9].

Несмотря на то, что размер выпадающего участка варьирует от 1,5–2 млн парных оснований (10–12% случаев) до 3 млн пар (85–90%), степень выраженности клинических проявлений не зависит от размера потерянного участка. А у пациентов с идентичными участками делеции имеют место разные фенотипические варианты синдрома. В то же время установлено, что потеря гена *TBX1* приводит к нарушению развития фарингеальных дуг, что приводит к нарушению формирования сердца и магистральных сосудов, иммунологическим нарушениям и т.д. Делеция гена *COMT* ассоциирована с поведенческими и умственными нарушениями [1].

К факторам риска развития del 22q11.2 относят сахарный диабет у матери, вирусную инфекцию и воздействие алкоголя в I триместре беременности [4].

Эпидемиология

Не имея половых и этнических различий, синдром del 22q11.2 занимает второе место по частоте после синдрома Дауна, встречаемость составляет от 1:3000 до 1:6000 новорожденных, в некоторых популяциях достигает 1:1000–2000 [1, 6, 7, 9].

Прогноз при СДД определяется выраженностью морфологических и иммунологических нарушений. При этом летальность на первом году жизни составляет порядка 4%. Основной причиной летальности являются ВПС (87%). Инфекционные и электролитные

нарушения занимают второе и третье место среди причин смерти у данных пациентов [2, 5, 7].

В большинстве случаев постановка диагноза происходит в детском возрасте. Так, по данным И.А. Пашниной, в возрасте до 6 мес диагноз был установлен в 50% случаев наблюдаемых ими детей, в возрасте с 2 до 7 лет — 28,9% случаев, с 9 до 16 лет — 21,1%. Постановка диагноза взрослым происходит, как правило, после рождения больного ребенка или в ходе генетического скрининга среди групп риска [5, 10].

Анализ литературы позволяет утверждать, что осведомленность медицинского сообщества о вариантах фенотипических проявлений делеции 22q11.2 остается ограниченной, в связи с чем многие взрослые с данной генетической поломкой, особенно не имеющие типичных клинических проявлений, остаются недиагностированными [5, 10].

Вариабельность клинических проявлений позволяет разделять СДД на полный и неполный (частичный), когда типичные проявления не имеют выраженных признаков иммунодефицита [1].

Диагностические критерии

Всего описано более 190 клинических вариантов проявления СДД. В классическом варианте СДД представляет собой триаду в виде наиболее часто встречающихся проявлений: ВПС, гипоплазия (аплазия) тимуса и гипокальциемия вследствие гипоплазии парашитовидной железы [7].

С целью облегчения диагностического поиска, а также выработки тактики ведения пациентов предложены критерии полного и частичного СДД.

Для полного СДД характерно сочетание всех четырех признаков:

- 1) снижение/отсутствие CD3+ Т-клеток (менее 50/мм³);
- 2) подтвержденная атимия в виде снижения ранних тимических мигрантов (CD3+CD45RA+CD62L+ кл/мм³ и/или TREC < 100/100 000 Т-клеток);
- 3) гипопаратиреоз;
- 4) ВПС.

Частичный СДД может иметь достоверные критерии в виде снижения или отсутствия CD3+ Т-клеток (менее 500/мм³) в течение первых трех лет жизни в сочетании с двумя из следующих признаков:

- 1) конотруктальный врожденный порок сердца (КТК ВПС);
- 2) лабораторная или клинически выраженная гипокальциемия;
- 3) делеция 22q11.2 хромосомы.

О вероятном частичном СДД следует говорить, имея сочетание: снижение уровня CD3+ Т-клеток (ме-

нее 1500/мм³) в течение первых трех лет жизни и делецию 22q11.2 хромосомы.

Отсутствие генетического подтверждения делеции при снижении уровня Т-клеток менее 1500/мм³ позволяет установить возможный частичный СДД при наличии ВПС или гипокальциемии, или дисморфизмов лица, или расщепления нёба [1].

Клинические проявления

Многообразие клинических проявлений СДД требует настороженности в отношении данного синдрома у специалистов различных направлений. Фенотипические варианты и частота указаны в таблице [1, 2, 7, 9].

Инструментально-лабораторная диагностика

Разнообразие фенотипических проявлений нашло отражение в изменениях, выявляемых как при лабораторной, так и при инструментальной диагностике.

Изменения в иммунной системе приводят к появлению лимфопении в клиническом анализе крови и снижению уровня наивных Т-лимфоцитов при иммунофенотипировании лимфоцитов, различной степени выраженности. Также отмечается снижение отношения уровня наивных Т-клеток к Т-клеткам памяти. Изменения уровня В-лимфоцитов вариативно, так же как и уровень иммуноглобулинов А, М и G, который варьирует от нормальных значений до выраженной гипогаммаглобулинемии [1].

С учетом частоты поражения парашитовидных и щитовидных желез оценке подлежат также уровень ионизированного кальция, паратиреоидный гормон и гормоны щитовидной железы.

Оценке с помощью инструментальных методов диагностики подлежат потенциальные органы-мишени при del 22q11.2. Так, с целью определения электрической активности сердца проводят исследование электрокардиограммы. ЭхоКГ выполняют для верификации пороков сердца. Назофарингеальную эндоскопию проводят с целью выявления пороков лицевого скелета. Специфическому обследованию (аудиометрия, осмотр с помощью щелевой лампы и т.д.) подлежат и другие органы и системы, подверженные поражению при делеции 22q11.2 [1].

При ультразвуковой диагностике плодов с СДД в 100% случаев определялся КТК ВПС, в 41% случаев — гипоплазия тимуса [9, 11].

Генетическое подтверждение

В большинстве случаев подтвердить генетический дефект удастся путем проведения флюоресцентной

Фенотипические варианты клинических проявлений

Фенотипический вариант	Частота	Примечание
Врожденный порок сердца	80%	Чаще в варианте: прерывания дуги аорты, общий артериальный ствол, тетрада Фалло
Иммунологические нарушения: грибковые заболевания, пневмоцистная инфекция, бактериальные и вирусные инфекции	77%	Чаще поражается Т-клеточное звено. Клинические проявления у пациента с полным синдромом Ди Джорджи аналогичны проявлениям у пациента с тяжелым комбинированным иммунодефицитом
Гипокальциемия/ гипопаратиреоз	Часто	Нефрокальциноз. Судорожный синдром в 40% случаев
Поражение носоглоточного аппарата	70–90%	В 36% случаев отмечается затруднение глотания за счет велофарингеальной недостаточности. Срыгивание через нос, в старшем возрасте — носовой оттенок голоса. Примерно у 1/4 пациентов встречаются расщелины нёба. Раздвоение уздечки нёба, гнусавый оттенок голоса, снижение обоняния, кондуктивная и/или сенсоневральная тугоухость
Характерные черты лица	Часто	Удлиненное лицо, микрогнатия, ретрогнатия, широкая переносица, мелкие зубы, асимметрия лица при плаче, опущенные вниз уголки рта, гипертелоризм глаз, низко посаженные и деформированные ушные раковины, бульбообразный кончик носа
Склонность к аутоиммунным заболеваниям	Частота не указана	Ювенильный ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Грейвса, аутоиммунный увеит, бронхиальная астма
Опорно-двигательная система	45%	Сколиоз, требующий хирургического лечения в 6% случаев. Аномалии шейных позвонков, грудные позвонки в форме бабочек
Гематологическая система	30%	Тромбоцитопения
Задержка физического развития	Часто	Низкое и дисгармоничное по массе
Задержка речевого и психомоторного развития	70–90%	У 10–30% пациентов с синдромом del 22q11.2 в подростковом и взрослом возрасте отмечаются биполярные расстройства, шизофрения, шизоаффективные расстройства

гибридизации *in situ* (FISH) с ДНК-зондом TUPLE 1 (HIRA) с целью верификации генетического дефекта. В том случае, когда FISH-гибридизация не дала ответ на вопрос о генетической основе СДД, проводят хромосомный микроматричный анализ или сравнительную геномную гибридизацию. Альтернативными методами выявления генетической причины синдрома могут быть мультиплексная лигазная амплификация (MLPA), прямое секвенирование по Сенгеру гена *TBX1* или определение делеции/дупликации в гене *TBX1* методом MLPA [1].

Лечение

Целью лечения при данном синдроме является коррекция жизнеугрожающих состояний и обеспечение хорошего качества жизни пациента путем коррекции морфологических дефектов, лечения/профилактики инфекционных осложнений и компенсации иммунологических дефектов.

Хирургическая коррекция пороков развития не отличается от коррекции пороков при других состояниях, однако требует особой осторожности в отношении инфекционных осложнений [1].

С целью возмещения сниженного уровня иммуноглобулинов проводят их внутривенное введение (в дозе 0,4–0,6 г/кг 1 раз в 3–4 нед), контролируя концентрацию в крови перед введением, для поддержания целевого уровня 6–7 г/л IgG. В случае нормальной концентрации IgG и нарушения специфического антителообразования средняя доза для регулярного введения внутривенных иммуноглобулинов — 0,5 г/кг массы тела [1].

Профилактика инфекционных осложнений проводится весь период лимфопении в возрастных дозах ко-тримоксазолом, азитромицином, флуконазолом и другими препаратами [1].

Заместительная терапия препаратами кальция проводится у детей с гипокальциемией. Мониторинг уровня кальция рекомендовано выполнять в течение жизни с последующей коррекцией доз препаратов кальция и, возможно, терапией витамином D [1].

Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение № 1. Пациент В., 3 года, родился от молодых здоровых родителей. Мать ребенка наблюдается кардиологом с диагнозом про-

лапс митрального клапана 1 ст., эндокринологом — аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз. От первой беременности, протекавшей на фоне угроз прерывания на 12-й и 20-й неделях, потребовавших стационарного лечения. Роды первые, срочные, через естественные родовые пути. Масса тела при рождении 3000 г, длина 51 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Был выписан из родильного дома на 4-е сутки жизни. Рос и развивался по возрасту. Вакцинирован по возрасту, без патологических реакций. Наблюдается неврологом в связи с задержкой речевого развития, кистой головного мозга; ортопедом с диагнозом плоскостопия. Наследственность по атопии, бронхолегочной патологии не отягощена. Мертворожденных, смертей в раннем возрасте, бесплодных пар в родословной нет. Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 8 мес ребенок был госпитализирован в стационар в связи с кашлем, фебрильной лихорадкой, поперхиванием при употреблении жидкой пищи. Выписан из стационара через 23 дня с диагнозом «острый бронхолит, дыхательная недостаточность (ДН) I ст. Фебрильные судороги». В возрасте 1 года 3 мес повторно госпитализирован в стационар, трактовался как пациент с диагнозом «обструктивный бронхит, ДН I ст.». В возрасте 2 лет трижды госпитализирован в стационары города в связи с развитием бронхиальной обструкции на фоне вирусной инфекции. В этом же возрасте для исключения муковисцидоза была проведена потовая проба — хлориды 51 ммоль/л (норма до 60).

В возрасте 3 лет ребенок был осмотрен пульмонологом, трактовался как пациент с рецидивирующим бронхитом. Рекомендована терапия будесонидом 500 мкг/сут длительностью 3 мес. На фоне терапии сохранялись эпизоды бронхиальной обструкции на фоне респираторных инфекций, мама отмечала появление рецидивирующего кандидоза полости рта, в связи с чем мама самостоятельно отменила терапию будесонидом через 1 мес от начала терапии. С целью уточнения диагноза ребенок был госпитализирован для обследования. При осмотре обращали на себя внимание низко посаженные уши, гипоплазия крыльев носа, квадратный кончик носа, синдактилия II–III пальцев стоп, короткий систолический шум в точке Боткина–Эрба. Однократно в ходе госпитализации при эмоциональном волнении был зафиксирован симптом Труссо. При анализе лабораторных данных обращали на себя внимание: лимфопения (лимфоциты 19%, абс. 1520), повышенный уровень IgE 112,5 МЕ/мл (норма до 45). Уровни остальных иммуноглобулинов были в пределах нормальных значений: IgA 1,46 г/л (норма 0,7–4,0), IgG 8,0 г/л (норма 7,0–16,0), IgM 0,87 г/л (норма 0,4–2,3). В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание снижение уровня ионизированного кальция до 0,92–1,13 при норме 1,15–1,27. При этом уровень общего кальция оставался в пре-

делах нормальных значений. Уровень паратгормона был снижен — 0,8 пмоль/л (норма 1,6–6,9). По данным электрокардиографии выявлены одиночные предсердные экстрасистолы. По данным ЭхоКГ на уровне ствола легочной артерии отмечено ускорение кровотока до 1,31 м/с, градиент давления 7 мм рт.ст. По данным УЗИ брюшной полости выявлена умеренная гепатомегалия. УЗИ почек и мочевого пузыря патологии не выявили. Компьютерная томография органов грудной клетки выявила гипоплазию тимуса и праворасположенную аорту. При эндоскопии выявлено сужение в верхней трети трахеи и на границе верхней и средней трети пищевода за счет прилегающей пульсирующей стенки аорты. В связи с подозрением на СДД было рекомендовано генетическое исследование, которое подтвердило наличие делеции 22q11.2. Катамнестическое наблюдение за данным пациентом до возраста 7 лет: ребенок находился на домашнем обучении, респираторными инфекциями болел 1–2 раза в год, в виде легкой ринореи. В динамике уровни иммуноглобулинов А, М, G сохранялись в пределах нормальных референсных значений. Заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами не требовалась.

Клиническое наблюдение № 2. Пациент М., 9 лет. Из анамнеза жизни известно, что ребенок с отягощенной по атопии наследственностью (у отца аллергический ринит, у деда по линии отца бронхиальная астма), третьей беременности (1 — ребенок здоров, 2 — замершая беременность, 3 — настоящая), протекавшей на фоне угрозы прерывания с амбулаторным лечением. Роды вторые, срочные, через естественные родовые пути. Масса при рождении 3190 г, длина 50 см. Оценка по шкале Апгар 9/7 баллов. В периоде новорожденности выявлена тетрада Фалло, оперативное лечение проведено в 3 мес. Судороги отрицают. Наблюдается аллергологом с диагнозом «атопический дерматит», ортопедом с диагнозом «болезнь Шпренгеля», пульмонологом — «рецидивирующий бронхит». В периоде от 2 до 5 лет находился на базисной терапии пульмикортом 500 мкг/сут, на фоне которой сохранялась бронхиальная обструкция при респираторных инфекциях, с частотой 5–6 раз в год. С возраста 6 лет до 9 лет длительную терапию ингаляционными стероидами не получал. Бронхиальная обструкция на фоне ОРЗ купировалась коротким курсом бронхолитиков и будесонида в дозе 1000 мкг/сут. При осмотре обращали на себя внимание: низкопосаженные уши, гипоплазия крыльев носа, «вздернутый» кончик носа. При лабораторном обследовании отмечено: лимфопения (1480 абс., 10%), нормальный уровень общего и ионизированного кальция, нормальные уровни иммуноглобулинов А, М, G и Е. По данным электрокардиографии патологии не выявлено. По данным ЭхоКГ — состояние после оперативного лечения тетрады Фалло. В возрасте

9 лет проведена компьютерная томография органов грудной клетки, где впервые была описана гипоплазия тимуса. В ходе ретроспективного анализа ранее проведенных компьютерных томографий с возраста 1 год до 9 лет также отмечена гипоплазия тимуса, отсутствие изменений легочной паренхимы, внутригрудной лимфаденопатии. В связи с гипоплазией тимуса у пациента с тетрадой Фалло было проведено генетическое исследование — выявлена делеция 22q11.2, что подтвердило синдром Ди Джорджи.

Заключение

Современные достижения детской хирургии, иммунологии, генетики и репродуктологии прогнозируют рост популяции пациентов с 22q11.2. Совершенствование генетических методов диагностики откроет нам новые, более «мягкие» фенотипы данного синдрома и потребует большей настороженности в отношении него со стороны специалистов различных направлений.

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Синдром делеции 22 хромосомы (синдром Ди Георга (Ди Джорджи) 2018 [Clinical recommendations. Chromosome 22 Deletion Syndrome (Di George syndrome (Di Giorgi) 2018 (In Russ.)].
2. Разживин С.А., Демяшклина М.С. и др. Синдром Ди Джорджи — сложный клинический случай. Трудный пациент 2018; 16 (1–2): 32–35 [Razhivin S.A., Demyashkina M.S. i dr. Di George syndrome — a complex clinical case. Trudnyj pacient 2018; 16 (1–2): 32–35 (In Russ.)].
3. Новикова И.В., Хурс О.М. и др. Синдром Ди Джорджи: морфологический спектр патологии. Детская медицина Северо-Запада 2020; 8 (1): 255 [Novikova I.V., Hurs O.M. i dr. Di George syndrome: morphological spectrum of pathology. Detskaya medicina Severo-Zapada 2020; 8 (1): 255 (In Russ.)].
4. Никитина И.А., Цой Е.Г., Цигельник С.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Рудаева Е.В. Клинический случай синдрома делеции хромосомы 22q11.2 (Синдром Ди Джорджи). Мать и дитя в Кузбассе 2020; 1 (80): 44–47. doi: 10.24411/2686-7338-2020-10008 [Nikitina I.A., Coj E.G., Cigel'nik S.V., Mozes V.G., Elgina S.I., Rudaeva E.V. Clinical case of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (Di George Syndrome). Mat i ditya v Kuzbasse 2020; 1 (80): 44–47. doi: 10.24411/2686-7338-2020-10008 (In Russ.)].
5. Новикова И.В., Венчикова Н.А., Требка Е.Г., Громыко О.А., Савенко Л.А., Крицкая Т.М. Семейный случай синдрома микроделеции 22q1.2 у плода, аборированного во II триместре беременности. Пренатальная диагностика 2020; 19 (2): 133–137 [Novikova I.V., Venchikova N.A., Trebka E.G., Gromyko O.A., Savenko L.A., Krickaya T.M. A familial case of 22q1.2 microdeletion syndrome in a fetus ablated in the second trimester of pregnancy. Prenatalnaya diagnostika 2020; 19 (2): 133–137 (In Russ.)].
6. Антоненко В.Г., Котлукова Н.П., Козлова Ю.О., Золотухина Т.В. Рекомендации по выявлению и ведению пациентов с синдромом делеции 22q11.2. Клиническая генетика в педиатрии. Педиатрия 2015; 94 (4): 63–68 [Antonenko V.G., Kotlukova N.P., Kozlova Yu.O., Zolotuhina T.V. Recommendations for the identification and management of patients with 22q11.2 deletion syndrome. Clinical Genetics in Pediatrics. Pediatriya 2015; 94 (4): 63–68 (In Russ.)].
7. Намазова-Баранова Л.С., Гинтер О.В., Полунина Т.А., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Моспан Т.Я. Синдром делеции 22q11.2: симптомы, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии 2016; 15 (6): 590–595. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1656 [Namazova-Baranova L.S., Ginter O.V., Polunina T.A., Davydova I.V., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Zhurkova N.V., Mospan T. Ya. 22q11.2 deletion syndrome: symptoms, diagnosis, treatment. Voprosy sovremennoj pediatrii 2016; 15 (6): 590–595. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1656 (In Russ.)].
8. Repetto G.M., Guzman M.L., Delgado I. et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. BMJ Open 2014; 4 (11): e0050415. doi:10.1136/bmjopen-2014-005041.
9. Кореньюк Е.С., Ярошевская Т.В., Самоilenko И.Г., Баралей Т.В. Особенности диагностики и тактики ведения пациента с синдромом Ди Джорджи. Здоровье ребенка 2016; 3 (71): 124–127 [Korenyuk E.S., Yaroshevskaya T.V., Samojlenko I.G., Baralej T.V. Features of diagnosis and tactics of managing a patient with Di George syndrome. Zdorove rebenka 2016; 3 (71): 124–127 (In Russ.)].
10. Пашнина И.А., Власова Е.В., Дерябина С.С. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с синдромом Ди Джорджи. Российский иммунологический журнал 2019; 22 (3): 1239–1243. <https://doi.org/10.31857/S102872210007261-2> [Pashnina I.A., Vlasova E.V., Deryabina S.S. Clinical and laboratory characteristics of patients with Di George syndrome. Rossijskij immunologicheskij zhurnal 2019; 22 (3): 1239–1243. <https://doi.org/10.31857/S102872210007261-2> (In Russ.)].
11. De Decker R., Bruwer Z., Hendricks L., Schoeman M., Schutte G., Lawrenson J. Predicted v. real prevalence of the 22q11.2 deletion syndrome in children with congenital heart disease presenting to Red Cross War Memorial Children's Hospital, South Africa: A prospective study. S. Afr. Med. J. 2016; 106 (6): 11003.

Поступила в редакцию 12.12.2021 г.

Сведения об авторах:

Мельник Светлана Ивановна — заведующая детским пульмонологическим отделением Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ассистент кафедры педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: si.melnik@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-0465-3968;

Шмелева Ирина Олеговна — врач-пульмонолог детского пульмонологического отделения Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0000-0001-9506-9286;

Сергеев Кирилл Владимирович — врач-педиатр детского пульмонологического отделения Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: pulmodeti1@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-6062-4240;

Азарова Екатерина Олеговна — врач-пульмонолог детского пульмонологического отделения Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: pulmodeti1@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-3387-536X;

Омельченко Татьяна Викторовна — врач-пульмонолог детского пульмонологического отделения Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: pulmodeti1@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-3213-7015;

Мельникова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: melnikovai@yandex.ru; ORCID 0000-0001-2345-6786.



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



**БЕСПЛАТНАЯ
ПОМОЩЬ**
в отказе от курения
8 800 200 0 200

**УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ**
www.takzdorovo.ru

Эффективность трансбронхиальной криобиопсии легкого в сравнении с трансбронхиальной щипцевой биопсией в диагностике диссеминированных заболеваний легких

Г.С. Беляев¹, И.В. Васильев¹, И.С. Маменко¹, И.А. Табанакова¹,
Т.А. Новицкая², П.К. Яблонский^{1,2}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский государственный университет

Comparison of the efficacy of transbronchial cryobiopsy with transbronchial forceps biopsy in the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases

G. Belyaev¹, I. Vasilev¹, I. Mamenko¹, I. Tabanakova¹, T. Novickaya²,
P. Yablonskiy^{1,2}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

С учетом разнообразия нозологических форм диссеминированных заболеваний легких дифференциальная диагностика между ними затруднена и требует морфологической верификации. К малоинвазивным методам морфологической верификации относится трансбронхиальная щипцевая биопсия легкого. Она является менее травматичной в сравнении с хирургической биопсией, но сопровождается получением меньшего объема биологического материала, который нередко содержит артефакты в связи с раздавливанием его щипцами. В 2008 г. впервые предложена методика трансбронхиальной криобиопсии легкого для морфологической верификации заболеваний легких. Эффективность трансбронхиальной криобиопсии легкого для диагностики диссеминированных заболеваний различается по данным разных источников, однако на основании данных метаанализов можно судить о приближении ее к «золотому стандарту» —

хирургической биопсии легкого. В России, однако, применение криометодик ограничивается единичными клиническими центрами, что может быть обусловлено отсутствием достаточного числа публикаций в отечественной литературе. **Целью исследования** являлась оценка эффективности трансбронхиальной криобиопсии в сравнении с трансбронхиальной щипцевой биопсией у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких. **Материалы и методы исследования.** Критерии включения: наличие диссеминированного заболевания легких неизвестной этиологии, необходимость инвазивной диагностики. Критерии исключения: ОФВ₁ менее 40%. Симультанно последовательно выполнялись трансбронхиальная щипцевая биопсия легкого и трансбронхиальная криобиопсия легкого. **Результаты исследования.** Из 21 пациента, которые были включены в исследование, верифицировать процесс удалось у 17 (80,95%). Из них саркоидоз легких выявлен в 12 (57,14%) случа-

ях, туберкулез легких — в 3 (14,28%), микобактериоз легких — в 2 (9,52%). Диагноз верифицирован по данным криобиопсии легкого у 15 пациентов (71,42%), по данным щипцевой биопсии легкого — у 10 (47,61%). **Заключение.** Трансбронхиальная криобиопсия легкого показывает лучшую эффективность в сравнении с трансбронхиальной щипцевой биопсией. Криобиопсия может сочетаться с трансбронхиальной щипцевой биопсией при наличии изменений в верхушках легких и/или при невозможности заведения криозонда в «безопасную» зону. Необходимо продолжение исследования для подтверждения выводов на большем клиническом материале.

Ключевые слова: трансбронхиальная криобиопсия, трансбронхиальная щипцевая биопсия, диссеминированные заболевания легких, инвазивная диагностика

Summary

Introduction. Pathologies included in the diffuse parenchymal lung disease group are numerous, differential diagnosis between them is difficult and requires morphological verification. There are minimally invasive methods of morphological verification, such as transbronchial forceps lung biopsy, which is less traumatic compared to surgical biopsy, but is accompanied by a smaller volume of biological material, which often contains artifacts due to damaging with forceps. In 2008, for the first time, a method of transbronchial lung cryobiopsy was proposed for morphological verification of lung diseases. The effectiveness of cryobiopsy for diagnosing diffuse parenchymal lung diseases differs according to different

sources, however, based on the data of meta-analyses, it can be said that the effectiveness of cryobiopsy is approaching the “gold standard” of surgical lung biopsy. In Russia, however, the use of cryotechniques is limited to single clinical centers, which may be due to the lack of a sufficient number of publications in the domestic literature. **The aim of the study** was to evaluate the efficacy of transbronchial cryobiopsy versus transbronchial forceps biopsy in patients with diffuse parenchymal lung disease. **Materials and methods.** Inclusion criteria: presence of diffuse parenchymal lung disease of unknown etiology, need for invasive diagnostics. Exclusion criteria: FEV1 less than 40%. Transbronchial forceps lung biopsy and transbronchial lung cryobiopsy were performed simultaneously. **Results.** Of 21 patients included in the study, the process was verified in 17 (80.95%). Lung sarcoidosis was detected in 12 (57.14%) cases, pulmonary tuberculosis — in 3 (14.28%), pulmonary mycobacteriosis — in 2 (9.52%). The diagnosis was verified according to cryobiopsy in 15 patients (71.42%), according to forceps lung biopsy in 10 (47.61%). **Conclusion.** Transbronchial cryobiopsy of the lung shows better efficacy in comparison with transbronchial forceps biopsy. Cryobiopsy can be combined with transbronchial forceps biopsy if there is a pathology in the apex of the lungs and/or if it is impossible to place the cryoprobe in the “safe” zone. Further research is needed to confirm the findings on a larger clinical material.

Key words: transbronchial cryobiopsy, transbronchial forceps biopsy, diffuse parenchymal lung diseases, invasive diagnostics

Введение

Диссеминированные заболевания легких (ДЗЛ) — группа патологий, характеризующаяся поражением мелких дыхательных путей, альвеол, интерстиция легких, объединенных общим признаком — наличием диссеминации в легочной ткани, выявляемой рентгенологически. По различным данным ДЗЛ составляют до 20% от общего числа всех легочных заболеваний [1, 2]. Учитывая разнообразие нозологических форм ДЗЛ, характеризующихся схожей клинико-рентгенологической картиной, дифференциальная диагностика между ними затруднена и требует морфологической верификации [3, 4].

Хирургическая биопсия легкого рассматривается в качестве «золотого стандарта» морфологической верификации заболеваний легких, сопровождающихся диссеминацией [5–7]. Хирургическая биопсия позволяет получить достаточный объем ткани легкого

и лимфоузлов средостения для морфологических исследований в 95% случаев [8], но имеет наибольшее количество осложнений среди доступных методов верификации (летальность — 2,7%, прогрессирование основного заболевания — 3,3%, продленный сброс воздуха — 2,5%) [7, 9].

Существуют менее инвазивные методы морфологической верификации, такие как трансбронхиальная щипцевая биопсия легких (ТББЛ) и трансбронхиальная игловая биопсия лимфоузлов средостения [10, 11]. Меньшая в сравнении с открытой биопсией инвазивность ТББЛ сопровождается получением меньшего объема биологического материала, который нередко содержит артефакты в связи с раздавливанием его щипцами [12]. ТББЛ имеет высокую (до 70–80%) чувствительность для диагностики саркоидоза легких и значительно меньшую (около 30%) для интерстициальных пневмоний [9, 12]. Трансбронхиальная игловая биопсия лимфоузлов средостения может быть

использована как метод верификации только в случае увеличения лимфоузлов средостения, что визуализируется по данным компьютерной томографии [10].

В 2008 г. впервые предложена методика трансбронхиальной криобиопсии легкого (ТБКЛ) для морфологической верификации заболеваний легких [13]. В сравнении с трансбронхиальной щипцевой биопсией криобиопсия позволяет получать больший объем биологического материала, не подверженного механической деформации, но меньший в сравнении с хирургической биопсией [9, 12]. Количество осложнений при ТБКЛ меньше, чем при хирургической биопсии [12], а по некоторым данным осложнения при трансбронхиальной криобиопсии сравнимы с трансбронхиальной щипцевой биопсией [5] при условии соблюдения правил безопасности [5, 12]. Эффективность ТБКЛ для диагностики ДЗЛ отличается по

разным источникам [5, 9, 14], однако на основании данных метаанализов можно судить о приближении эффективности ТБКЛ, находящейся на уровне 80–85% [5, 15, 16], к «золотому стандарту» — хирургической биопсии легкого, эффективность которой достигает 95–98% [7, 17].

В России, однако, применение криометодик ограничивается единичными клиническими центрами, что может быть обусловлено отсутствием достаточного числа публикаций в отечественной литературе [14, 18, 19].

Цель работы

Целью работы было сравнить эффективность трансбронхиальной криобиопсии и трансбронхиальной щипцевой биопсии у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких.

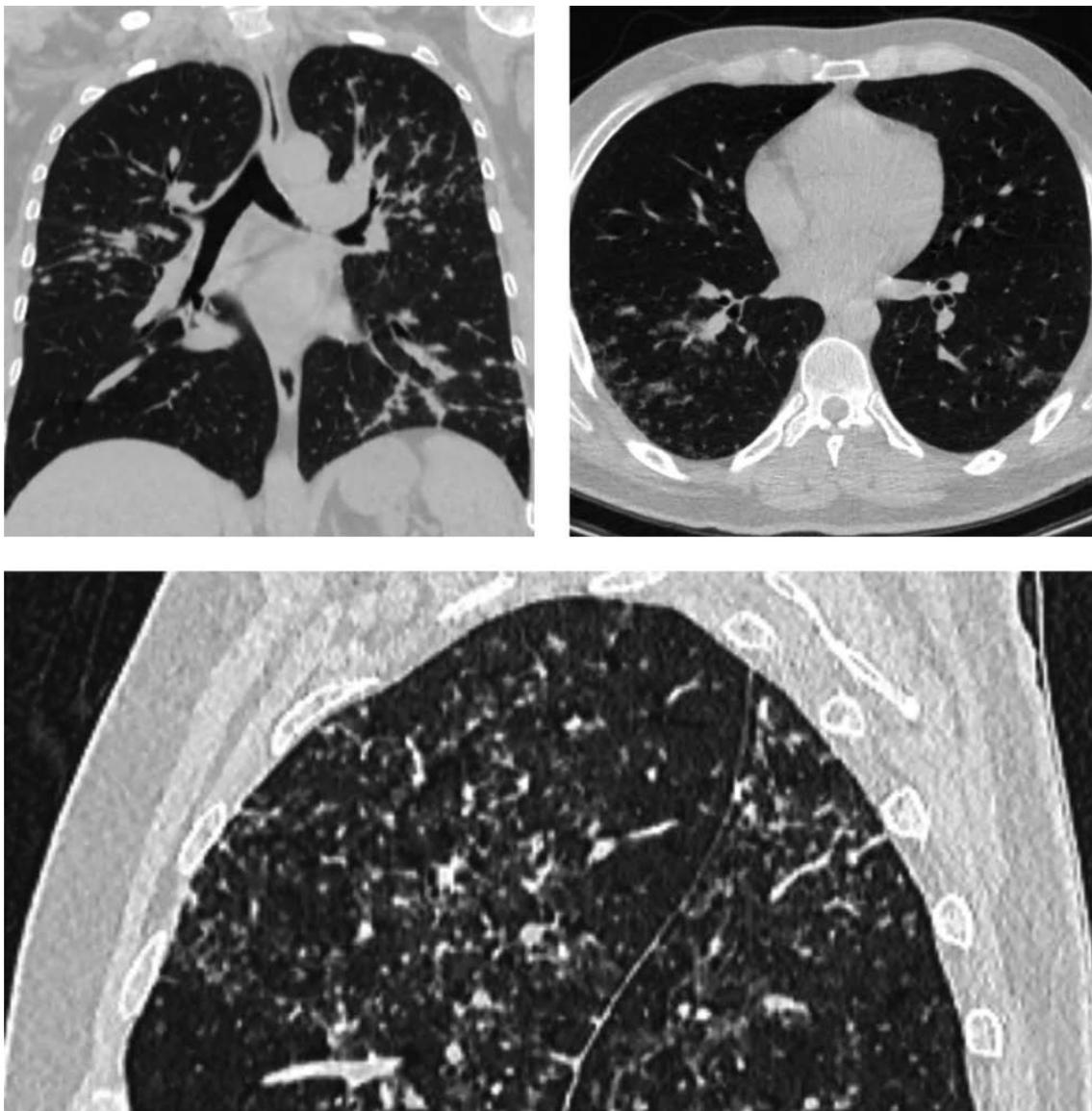


Рис. 1. МСКТ-изображения диссеминированных заболеваний легких

Материалы и методы исследования

Таблица 1

Критерии включения: наличие ДЗЛ неизвестной этиологии, необходимость инвазивной диагностики.

Критерии исключения: ОФВ₁ менее 40%.

Примеры диссеминированных изменений представлены на срезах мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) на рис. 1.

Дизайн исследования. Всего за период с января по май 2022 г. на базе Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии было выполнено 21 инвазивное вмешательство. Симультанно последовательно выполнялась трансбронхиальная щипцевая биопсия легкого и трансбронхиальная криобиопсия легкого (рис. 2). Характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Методика исследования. Перед началом манипуляции определялась зона наибольших изменений по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости.

Исследование выполнялось под наркозом, с искусственной вентиляцией легких с использованием высокочастотного катетера. Видеобронхоскоп (PentaxEB-1975K) с наружным диаметром 6,1 мм, диаметром инструментального канала 2,8 мм вводился в трахеобронхиальное дерево до сегментарных бронхов через тубус ригидного бронхоскопа с наружным диаметром 13 мм и внутренним диаметром 12 мм.

Первым этапом выполнялась ТББЛ. По инструментальному каналу эндоскопа в целевой бронх заводились эндоскопические щипцы с гладкими браншами. Под контролем рентгеноскопии, осуществлявшейся посредством С-дуги, щипцы проводились в предварительно определенный сегмент, и, отступя 1 см от плевры, выполнялась биопсия.

Количество биоптатов варьировалось от 4 до 6, один биоптат помещался в изотонический раствор натрия хлорида, остальные — в 10% формалин.

Вторым этапом выполнялась ТБКБ. Перед началом криобиопсии в целевой бронх параллельно гибкому эндоскопу устанавливался баллон типа Фогарти и фиксировался лейкопластырем к краю тубуса ригидного бронхоскопа (рис. 3).

По инструментальному каналу гибкого эндоскопа в сегментарный бронх вводился криозонд диаметром 1,9 мм, длиной 90 см, подключенный к аппарату криохирургии ERBECRYO 2 (ERBE, Германия). Под контролем рентгеноскопии криозонд устанавливался в предварительно определенный сегмент, отступя 1 см от плевры. Затем выполнялась подача углекислого газа через криозонд (заморозка), вследствие чего происходила криоадгезия участка легкого. Время заморозки составляло от 3 до 5 с (в 19 случаев из 21 время заморозки составило 5 с). Эндоскоп вместе

Характеристика пациентов

Показатель	Значение
Количество пациентов, абс. число (%)	21 (100)
Мужчины, абс. число (%)	12 (57,14)
Женщины, абс. число (%)	9 (42,85)
Возраст, годы (среднее значение)	23–72 (43,7)
Курящие и когда-либо курившие, абс. число (%)	11 (52,38)
Бросившие курить, абс. число (%)	3 (14,28)
Электронные сигареты, абс. число (%)	1 (4,76)
Перенесенный туберкулез в анамнезе, абс. число (%)	1 (4,76)
Наличие жалоб при поступлении, абс. число (%)	8 (38,09)
Предшествующая химиотерапия по поводу туберкулеза легких, абс. число (%)	1 (4,76)

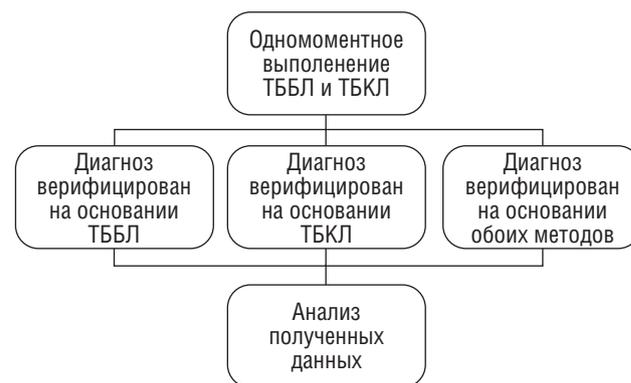


Рис. 2. Дизайн исследования. ТББЛ — трансбронхиальная биопсия легких; ТБКЛ — трансбронхиальная криобиопсия легких

с криозондом и биоптатом извлекался единым блоком. После извлечения сразу же раздувался баллон и производилась контрольная бронхоскопия с целью мониторинга кровотечения, контроля положения и степени раздутия баллона. Биоптаты помещались в изотонический раствор натрия хлорида. После окончания операции биоптаты заливались формалином и направлялись на гистологическое исследование, один или 1/2 биоптата оставались в изотоническом растворе натрия хлорида.

Количество биоптатов варьировалось от 2 до 4, размеры от 0,2×0,3 до 0,6×0,7 см (рис. 4).

После окончания манипуляции выполнялась контрольная рентгеноскопия для исключения пневмоторакса. На следующий день выполнялась контрольная рентгенография органов грудной клетки.

Биопсийный материал отправлялся на патогистологическое исследование и полимеразную цепную реакцию на определение ДНК микобактерий туберкулеза.

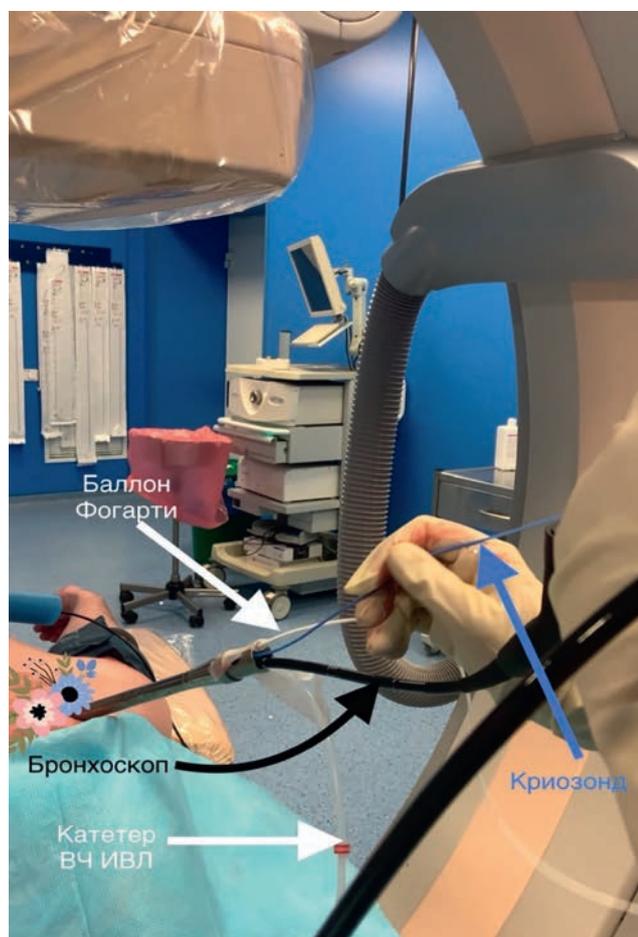


Рис. 3. Расположение инструментов при выполнении трансбронхиальной криобиопсии легких

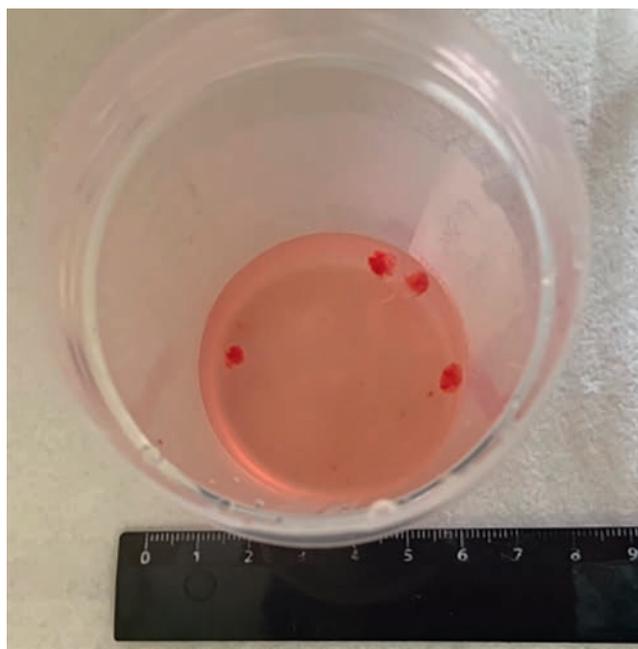


Рис. 4. Размеры криобиоптатов

Результаты исследования

Из 21 пациента, включенного в исследование, верифицировать процесс удалось у 17 (80,95%). Из них саркоидоз легких выявлен в 12 (57,14%) случаях, туберкулез легких — в 3 (14,28%), микобактериоз легких — в 2 (9,52%). Данные представлены в табл. 2.

Диагноз верифицирован по данным ТБКЛ у 15 пациентов (71,42%), по данным ТББЛ у 10 (47,61%). Только на основании ТББЛ, при негативном результате ТБКЛ диагноз установлен в 2 (9,52%) случаях. Только на основании ТБКЛ, при негативном результате ТББЛ диагноз установлен в 7 (33,33%) случаях. На основании обоих методов диагноз верифицирован в 8 (38,09%) случаях, однако в одном случае по гистологическим данным ТБКЛ выявлены казеозно-некротические гранулемы и кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), а по данным ТББЛ неказеозные гранулемы, КУМ выявлены не были.

Осложнений зафиксировано не было.

Обсуждение результатов

Проведенная работа отражает опыт одновременного выполнения ТБКЛ и ТББЛ и является частью проспективного одноцентрового исследования, посвященного поиску клинико-рентгенологических предикторов, могущих повлиять на выбор метода инвазивной диагностики у пациентов с диссеминированными заболеваниями легких. В результате проведенной работы получены удовлетворительные (80,95%) результаты верификации по сумме обоих методов. Полученные негативные результаты, а также результаты, полученные только на основании ТББЛ, при отрицательной ТБКЛ, требуют дополнительного обсуждения.

Неудачи верификации. Из 4 пациентов, у которых не удалось верифицировать заболевание, у одного установлен диагноз «саркоидоз легких» на основании клинико-рентгенологических данных (отрицательная рентгенологическая динамика на фоне приема противотуберкулезных препаратов, отсутствие жалоб, характерных для прогрессирования туберкулеза легких), при отсутствии выявления туберкулеза легких по данным ТББЛ и ТБКЛ. Следующему пациенту диагностирована саркоидная реакция на фоне имеющегося хронического лимфолейкоза на основании клинико-рентгенологических данных и отсутствия выявления туберкулеза легких по данным ТББЛ и ТБКЛ. У одного пациента диагноз остался неясен, пациент выписан под наблюдение пульмонолога. Последнему пациенту установлен диагноз «туберкулез легких» на основании выявления микобактерий туберкулеза в мокроте на следующий день после выполнения ТБКЛ и ТББЛ.

Разделение пациентов по способу верификации

Метод верификации	Количество верификаций (%)	Диагноз, количество случаев (%)		
		саркоидоз	туберкулез легких	микобактериоз легких
ТБКЛ, всего	15 (71,42)	11 (52,38)	2 (9,52)	2 (9,52)
ТББЛ, всего	10 (47,61)	7 (33,3)	1 (4,76)	2 (9,52)
ТБКЛ(+), ТББЛ(+)	8 (38,09)	5 (23,8)	1 (4,76)	2 (9,52)
ТББЛ(+), ТБКЛ(-)	2 (9,52)	1 (4,76)	1 (4,76)	0
ТБКЛ(+), ТБКЛ(-)	7 (33,33)	6 (28,57)	1 (4,76)	0

Примечание: ТББЛ — трансбронхиальная биопсия легких; ТБКЛ — трансбронхиальная криобиопсия легких.

Таким образом, только один из четырех пациентов выписан с неясным диагнозом.

Клинико-рентгенологические характеристики пациентов с негативными результатами ТББЛ и ТБКЛ представлены в табл. 3.

У трех из четырех пациентов биопсии выполнялись из верхних долей легких, у одного из верхней и нижней долей правого легкого. Все пациенты имели в анамнезе стаж курения.

Верификация на основании ТББЛ. Верификация на основании ТББЛ при негативном результате ТБКЛ получена у 2 пациентов, у одного на основании гистологического анализа биологического материала установлен диагноз «саркоидоз легких», у другого установлен диагноз «туберкулез легких», на основании выделения ДНК микобактерий туберкулеза методом полимеразной цепной реакции из биоптата легкого.

Существуют единичные публикации, подтверждающие возможность выделения жизнеспособных микобактерий туберкулеза и ДНК микобактерий методом посева криобиоптата [20], что оставляет вопрос о бактериологической диагностике туберкулеза методом криобиопсии открытым, тогда как возможность ТББЛ выявлять жизнеспособные микобактерии и определять чувствительность антибиотиков к ним известна [21, 22]. Клинико-рентгенологическая характеристика пациентов представлена в табл. 4.

Как показано в табл. 4, у одного из пациентов щипцевая биопсия выполнена из 1-го и 2-го сегментов правого легкого, тогда как криобиопсия только из 2-го сегмента. Это связано с невозможностью провести криозонд в проекцию 1-го сегмента, что в свою очередь наложило ограничение на выполнение криобиопсии и, видимо, именно это повлияло на отсутствие морфологической верификации.

Мы уже отмечали сложности и ограничения при выполнении криобиопсии из верхушек легких [18], однако данных в литературе, отражающих сходные проблемы, нами не найдено.

Осложнения. Отсутствие осложнений, вероятно, обусловлено выполнением рекомендаций по безопасному выполнению ТБКЛ, опубликованных в 2019 г. [12]. Рекомендации включают в себя использование баллона типа Фогарти для предотвращения легочных кровотечений, рентгеноскопию для контроля безопасного расположения зонда относительно плевры и корня легкого, ориентируясь на схему «безопасных зон» [12, 23], использования криозонда диаметром 1,9 мм [12]. Время заморозки в большинстве случаев составило 5 с и было основано на отсутствии увеличения размера биоптата при 5-секундной, 6-секундной или 7-секундной заморозке по данным литературы [12, 24]. Есть данные об отсутствии достоверных статистических различий в частоте пневмоторакса между ТББЛ и ТБКЛ, при достоверно более высокой частоте легочных кровотечений при ТБКЛ [5], однако при использовании баллона типа Фогарти частота легочных кровотечений значительно уменьшается [12].

На рис. 5 показаны примеры безопасного расположения щипцов и криозонда под контролем рентгеноскопии.

На рис. 6 представлены примеры расположения баллона типа Фогарти в просвете трахеобронхиального дерева.

Технические сложности. В 3 наблюдениях из 21 происходило смещение баллона Фогарти, предусмотренного в целевой бронх, при извлечении гибкого бронхоскопа с криозондом, однако ни в одном из случаев это не привело к легочному кровотечению. Вероятнее всего, это происходило из-за слабой фиксации баллона к тубусу ригидного бронхоскопа. В одном случае была повреждена оплетка эндоскопа в дистальной части при его извлечении, герметичность бронхоскопа нарушена не была. Скорее всего, бронхоскоп был поврежден, «зацепившись» за дистальный конец неверно позиционированного в просвете трахеи тубуса ригидного бронхоскопа. Все перечисленные технические сложности не привели к осложнениям и могут быть предупреждены.

Таблица 3

Клинико-рентгенологические характеристики неинформативных случаев инвазивной верификации

Возраст, лет	Пол	Жалобы	Диагноз при поступлении	Стаж курения пачко/лет	Предшествующая химиотерапия по поводу туберкулеза легких	Динамика по МСКТ	Наиболее пораженные сегменты	Сегменты биопсии		Количество биоптатов		Окончательный диагноз
								ТБЛ	ТБКЛ	ТБЛ	ТБКЛ	
36	М	Нет	Туберкулез легких	36	99 доз, по схеме (H, Z, R, E, Carb, Sfx)	Без динамики	ПС и ЛС 1, 2	ПС 2, 3	ПС 2, 3	6	3	Саркоидоз II стадии
68	М	Одышка, субфебрильная температура тела, ночная потливость	ИЗЛ, неуточненная	38, не курит последние 8 лет	Нет	Нарастание количества очагов	ЛС 1-3, 6	ЛС 2, 3	ЛС 2, 3	6	3	Саркоидная реакция на фоне хронического лимфолейкоза
64	М	Нет	ИЗЛ, неуточненная	20, не курит последние 20 лет	Нет	Нарастание количества очагов	ЛС 1-2 и ПС 1	ПС 1, 3	ПС 2, 3	5	2	ИЗЛ неуточненная
51	Ж	Нет	ИЗЛ, неуточненная	7,5 п/л, не курит последние 3 года	Нет	Нет данных	ПС 3, 8, 10	ПС 3,8	ПС 3,8	5	3	Туберкулез легких

Примечание: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких; ЛС — левый сегмент; ПС — правый сегмент; ТБЛ — трансбронхиальная биопсия легких; ТБКЛ — трансбронхиальная криобиопсия легких.

Таблица 4

Клинико-рентгенологические характеристики случаев ТБЛ(+), ТБКЛ(-)

Возраст, лет	Пол	Жалобы	Диагноз при поступлении	Стаж курения пачко/лет	Предшествующая химиотерапия по поводу туберкулеза легких	Динамика по МСКТ	Наиболее пораженные сегменты	Сегменты биопсии		Количество биоптатов		Окончательный диагноз
								ТБЛ	ТБКЛ	ТБЛ	ТБКЛ	
57	Ж	Слабость, продуктивный кашель, периодическое кровохарканье, ноющие боли в левом подреберье	ИЗЛ, инфекционный бронхит	Нет	Нет	Разноплановая	ПС 4, 5, 8; ЛС 4, 5, 8	ПС 5, 8	ПС 5, 8	5	3	Туберкулез легких
30	Ж	Боль между лопаток	ИЗЛ неясного генеза	1	Нет	Без динамики	ПС 1, 2 ЛС 1, 2	ПС 1, 2	ПС 2	5	2	Саркоидоз легких

Примечание: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких; ЛС — левый сегмент; ПС — правый сегмент; ТБЛ — трансбронхиальная биопсия легких; ТБКЛ — трансбронхиальная криобиопсия легких.

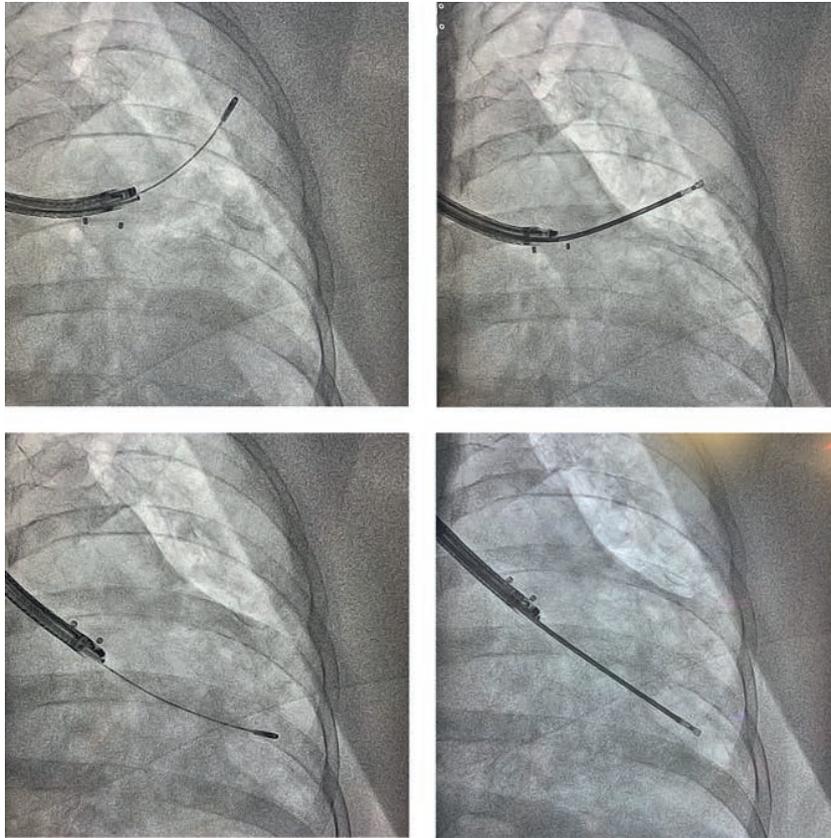


Рис. 5. Инструменты в безопасных зонах биопсии, рентгеноскопия

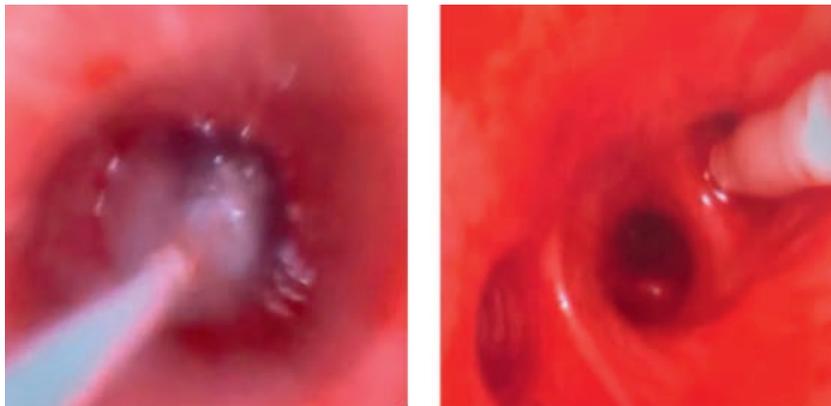


Рис. 6. Баллон типа Фогарти в просвете бронха

Заключение

Трансбронхиальная криобиопсия легкого показывает лучшую эффективность в сравнении с трансбронхиальной щипцевой биопсией. ТББЛ может

сочетаться с ТБКЛ при наличии изменений в верхушках легких и/или при невозможности заведения криозонда в «безопасную» зону. Необходимо продолжение исследования для подтверждения выводов на большем клиническом материале.

Список литературы

1. Маменко И.С., Васильев И.В., Табанакова И.А., Соколович Е.Г., Яблонский П.К. Прижизненная конфокальная лазерная эн-

домикроскопия в диагностике диссеминированных заболеваний легких (обзор литературы и собственные данные). Медицинский альянс 2018; (2): 61–86 [Mamenko I.S., Vasil'ev I.V., Tabanakova I.A., Sokolovich E.G., Jablonskij P.K. Intravital

- confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of disseminated lung diseases (literature review and own data). *Medicinskij AI'jans* 2018; (2): 61–68 (In Russ.).
2. Чучалин А.Г. Пульмонология: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2016. 800. ISBN 978-5-9704-3787-2 [Chuchalin A.G. Pulmonology: National Guide. Brief edition / ed. A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media 2016. 800 p. (In Russ.).]
 3. Шабалина И.Ю., Тихонов А.М., Шишова С.В., Семенова Л.А., Сивокозов И.В. Радиальная эндобронхиальная ультрасонография в комбинации с эндоскопической трансbronхиальной криобиопсией в дифференциальной диагностике инфильтрата в легком. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2021; (7): 84–89 [Shabalina I. Yu., Tikhonov A.M., Shishova S.V., Semenova L.A., Sivokozov I.V. Radial endobronchial ultrasound combined with transbronchial lung cryobiopsy in differential diagnosis of pulmonary infiltrate. *Pirogov Russian Journal of Surgery=Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova* 2021; (7): 84–89 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202107184>.
 4. Kaarteenaho R. The current position of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2013; 14: 43. doi: 10.1186/1465-9921-14-43.
 5. Chami H.A., Diaz-Mendoza J., Chua A., Duggal A., Jenkins A.R., Knight S.L., Patolia S., Tamae-Kakazu M., Raghu G., Wilson K.C. Transbronchial Biopsy and Cryobiopsy in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021 Jan; 18 (1): 148–161. doi: 10.1513/AnnalsATS.202005-421OC. PMID: 32810411.
 6. Hetzel J., Maldonado F., Ravaglia C., Wells A.U., Colby T.V., Tomassetti S., Ryu J.H., Fruchter O., Piciucchi S., Dubini A., Cavazza A., Chilosi M., Sverzellati N., Valeyre D., Leduc D., Walsh S.L.F., Gasparini S., Hetzel M., Hagmeyer L., Haentschel M., Eberhardt R., Darwiche K., Yarmus L.B., Torrego A., Krishna G., Shah P.L., Annema J.T., Herth F.J.F., Poletti V. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration* 2018; 95 (3): 188–200. doi: 10.1159/000484055. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29316560.
 7. Mikolasch T.A., Garthwaite H.S., Porter J.C. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clin. Med. (Lond.)* 2016 Dec; 16 (Suppl 6): s71-s78. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s71. PMID: 27956445; PMCID: PMC6329571.
 8. Maldonado F., MD, FCCP; Danoff S.K., MD, PhD, FCCP. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019; (27) pii: S0012-3692(19)34281-3. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.048.
 9. Babiak A., Hetzel J., Krishna G., Fritz P., Moeller P., Balli T., Hetzel M. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009; 78 (2): 203–208. doi: 10.1159/000203987. Epub 2009 Feb 21. PMID: 19246874.
 10. Li Y., Wei J., Jiang J., Ao Z., Yi X., Li X., Zhu X., Xiao Y., Herth F.J.F., Guo S. Evaluation of Transbronchial Lung Cryobiopsy Freezing Time, Biopsy Size, Histological Quality, and Incidence of Complication: A Prospective Clinical Trial. *Respiration* 2022; 101 (3): 291–298. doi: 10.1159/000519279. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706367.
 11. Morris D., Zamvar V. The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with interstitial lung disease: a retrospective study of 66 patients. *J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 9: 45. doi:10.1186/1749-8090-9-45
 12. Low A., Medford A.R. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Rev Recent Clin. Trials.* 2013 Mar; 8 (1): 61–71. doi: 10.2174/1574887111308010009. PMID: 22999001.
 13. Antoniou K.M., Margaritopoulos G.A., Tomassetti S., Bonella F., Costabel U., Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2014. Mar 1; 23 (131): 40–54. doi: 10.1183/09059180.00009113. PMID: 24591661.
 14. Данилевская О.В., Аверьянов А.В., Черняев А.Л., Самсонова М.В. Криотехнологии в эндоскопической диагностике и лечении заболеваний дыхательных путей. Что нужно, чтобы начать? Эндоскопическая хирургия 2021; 27 (6): 23–29 [Danilevskaya O.V., Averyanov A.V., Chernyayev A.L., Samsonova M.V. Cryotechnology in endoscopic diagnostics and treatment of respiratory diseases. What do you need to get started? *Endoscopic Surgery.* 2021; 27 (6): 23–29 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/endoskop20212706123>.
 15. Cavazza A., Colby T.V., Dubini A., Tomassetti S., Ravaglia C., Poletti V., Mengoli M.C., Tagliavini E., Rossi G. Transbronchial Cryobiopsy in the Diagnosis of Diffuse Lung Disease. *Surg. Pathol. Clin.* 2020 Mar; 13 (1): 197–208. doi: 10.1016/j.path.2019.11.004. PMID: 32005433.
 16. Sánchez-Cabral O., Santillán-Díaz C., Flores-Bello Á.P., Herrera-Ortega M.I., Sandoval-Gutiérrez J.L., Santillán-Doherty P., Martínez-Mendoza D. GeneXpert® MTB/RIF assay with transbronchial lung cryobiopsy for Mycobacterium tuberculosis diagnosis. *Ann. Transl. Med.* 2020 Mar; 8 (6): 351. doi: 10.21037/atm.2020.02.100. PMID: 32355795; PMCID: PMC7186622.
 17. Ndilanha D.A., Shayo G.A., Hassan R., Byomuganyizi M., Lema L.E.K. Diagnoses from lung specimen collected through flexible bronchoscopy from patients in a tertiary hospital in Dar es Salaam Tanzania: a retrospective cross-sectional study. *BMC Pulm. Med.* 2019 Nov 14; 19 (1): 214. doi: 10.1186/s12890-019-0972-x. PMID: 31727025; PMCID: PMC6854817.
 18. Беляев Г.С., Васильев И.В., Маменко И.С., Гасанмагомедов С.М., Табанакова И.А., Асекова Н.Р., Новицкая Т.А., Максонова В.С., Самородов Н.А., Арчакова Л.И., Яблонский П.К. Эффективность и безопасность трансbronхиальной криобиопсии в диагностике диссеминированных заболеваний легких у пациентов после безуспешной трансbronхиальной щипцевой биопсии легких. Медицинский альянс 2020; 8 (3): 66–72 [Belyaev G.S., Vasiliev I.V., Mamenko I.S., Gasanmagomedov S.M., Tabanakova I.A., Asekova N.R., Novitskaya T.A., Maksonova V.S., Samorodov N.A., Archakova L.I., Yablonsky P.K. Comparative analysis of wear resistant properties of materials used for direct restorations. *Medical Alliance* 2020; 8 (3): 66–72 (In Russ.)] doi: 10.36422/23076348-2020-8-3-66-72.
 19. Chuchalin A.G. Pulmonology: National Guide. Brief edition / ed. A.G. Chuchalina. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 800. ISBN 978-5-9704-3787-2.
 20. Russell M.D., Torrington K.G., Tenholder M.F. A ten-year experience with fiberoptic bronchoscopy for mycobacterial isolation. Impact of the Bactec system. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986. Jun; 133 (6): 1069–1071. doi: 10.1164/arrd.1986.133.6.1069. PMID: 3087251.
 21. Nager G.T., Terry P., Marsh B., Heroy J. 3rd. Transbronchial lung biopsy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1977. Jan-Feb; 86 (1 Pt 1): 115–121. doi: 10.1177/000348947708600120. PMID: 835967.
 22. Ravaglia C., Bonifazi M., Wells A.U., Tomassetti S., Gurioli C., Piciucchi S., Dubini A., Tantalocco P., Sanna S., Negri E., Tramacere I., Ventura V.A., Cavazza A., Rossi A., Chilosi M., La Vecchia C., Gasparini S., Poletti V. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic

- Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respiration* 2016; 91 (3): 215–227. doi: 10.1159/000444089. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26926876.
23. *Giri M., Huang G., Puri A., Zhuang R., Li Y., Guo S.* Efficacy and Safety of Cryobiopsy vs. Forceps Biopsy for Interstitial Lung Diseases, Lung Tumors, and Peripheral Pulmonary Lesions: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med. (Lau- sanne)* 2022; 9: 840702. Published 2022 Mar 10. doi:10.3389/fmed.2022.840702.
24. *Kreuter M., Herth F.J., Wacker M. et al.* Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry — The EXCITING-ILD Registry. *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. P. 123876.

Поступила в редакцию 17.03.2022 г.

Сведения об авторах:

Беляев Глеб Сергеевич — врач-эндоскопист Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4; e-mail: info@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-0952-3866;

Васильев Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник направления «Интервенционная пульмонология» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4; e-mail: info@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-2168-5793;

Маменко Игорь Сергеевич — врач-эндоскопист Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: info@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-8370-8594;

Табанаква Ирина Андреевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4; e-mail: info@spbniif.ru; ORCID 0000-0001-7919-7245;

Новицкая Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: nta0666@rambler.ru; ORCID 000-0001-5137-5126;

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

#Ты СИЛЬНЕЕ
МИНЗДРАВ
УТВЕРЖДАЕТ.

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ
в отказе от курения
8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

БРОСИТЬ КУРИТЬ
— ЭТО ПРОСТО!

на правах некоммерческой рекламы

Легочно-сердечная гемодинамика у больных при обширных оперативных вмешательствах на легких по данным эходоплеркардиографии

О.Н. Титова¹, Н.А. Кузубова¹, А.Л. Александров¹, В.Е. Перлей¹, А.Ю. Гичкин²

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

²Научно-исследовательский институт хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Pulmonary-cardiac hemodynamics in patients with major surgical interventions on the lungs according to the data of doppler echocardiography

O. Titova¹, N. Kuzubova¹, A. Aleksandrov¹, V. Perley¹, A. Gichkin²

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

²Research Institute of Surgery at Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Введение. Выбор оптимального объема вмешательств при обширных операциях на легких, включающих реконструктивно-пластические операции, комбинированные пневмонэктомии, зависит, в том числе, от степени снижения функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. **Цель исследования:** оценка функционального состояния правых отделов сердца, динамики величины систолического давления в легочной артерии до и после обширных оперативных вмешательств на легких. **Материалы и методы исследования.** В исследование включены 32 пациента в возрасте от 41 до 74 лет (29 мужчин и 3 женщины), перенесших пневмонэктомию с циркулярной резекцией бифуркации трахеи и различные виды комбинированных пневмонэктомий. Контрольную группу составили 37 практически здоровых лиц в возрасте от 23 до 59 лет (17 мужчин и 20 женщин). Для изучения параметров малого круга кровообращения применяли метод доплерэхокардиографии (до и на 3–5-е сутки после операции). **Результаты и их обсуждение.**

В качестве возможных альтернативных показателей, характеризующих состояние насосной функции правого желудочка (ПЖ), можно рекомендовать использование фракции систолического укорочения (ФСУ) ПЖ, амплитуду движения кольца трикуспидального клапана и конечнодиастолический размер ПЖ. Снижение ФСУ ПЖ ниже 0,2, амплитуды движения кольца трикуспидального клапана менее 1,6 см и дилатация ПЖ свыше 3,5 см в диастолу могут свидетельствовать о выраженном уменьшении сократительной функции ПЖ. **Заключение.** У больных с исходно нарушенной гемодинамикой функциональные изменения после оперативных вмешательств были более выражены. Определены границы сдвига основных ультразвуковых показателей функции правого желудочка для формирования группы повышенного прогностического риска.

Ключевые слова: легочно-сердечная гемодинамика, вторичная легочная гипертензия, функциональное состояние правого желудочка сердца, эхокардио-

графическое обследование, обширные оперативные вмешательства на легких

Resume

Introduction. The choice of the optimal scope of interventions for major operations on the lungs, including reconstructive plastic surgery, combined pneumonectomy, depends, among other things, on the degree of decrease in the functional reserves of the cardiovascular system. The study **aims** the evaluation of the functional state of the right ventricle (RV) of the heart, the level of secondary pulmonary hypertension before and after major surgical interventions on the lungs. **Materials and methods.** The study included 32 patients aged 41 to 74 years (29 men and 3 women) who underwent pneumonectomy with circular resection of the tracheal bifurcation and various types of combined pneumonectomy. The control group consisted of 37 practically healthy individuals aged 23 to 59 years (17 men and 20 women). Doppler echocardiography was used to study the parameters of the pulmo-

nary circulation (before and 3–5 days after the operation). **Results.** As possible alternative indicators characterizing the state of the pumping function of the RV, it is possible to recommend the use of the systolic shortening fraction (SSF) of the RV, the amplitude of movement of the tricuspid valve ring and the end-diastolic size of the RV. Decreased SSF of the RV below 0,2, amplitude of movement of the tricuspid valve ring less than 1,6 cm, and dilatation of the RV over 3.5 cm in diastole may indicate a pronounced decrease in the contractile function of the RV. **Conclusion.** In patients with initially impaired hemodynamics, functional changes after surgical interventions were more pronounced. The boundaries of the shift of the main ultrasound parameters of the right ventricular function were determined to form a group of increased prognostic risk.

Key words: pulmonary-cardiac hemodynamics, secondary pulmonary hypertension, functional state of the right ventricle of the heart, echocardiographic examination, extensive lung surgery

Введение

Обширные оперативные вмешательства на легких, такие как реконструктивно-пластические, комбинированные пневмонэктомии, до сих пор считаются сложной проблемой. Тем не менее развитие медицинских технологий дало возможность с успехом выполнять указанные оперативные вмешательства. В то же время коморбидная патология со стороны сердечно-сосудистой системы, истощение функциональных резервов могут привести к значительному ухудшению состояния больного, вплоть до отказа от оперативного лечения [1, 2].

Расширенные и комбинированные операции на легких в 35–40% случаев сопровождаются осложнениями, в 10% — летальными исходами, а при сниженных функциональных резервах летальность значительно возрастает [3, 4].

Наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов бронхогенным раком является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которая ведет к прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности, ограничивающей возможности удаления легочной ткани в оптимальном объеме [5, 6].

Очевидно, что ведущую роль в компенсаторной деятельности малого круга кровообращения (МКК) в ответ на резкое уменьшение сосудистой емкости легких играют правый желудочек сердца, а также сокращенное легочное сосудистое русло, вынужденное перераспределять весь объем циркулирующей крови.

При планировании обширных оперативных вмешательств на легких обязательно принимали во вни-

мание уровень снижения функциональных резервов сосудистого русла МКК, связанного с предстоящей редукацией легочной ткани.

Цель исследования

Целью исследования была оценка функционального состояния правых отделов сердца, динамики величины систолического давления в легочной артерии до и после обширных оперативных вмешательств на легких.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 32 пациента в возрасте от 41 до 74 лет (29 мужчин и 3 женщины), перенесших пневмонэктомию с циркулярной резекцией бифуркации трахеи и различные виды комбинированных пневмонэктомий. Частота нарушения сердечного ритма в среднем по группе составила 5%. Всем больным на этапе предоперационного обследования и на 3–5-е сутки после операции была выполнена эходоплеркардиография (ЭхоДКГ).

Эходоплеркардиографическое исследование легочно-сердечной гемодинамики проводили в положении лежа на левом боку при спонтанном дыхании из парастернального, апикального и субкостального акустических доступов на ультразвуковой диагностической системе VIVID 7 Dimension (GE, США) с использованием матричного датчика, несущая частота 4 МГц.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) в одно- и двухмерном режиме рассчитывали следующие показатели,

Показатели функции правых отделов сердца и легочной гемодинамики у больных хирургической патологией легких в 1-й группе (M±m)

Показатели гемодинамики	Контрольная группа (n=37)	1-я группа (n=16)	
		до операции	после операции
ФИ ПЖ	58±1,9	55±1,4	53±1,7
СДЛА, мм рт.ст.	23,7±1,04	25,9±1,50	27,8±1,93*
КДР ПЖ, см	2,52±0,087	2,59±0,059	2,71±0,119
ТМ ПСПЖд, см	0,26±0,011	0,29±0,018	0,31±0,024
ССМ ПЖ, см·с ⁻¹	35,5±1,24	38,6±1,98	42,5±3,12
СРМ ПЖ, см·с ⁻¹	42,9±1,73	45,1±1,84	52,7±3,49*
ФСУт ПСПЖ	0,58±0,034	0,64±0,036	0,62±0,098
АТК, с	2,1±0,09	2,3±0,13	1,9±0,10
Е ПЖ, м·с ⁻¹	0,58±0,027	0,49±0,015*	0,45±0,013*
А ПЖ, м·с ⁻¹	0,35±0,019	0,34±0,014	0,36±0,018
Е/А	1,65±0,045	1,43±0,068*	1,28±0,135*
ФСУ ПП	0,24±0,011	0,21±0,012	0,20±0,015

* Достоверность различий (p<0,01) с контрольной группой.

характеризующие функциональное состояние правых отделов сердца: конечносистолический и конечнодиастолический размеры ПЖ (КСР и КДР ПЖ), толщину миокарда передней стенки ПЖ в систолу и диастолу (ТМ ПСПЖс и ТМ ПСПЖд), скорости сокращения и расслабления миокарда ПЖ (ССМ ПЖ и СРМ ПЖ), фракцию систолического утолщения миокарда ПСПЖ (ФСУт ПСПЖ), фракцию систолического уменьшения площади правого предсердия (ФСУ ПП), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по градиенту трикуспидальной регургитации.

Для определения систолической функции ПЖ рассчитывали фракцию изгнания ПЖ (ФИ ПЖ) и амплитуду движения кольца трикуспидального клапана (АТК).

Определение объемов ПЖ проводилось по методу, предложенному R. Levine и соавт. (1984), с использованием двух ортогональных плоскостей сечения ПЖ из апикального и субкостального доступов [7].

КСО ПЖ и КДО ПЖ рассчитывались с использованием формулы «объем — длина»: $V = 2/3 (S_{\text{Ап.}} \times L_{\text{СК.}})$, где V — объем ПЖ в мл, $S_{\text{Ап.}}$ — площадь ПЖ из апикального четырехкамерного доступа в см², $L_{\text{СК.}}$ — длина ПЖ из субкостального доступа в проекции выносящего тракта ПЖ от передней стенки ПЖ до плоскости клапана ЛА в см. Исходя из полученных данных рассчитывали по общепринятым формулам УО ПЖ и ФИ ПЖ.

При оценке диастолической функции ПЖ по спектрограммам транстрикуспидального кровотока рассчитывали следующие ДКГ-показатели: максимальную скорость кровотока в фазу раннего диастолического

наполнения ПЖ (Е), максимальную скорость кровотока в фазу позднего диастолического наполнения ПЖ (А), отношение максимальных скоростей (Е/А), время замедления (Тзам.) кровотока в раннюю диастолу.

Использовались следующие режимы работы аппарата: М-режим, анатомический М-режим, В-режим, доплеровский импульсный и постоянно-волновой режимы, режим тканевого доплеровского анализа и режим цветового картирования внутрисердечного кровотока.

Контрольную группу при проведении ультразвукового исследования сердца составили 37 практически здоровых лиц в возрасте от 23 до 59 лет (средний возраст 49,3±1,7 года), из них 17 мужчин и 20 женщин. Всем обследованным для исключения нарушений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем были проведены электрокардиография, рентгенография грудной клетки, определение функции внешнего дыхания.

Статистическая обработка материала выполнялась стандартными методами с помощью пакета Statistica for Windows 6.0. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Определялись средние величины и их ошибки, относительная частота распределения физиологических показателей, достоверность разности средних величин, коэффициенты корреляции и регрессии.

Ультразвуковое исследование сердца выполнялось всем больным в период предоперационного обследования и на 3–5-е сутки после проведенной

Таблица 2

Показатели функции правых отделов сердца и легочной гемодинамики у больных хирургической патологией легких во 2-й группе ($M \pm m$)

Показатели гемодинамики	Контрольная группа (n=37)	2-я группа (n=16)	
		до операции	после операции
ФИ ПЖ	58±1,9	42±1,2*	31±1,8*†
СДЛА, мм рт.ст.	23,7±1,04	45,9±2,38*	53,8±3,85*†
КДР ПЖ, см	2,52±0,087	3,62±0,079*	4,35±0,119*†
ТМ ПСПЖд, см	0,26±0,011	0,59±0,043*	0,63±0,061*†
ССМ ПЖ, см·с ⁻¹	35,5±1,24	23,6±1,98*	15,5±1,12*†
СРМ ПЖ, см·с ⁻¹	40,9±1,73	27,1±1,14*	19,7±1,49*†
ФСУт ПСПЖ	0,58±0,034	0,41±0,016*	0,32±0,036*†
ФСУк ПЖ	0,27±0,021	0,17±0,015*	0,11±0,014*
АТК, см	2,1±0,09	1,5±0,12*	1,1±0,09*†
Е ПЖ, м·с ⁻¹	0,58±0,027	0,36±0,035*	0,30±0,019*
А ПЖ, м·с ⁻¹	0,35±0,019	0,44±0,059*	0,45±0,036*
Е/А	1,65±0,045	1,01±0,18*	0,80±0,14*†
ФСУ ПП	0,24±0,011	0,47±0,015*	0,35±0,016†

* Достоверность различий ($p < 0,01$) с контрольной группой; † достоверность различий ($p < 0,01$) до и после операции.

операции на легких. По результатам эхокардиографического обследования все больные были разделены на две группы: с исходно нормальными основными эходоплеркардиографическими показателями функции правых отделов сердца (1-я группа) и с измененными значениями (2-я группа). В качестве основных ультразвуковых показателей правожелудочковой функции были выделены следующие: величина СДЛА (в норме — менее 30 мм рт.ст.), КДР ПЖ (в норме — менее 3,0 см) и ФИ ПЖ (в норме — более 45%).

Результаты исследования

Как следует из табл. 1, у больных с нормальными предоперационными основными показателями функции правых отделов сердца (1-я группа) большинство оцениваемых параметров на 3–5-е сутки после операции не отличалось достоверно от предоперационных значений, а некоторые — и от величин контрольной группы. Так, СДЛА в 1-й группе больных составило до операции 25,9±1,50 мм рт.ст., после операции — 27,8±1,93 мм рт.ст., а в контрольной группе — 23,7±1,04 мм рт.ст. После операции отмечалась тенденция к повышению СДЛА, однако его значения не превышали верхней границы нормы (30 мм рт.ст.).

Гипертрофия ПЖ у больных 1-й группы не отмечалась, ТМ ПСПЖд не превышала нормальных значений, составив 0,29±0,018 см до операции,

0,31±0,024 см — после оперативного вмешательства против 0,26±0,011 см в контрольной группе ($p > 0,01$).

Фракционные и скоростные показатели миокарда ПЖ проявляли у больных 1-й группы статистически недостоверную ($p > 0,01$) тенденцию к увеличению. Так, ФСУт ПСПЖ у больных 1-й группы до операции составила 0,64±0,036, после — 0,62±0,098 против 0,58±0,034 в группе контроля. И только СРМ ПЖ в раннем послеоперационном периоде статистически достоверно возросла по отношению к контролю — 52,7±3,49 см·с⁻¹ против 42,9±1,73 см·с⁻¹ соответственно ($p < 0,01$).

КДР ПЖ в данной группе больных после операции статистически достоверно не отличался от показателя контрольной группы — 2,71±0,119 см против 2,52±0,087 см ($p > 0,01$). ФИ ПЖ и ФСУк ПЖ и АТК у больных в 1-й группе в послеоперационном периоде статистически достоверно не отличались от показателей контрольной группы ($p > 0,01$), равняясь 53±1,7% по сравнению с 58±1,9%, 0,23±0,025 против 0,27±0,021 и 1,9±0,10 против 2,1±0,09 см соответственно.

Было установлено, что у больных 1-й группы отмечалось достоверное понижение максимальной скорости кровотока в фазу быстрого наполнения ПЖ по сравнению с контрольной группой как до, так и после операции: величина Е составила соответственно 0,49±0,015 м·с⁻¹ и 0,45±0,013 м·с⁻¹ против 0,58±0,027 м·с⁻¹ ($p < 0,01$). Напротив, максимальная скорость кровотока в фазу позднего наполнения ПЖ (А) не отличалась от показателя контроля: 0,34±0,014 м·с⁻¹; 0,36±0,018 м·с⁻¹

и $0,35 \pm 0,019$ м·с⁻¹ соответственно ($p > 0,01$). Соотношение скоростей Е/А оказалось в 1-й группе достоверно пониженным по отношению к нормальному значению — до операции $1,43 \pm 0,068$; после — $1,28 \pm 0,135$ против $1,65 \pm 0,045$ в контроле ($p < 0,01$).

Напротив, во 2-й группе больных с исходно измененными основными показателями правожелудочковой функции в ближайшем послеоперационном периоде отмечали статистически достоверное ухудшение показателей как по отношению к контрольной группе, так и сравнительно с предоперационными значениями (табл. 2). Так, СДЛА во 2-й группе больных достигало перед операцией $45,9 \pm 2,38$ мм рт.ст., после — $53,8 \pm 3,85$ мм рт.ст. по сравнению с $23,7 \pm 1,04$ мм рт.ст. ($p < 0,01$).

У больных 2-й группы отмечалась гипертрофия миокарда ПЖ: ТМ ПСПЖд была достоверно увеличена по отношению к контрольной группе в среднем до $0,59 \pm 0,043$ см до операции и до $0,63 \pm 0,061$ см — после при $0,26 \pm 0,011$ в контроле ($p < 0,01$).

Все фракционные и скоростные показатели миокарда ПЖ во 2-й группе оказались достоверно снижены как по отношению к группе контроля, так и внутри группы. Так, ССМ ПЖ до операции составила $23,6 \pm 1,98$ см·с⁻¹, после операции — $15,5 \pm 1,12$ см·с⁻¹ ($p < 0,01$), а в контрольной группе — $35,5 \pm 1,24$ см·с⁻¹ ($p < 0,01$), СРМ ПЖ равнялась $27,1 \pm 1,14$ см·с⁻¹, $19,7 \pm 1,49$ см·с⁻¹ и $40,9 \pm 1,73$ см·с⁻¹ соответственно. ФСУт ПСПЖ также была снижена во 2-й группе до и после операции ($0,41 \pm 0,016$ и $0,32 \pm 0,036$) по отношению к контрольным значениям — $0,58 \pm 0,034$ ($p < 0,01$).

Следует отметить, что у больных 2-й группы наблюдалось отчетливое снижение ФИ ПЖ перед операцией — $42 \pm 1,2\%$ и, особенно, после нее — $31 \pm 1,8\%$ при $58 \pm 1,9\%$ в контроле ($p < 0,01$). ФСУк ПЖ у больных во 2-й группе в послеоперационном периоде оказалась статистически достоверно ниже, чем до операции и в группе контроля, составив $0,11 \pm 0,014$, $0,17 \pm 0,015$ и $0,27 \pm 0,021$ соответственно. Также и АТК у больных во 2-й группе в послеоперационном периоде оказалась статистически достоверно ниже, чем до операции и в группе контроля, составив $1,1 \pm 0,09$, $1,5 \pm 0,12$ и $2,1 \pm 0,09$ см соответственно.

Во 2-й группе больных скорость кровотока в фазу раннего наполнения ПЖ (Е) была достоверно ниже по отношению к контрольному значению как до, так и после операции, составив $0,36 \pm 0,035$ м·с⁻¹, $0,30 \pm 0,019$ м·с⁻¹ и $0,58 \pm 0,027$ м·с⁻¹ соответственно ($p < 0,01$), а в фазу позднего наполнения — недостоверно повышалась до $0,44 \pm 0,059$ м·с⁻¹, $0,45 \pm 0,036$ м·с⁻¹ и $0,35 \pm 0,019$ м·с⁻¹ соответственно ($p > 0,01$). Соотношение скоростей Е/А до и после операции оказалось существенно снижено по сравнению с нормальной величиной — до $1,01 \pm 0,078$ и $0,80 \pm 0,096$ против $1,65 \pm 0,045$ ($p < 0,01$).

Во 2-й группе больных показатель функции ПП — ФСУ ПП в дооперационном периоде оказался существенно выше, чем в группе контроля, составив $0,47 \pm 0,015$ против $0,24 \pm 0,011$ ($p < 0,01$). Статистически достоверных отличий после операции ($0,35 \pm 0,016$) по отношению к контрольной группе обнаружено не было ($p > 0,01$).

Обсуждение результатов

До настоящего времени не разработаны достаточно надежные критерии диагностики начальных стадий развития недостаточности кровообращения по правожелудочковому типу у больных с патологией легких.

Проведенное исследование показало, что ультразвуковые методы исследования позволяют с достаточной точностью оценивать систолическую и диастолическую функцию правых отделов сердца и могут выявлять ранние нарушения легочно-сердечной гемодинамики до развития клинических симптомов недостаточности ПЖ.

Следует подчеркнуть, что при изучении функции правых отделов сердца у больных хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ) без клинических признаков недостаточности ПЖ с нормальным уровнем давления в МКК были выявлены изменения со стороны некоторых показателей диастолической функции миокарда ПЖ в предоперационном периоде. Из показателей диастолической функции ПЖ у больных без клинических признаков недостаточности ПЖ и с нормальным давлением в ЛА изменения прежде всего выразились в уменьшении соотношения пиковых скоростей диастолического наполнения желудочка Е/А.

Таким образом, процесс расслабления миокарда подвержен большей уязвимости при неблагоприятных условиях, чем систола [8–12].

У больных хирургической патологией легких с признаками ЛГ и правожелудочковой недостаточности изменения со стороны как систолической, так и диастолической функции ПЖ были более выраженными. Характерным для них оказалось достоверное снижение ФИ ПЖ, фракции систолического укорочения ПЖ, амплитуды движения кольца трикуспидального клапана, скоростных и фракционных показателей миокарда ПЖ.

Показатели диастолической функции ПЖ у больных 2-й группы были нарушены в большей степени преимущественно за счет выраженного снижения скорости диастолического кровотока в фазу раннего наполнения ПЖ (Е) и статистически недостоверной тенденции к повышению скорости позднего диастолического наполнения в фазу активной систолы ПП. Отмеченные нарушения выразились в отчетливом

понижении отношения скоростей Е/А. Напротив, показатели сократительной способности ПП (ФСУ ПП) в данной группе больных в дооперационном периоде оказались достоверно повышены, что могло являться до какой-то степени механизмом компенсации нарушенного наполнения ПЖ [13, 14].

Наиболее выраженные изменения систолической и диастолической функции ПЖ выявили у больных 2-й группы в раннем послеоперационном периоде. Отмечались дальнейший рост давления в ЛА, снижение ФИ, АТК и ФСУк ПЖ, резкое ухудшение скоростных и фракционных показателей миокарда ПЖ.

Прогрессировали также и расстройства диастолической функции ПЖ: отношение пиковых скоростей Е/А диастолического наполнения ПЖ у больных 2-й группы в послеоперационном периоде было резко понижено, несколько ухудшились и показатели функционального состояния ПП.

У больных 1-й группы тоже наблюдались нарушения диастолической функции ПЖ, несмотря на то, что у них отсутствовали клинические признаки недостаточности ПЖ, определен нормальный уровень систолического давления в легочной артерии и не были изменены основные показатели насосной функции и сократительной способности миокарда ПЖ. Обнаруженное уменьшение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ПЖ может происходить по нескольким причинам. Главной из них является изменение эластических свойств миокарда, приводящее к замедлению снижения давления в ПЖ. В результате этого давление в ПЖ, в начале и середине диастолы, может оставаться повышенным, вызывая тем самым снижение градиента давлений между предсердием и желудочком, что приводит, в конечном счете, к уменьшению раннего диастолического наполнения ПЖ. В связи с этим большая часть объема крови наполнения ПЖ начинает приходиться на позднюю диастолу, неизбежно вызывая ускорение кровотока в фазу систолы предсердий. Кроме того, у больных ХЗЛ при этом увеличивается продолжительность и снижается скорость замедления кровотока в раннюю диастолу.

Фаза пассивного наполнения желудочка зависит от эластичности миокарда (жесткости и растяжимости) и определяется отношением амплитуд пиковых скоростей диастолического наполнения Е/А. В то время как фаза активного расслабления, в период раннего диастолического наполнения происходит за счет присасывающего действия миокарда желудочка [15–18].

Увеличение жесткости миокарда у пациентов, которым необходимо выполнять обширные оперативные вмешательства с удалением всего легкого и, как правило, имеющих выраженную коморбидность,

включающую хроническую обструктивную болезнь легких, эмфизему легких, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, даже при отсутствии клинических признаков недостаточности ПЖ и ЛГ, в значительной степени обусловлено воздействием на миокард таких неблагоприятных факторов, как хроническая гипоксемия, гиперкапния, ацидоз, а также длительная интоксикация, всегда наблюдающиеся у больных с нагноительными процессами и онкологией легких [19, 20].

Существенные нарушения систолической и, в особенности, диастолической функции ПЖ не могут, конечно, не сказываться на состоянии ПП. На основании полученных данных можно предположить, что ПП до какой-то степени способно компенсировать нарушения ПЖ функции. По мере нарастания расстройств диастолической функции ПЖ у больных отмечался рост сократительной активности ПП.

Полученные результаты позволяют выделить несколько наиболее информативных ультразвуковых показателей правожелудочковой функции, на которые следует обратить особое внимание при предоперационном обследовании пациентов, готовящихся к реконструктивным операциям на легких. Это прежде всего значения давления в ПЖ и ЛА, определяемые наиболее точным в настоящее время неинвазивным доплерографическим методом, позволяющие оценить величину постнагрузки на ПЖ. Глобальным параметром, характеризующим состояние насосной функции ПЖ, является величина ФИ ПЖ, и ее определение с помощью ЭхоКГ также позволяет лучше оценить резервные возможности ПЖ перед предстоящим оперативным вмешательством. При определении ФИ ПЖ ультразвуковым методом следует признать гемодинамически значимым ее уменьшение ниже 45%.

К сожалению, следует заметить, что ультразвуковое определение ФИ ПЖ до настоящего времени остается достаточно сложным с технической и методической точки зрения, так как требует проведения нескольких измерений площади и линейных размеров ПЖ во взаимно перпендикулярных плоскостях, что у некоторых пациентов с повышенной эмфизематозностью легочной ткани бывает трудно выполнимым. В качестве возможного альтернативного показателя, характеризующего состояние насосной функции ПЖ, можно рекомендовать использование значительно более легко рассчитываемой фракции систолического укорочения ПЖ (ФСУк ПЖ) и амплитуды движения кольца трикуспидального клапана (АТК). Снижение ФСУк ПЖ ниже 0,2 и амплитуды движения кольца трикуспидального клапана менее 1,6 см может свидетельствовать о выраженном уменьшении насосной функции ПЖ. Другим, с нашей точки зрения, важным ультразвуковым показателем,

характеризующим состояние правожелудочковой функции, является конечнодиастолический размер ПЖ (КДР ПЖ). Статистически достоверное ухудшение большинства показателей ПЖ функции наблюдается у больных с дилатацией ПЖ свыше 3,5 см в диастолу.

Таким образом, на основании предоперационного эхокардиографического обследования пациентов, подготавливаемых к обширным реконструктивным операциям на легких, можно выделить группу больных без исходно зарегистрированных выраженных нарушений правожелудочковой гемодинамики и с прогнозируемым относительно легким послеоперационным периодом с точки зрения адаптации правых отделов сердца и гемодинамических параметров к новым условиям функционирования. С другой стороны, можно выявить группу пациентов с выраженными исходными нарушениями гемодинамики в предоперационном периоде, что может привести к дальнейшему ухудшению показателей в раннем послеоперационном периоде и, более того, декомпенсации правожелудочковой недостаточности. По-видимому, такие больные нуждаются в наиболее тщательной предоперационной подготовке, направленной на стабилизацию функционального состояния МКК и правых отделов сердца и самому строгому подходу к определению объемов предстоящего оперативного вмешательства.

Заключение

Для ранней диагностики нарушения систолической и диастолической функции правых отделов сердца наибольшую значимость имеют следующие эхо- и доплеркардиографические критерии: снижение фракции изгнания, амплитуды движения кольца трикуспидального клапана и фракции укорочения правого желудочка, уменьшение скоростных показателей миокарда, нарушение соотношения скоростей диастолического наполнения правого желудочка, увеличение фракции систолического укорочения правого предсердия, а также расчетные величины давления в правом желудочке и легочной артерии.

Методы ультразвукового исследования систолической и диастолической функции правых отделов сердца, доплерографического определения давления в легочной артерии рекомендуется включать в комплекс функциональных исследований в предоперационном периоде у больных с различной хирургической патологией легких, подготавливаемых для проведения реконструктивных операций с целью определения функционального состояния правых отделов сердца и малого круга кровообращения.

У больных хирургической патологией легких особое внимание следует уделять выявлению диастолической дисфункции правых отделов сердца как наиболее раннего, доклинического проявления расстройств сердечной гемодинамики.

Список литературы

1. *Shamji F.M.* Absolute and relative contraindications to pulmonary resection: effect of lung cancer surgery guidelines on medical practice. *Thorac. Surg. Clin.* 2013 May; 23 (2): 247–255. doi: 10.1016/j.thorsurg.2013.01.010, Epub 2013 Feb 23. PMID: 23566976.
2. *Liu H.C., Huang W.C., Wu C.L., Huang J.T., Chen C.H., Chen Y.J.* Surgery for elderly lung cancer. *Ann Thorac. Cardiovasc Surg.* 2013; 19 (6): 416–422. doi: 10.5761/atcs.0a.12.02040, Epub 2013 Feb 28. PMID: 23445805.
3. *Guo X., Wang H., Wei Y.* [Pneumonectomy for Non-small Cell Lung Cancer: Predictors of Operative Mortality and Survival]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2020 Jul 20; 23 (7): 573–581, Chinese. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.101.06. PMID: 32702791; PMID: PMC7406439.
4. *Rei J., Lareiro S., Fernandes P., Castro P., Costa S.S., Miranda J., Vouga L., Guerra M.* Safety And Risk Factors For The Morbidity And Mortality Of Pneumonectomy: A Retrospective 10-Year Study In A Single Institution. *Rev Port Cir Cardiorac. Vasc.* 2020 Jul-Sep; 27 (3): 203–208. PMID: 33068509.
5. *Roy E., Rheault J., Pigeon M.A., Ugalde P.A., Racine C., Simard S., Chouinard G., Lippens A., Lacasse Y., Maltais F.* Lung cancer resection and postoperative outcomes in COPD: A single-center experience. *Chron. Respir. Dis.* 2020 Jan-Dec; 17: 1479973120925430. doi: 10.1177/1479973120925430, PMID: 32468842; PMID: PMC7263105.
6. *Qin J., Li G., Zhou J.* Characteristics of elderly patients with COPD and newly diagnosed lung cancer, and factors associated with treatment decision. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Jul 4; 11: 1515–1520. doi: 10.2147/COPD.S104670, PMID: 27445471; PMID: PMC4938239.
7. *Levine R., Gibson T., Aretz T.* Echocardiographic measurement of right ventricular volume. *Circulation* 1984; 69 (1): 497–505.
8. *Thomas L., Marwick T.H., Popescu B.A., Donal E., Badano L.P.* Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019 Apr 23; 73 (15): 1961–1977. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.059. PMID: 31000000.
9. *Nagueh S.F.* Diastology: 2020-A practical guide. *Echocardiography* 2020 Nov; 37 (11): 1919–1925. doi: 10.1111/echo.14742. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32476157.
10. *Obokata M., Reddy Y.N.V., Borlaug B.A.* Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Jan; 13 (1 Pt 2): 245–257. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31202759; PMID: PMC6899218.
11. *Brett E.F., Kristen E.H., Howard D.W., Kerrie L.M., Kimberly M., James D.C. et al.* Right ventricular diastolic function and exercise

- capacity in COPD. *Respir. Med.* 2015 Oct; 109 (10): 1287–1292. doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.003.
12. Fenster B.E., Holm K.E., Weinberger H.D., Moreau K.L., Meschede K., Crapo J.D. et al. Right ventricular diastolic function and exercise capacity in COPD. *Respir. Med.* 2015 Oct; 109 (10): 1287–1292. doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.003.
 13. Agoston-Coldea L., Petrovai D., Mihalcea I., Revnic R., Mocan T., Lupu S. Right Atrium Volume Index in Patients with Secondary Pulmonary Hypertension Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Cardiol. Sin.* 2015 Jul; 31 (4): 325–336. doi: 10.6515/acs20150119a. PMID: 27122889; PMCID: PMC4804929.
 14. Cherneva Z.V., Denchev S.V., Cherneva R.V. Echocardiographic predictors of stress induced right ventricular diastolic dysfunction in non-severe chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiol.* 2020 Aug; 76 (2): 163–170, doi: 10.1016/j.jjcc.2020.02.009. Epub 2020 Mar 17. PMID: 321928.
 15. Silbiger J.J. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2019 Feb; 32 (2): 216–232. e2. doi: 10.1016/j.echo.2018.11.011, PMID: 30717860.
 16. Verhoeff K., Mitchell J.R. Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Adv. Physiol. Educ.* 2017 Sep 1; 41 (3): 348–353. doi: 10.1152/advan.00190.2016. PMID: 28679570,
 17. Cheng S., Li V.W., Cheung Y.F. Systolic and diastolic functional reserve of the subpulmonary and systemic right ventricles as assessed by pharmacologic and exercise stress: A systematic review. *Echocardiography.* 2022 Feb; 39 (2): 310–329. doi: 10.1111/echo.15285. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34997638.
 18. Новикова Т.Н., Новиков В.И. Клиническая эхокардиография / Под ред. акад. В.А. Алмазова. СПб, 1995. С. 35–36. [Novikova T.N., Novikov V.I. Klinicheskaja jehokardiografija / Pod red. akad. V.A. Almazova. SPb. 1995. S. 35–36 (In Russ.).]
 19. Mocan M., MocanHognogi L.D., Anton F.P., Chiorescu R.M., Goidescu C.M., Stoia M.A., Farcas A.D. Biomarkers of Inflammation in Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Dis. Markers* 2019 Jun 2; 2019: 7583690, doi: 10.1155/2019/7583690.
 20. Kaplan T., Tanındı A., Uğurlu M., Han S., Töre H.F. Akciğer rezeksiyonu sonrası orta vadede kalp ve solunum fonksiyonlarında değişiklikler [Cardiac and respiratory changes in the medium term after lung resection]. *Türk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2015 Jul; 43 (5): 434–442. Turkish. doi: 10.5543/tkda.2015.58566. PMID: 26148075.

Поступила в редакцию: 14.03.2022 г.

Сведения об авторах:

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: titova-on@mail.ru; ORCID 0000-0003-4678-3904;

Кузубова Наталия Анатольевна — доктор медицинских наук, заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова по научной работе; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kuzubova@mail.ru; ORCID 0000-0002-1166-9717;

Александров Альберт Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: dissovspbgtmu02@mail.ru; ORCID 0000-0002-9246-5256;

Перлей Виталий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: viper1956@mail.ru; ORCID 0000-0001-6292-3888;

Гичкин Алексей Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики Научно-исследовательского института хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: gich59@mail.ru; ORCID 0000-0003-1127-0041.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциальных и явных конфликтов интересов.

Матричная металлопротеиназа мембранного типа 4 (MT4-ММП): роль и значение в патогенезе опухолевого роста

Т.С. Зубарева^{1,3}, Е.С. Миронова^{1,3}, До Нгок Хоп^{1,2,4}, Ю.С. Крылова^{1,5},
У.А. Новак-Бобарыкина², П.К. Яблонский^{1,2}, И.М. Кветной^{1,2}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский государственный университет

³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

⁴Вьетнамская военно-медицинская академия, Ханой, Вьетнам

⁵Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Membrane-type matrix metalloproteinase 4 (MT4-MMP): role and significance in the pathogenesis of tumor growth

T. Zubareva^{1,3}, E. Mironova^{1,3}, Do Ngoc Hop^{1,2,4}, Yu. Krylova^{1,5},
U. Novak-Bobarykina², P. Yablonsky^{1,2}, I. Kvetnoy^{1,2}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg State University

³St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

⁴Dr. Vietnam Military Medical Academy, Hanoi, Vietnam

⁵Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Новообразования в целом, особенно злокачественные опухоли, занимают второе место в структуре заболеваемости человека и являются одной из основных причин смерти и инвалидизации населения. При всем разнообразии светооптических морфологических признаков, а также ультраструктурных, биохимических, иммунологических и генетических параметров развитие неопластических изменений в тканях и органах имеет свои особенности. Основным патофизиологическим признаком злокачественных новообразований является утрата зависимости от внешних регуляторов и автономный рост. В настоящее время возникновение и распространение в организме злокачественной клеточной трансформа-

ции связывают с нарушением регуляции механизмов контроля, обусловленной в основном изменениями в структурных компонентах генов, кодирующих синтез многих сигнальных молекул, осуществляющих координацию межклеточных и межтканевых коммуникаций. Разработка новых биологических маркеров опухолевого процесса является одной из приоритетных задач современной молекулярной медицины, так как успех в этом направлении несомненно позволит оптимизировать диагностику и повысить качество таргетного персонализированного лечения опухолей. Матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы рассматриваются в качестве одних из наиболее перспективных сигнальных молекул — биомаркеров опухолевого процесса, потому что они вовлечены

практически во все этапы возникновения и прогрессии злокачественных новообразований. Особенный интерес в инициации и развитии опухолей различной локализации вызывает матричная металлопротеиназа мембранного типа 4 (MT4-ММП), или ММП-17 (альтернативное название), изучению роли которой в патогенезе онкологических заболеваний посвящен данный обзор.

Ключевые слова: матричные металлопротеиназы, MT4-ММП, ММП-17, опухолевый рост, карциномы, рак различной локализации

Summary

Neoplasms in general, especially malignant tumors, occupy the second place in the structure of human morbidity and are one of the main causes of death and disability of the population. With all the variety of light-optical morphological features, as well as ultrastructural, biochemical, immunological and genetic parameters, the development of neoplastic changes in tissues and organs has its own characteristics. The main pathophysiological sign of malignant neoplasms is the loss of dependence on external regulators and autonomous growth. Currently, the

emergence and spread of malignant cellular transformation in the body is associated with dysregulation of control mechanisms, mainly due to changes in the structural components of genes encoding the synthesis of many signaling molecules that coordinate intercellular and intertissue communications. The development of new biological markers of the tumor process is one of the priority tasks of modern molecular medicine, since success in this direction will undoubtedly optimize diagnostics and improve the quality of targeted personalized tumor treatment. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors are considered as one of the most promising signaling molecules — biomarkers of the tumor process, because they are involved in almost all stages of the onset and progression of malignant neoplasms. Of particular interest in the initiation and development of tumors of various localizations is the membrane-type matrix metalloproteinase 4 (MT4-MMP) or MMP-17 (alternative name), the role of which in the pathogenesis of oncological diseases is the subject of this review.

Key words: matrix metalloproteinases, MT4-MMP, MMP-17, tumor growth, carcinomas, cancer of various localizations

Введение

В основе биологической регуляции физиологических функций и поддержания гомеостаза многоклеточного организма лежит функциональное взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем, основанное на едином механизме сигнальной передачи и получения информации с помощью медиаторов межклеточных взаимодействий [1].

Регуляция гомеостаза представляет сложную многоуровневую систему, деятельность которой направлена на поддержание целостности организма и обеспечивает тонкую координацию процессов биосинтеза, обмена и воспроизведения генетической информации. В условиях физиологической нормы тканевой гомеостаз определяется поддержанием оптимального клеточного состава каждого из структурных компонентов ткани путем точной регуляции баланса между пролиферацией и программированной гибелью клеток [2].

По современным представлениям опухоль — это патологический процесс, или субстрат, представленный новообразованной тканью, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки. Таким образом, опухоль возникает в результате неконтролируемого деления клеток и их неспособности к самоуничтожению [3].

Новообразования в целом, особенно злокачественные опухоли, занимают второе место в структуре заболеваемости человека и являются одной из основных причин смерти и инвалидизации населения. При всем разнообразии светооптических морфологических признаков, а также ультраструктурных, биохимических, иммунологических и генетических параметров развитие неопластических изменений в тканях и органах имеет свои особенности. Основным патофизиологическим признаком злокачественных новообразований является утрата зависимости от внешних регуляторов и автономный рост [4].

В настоящее время возникновение и распространение в организме злокачественной клеточной трансформации связывают с нарушением регуляции механизмов контроля, обусловленной в основном изменениями в структурных компонентах генов, кодирующих синтез многих сигнальных молекул, в том числе матричных металлопротеиназ, осуществляющих координацию межклеточных и межтканевых коммуникаций [5].

Структура и функции семейства матричных металлопротеиназ

Матричные металлопротеиназы (ММП) — семейство внеклеточных протеиназ. Свое название ММП

получили за способность специфически гидролизовать основные белки внеклеточного матрикса. ММП относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, так как содержат в активном центре Zn^{2+} [6, 7].

История открытия металлопротеиназ ведет начало с 1949 г. [8]. В настоящее время у человека обнаружено больше 20 ферментов этого семейства, которые подразделяют на 6 групп с учетом их структуры и типа субстрата: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, ММП мембранного типа и остальные ММП (таблица) [9–11]. Большинство ММП секретируется клетками в виде неактивных ферментов, в обычных условиях в тканях обнаруживаются незначительные количества ММП, при этом их активация приводит к протеолитическому разложению окружающих клетку белков [12]. Например, ММП-9 синтезируется как препроэнзим и выделяется в виде проэнзима с колебаниями молекулярной массы в диапазоне 91–96 кДа в зависимости от типа клеток [13].

По структуре ММП гомологичны друг другу, большинство из них имеют в своем составе 6 доменов: N-концевой сигнальный пептид, про-домен, каталитический домен, петлевой линкерный домен, гемопексиновый домен и трансмембранный домен (есть только у ММП мембранного типа) [10, 14].

Все ММП также были идентифицированы и разделены на две группы: первая включает растворимые ММП (ММП-1, -2, -3, -7, -8, -9, -10, -11, -12, -13, -19, -20, -21, -22, -27 и -28). Ко второй относятся ММП, связанные с мембраной трансмембранным доменом (ММП-14, -15, -16 и -24), гликозилфосфатидилинозитольным якорем (ГФИ) (ММП-17 и -25) или сигнальным пептидом на аминоконце (ММП-23А и -23Б) [15].

В организме человека ММП играют ключевую роль в обмене белков соединительной ткани и remodelировании клеточного матрикса, эмбриогенезе, репарации тканей, неоангиогенезе, а также в процессах опухолевой трансформации и метастазирования

Таблица

Система матриксных металлопротеиназ (модифицировано по [9–11])

Матриксные металлопротеиназы	Альтернативное название	Субстрат
<i>Коллагеназы</i>		
ММП-1	Интерстициальная коллагеназа	Коллаген I, II, III, VII, X, XI типов, агрекан, желатин, фибронектин, витронектин, ламинин, энтактин, тенасцин, верзикан, перлекан, проММП-1, проММП-2, проММП-9, α_2 -макроглобулин, proTNF, C1q, IGFBP, α_1 -антихимотрипсин
ММП-8	Нейтрофильная коллагеназа	Коллаген I, II, III, V, VII, VIII, X типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, α_2 -макроглобулин, C1q, ангиотензин I, ангиотензин II, фибриноген, брадикинин
ММП-13	Коллагеназа-3	Коллаген I, II, III, IV, VII, IX, X, XIV типов, агрекан, желатин, фибронектин, перлекан, проММП-9, α_2 -макроглобулин, C1q, фактор XII, фибриноген, α_1 -антихимотрипсин
<i>Желатиназы</i>		
ММП-2	Желатиназа А Коллагеназа IV типа	Коллаген I, II, III, IV, V, VII, X, XI типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, декорин, верзикан, α_2 -макроглобулин, проММП-1, проММП-2, проММП-9, проММП-13, proIL-1 β , proTGF- α , плазминоген, IGFBP-3/5, FGF-R1, CCL7, CXCL12
ММП-9	Желатиназа В	Коллаген IV, V, VII, X, XI, XIV типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, витронектин, верзикан, декорин, α_2 -макроглобулин, proIL-1 β , proTGF- α , IL-2Ra, ангиотензин I, ангиотензин II, плазминоген, CXCL6, CXCL8
<i>Стромелизины</i>		
ММП-3	Стромелизин 1	Коллаген II, III, IV, V, VII, IX, X, XI типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, декорин, перлекан, верзикан, проММП-1, проММП-3, проММП-7, проММП-8, проММП-9, проММП-13, α_2 -макроглобулин, proIL-1 β , proTNF- α , антитромбин-III, PAI-1, плазминоген, IGFBP-3, α_1 -антихимотрипсин
ММП-10	Стромелизин 2	Коллаген III, IV, V типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, проММП-1, проММП-7, проММП-8, проММП-9
ММП-11	Стромелизин 3	Коллаген IV типа, агрекан, фибронектин, желатин, ламинин, α_2 -макроглобулин, α_2 -антиплазмин, PAI-2, IGFBP-1
<i>Митрилизины</i>		
ММП-7	Митрилизин-1	Коллаген I, IV, X типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, декорин, фибулин, верзикан, проММП-1, проММП-2, проММП-7, проММП-9, α_2 -макроглобулин, proTNF- α , плазминоген, α_4 -интегрин, про- α -дефензин, Fas-L

Матриксные металлопротеиназы	Альтернативное название	Субстрат
ММП-26	Митрилизин-2, эндометаза	Коллаген IV типа, фибронектин, желатин, витронектин, α_2 -антиплазмин, α_4 -интегрин, фибриноген, E-кадхерин, проММП-9, Fas-L
<i>Матриксные металлопротеиназы мембранного типа</i>		
ММП-14	MT1-ММП	Коллаген I, II, III типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, перлекан, проММП-2, проММП-13, α_2 -макроглобулин, proTNF- α , фактор XII, фибриноген, CD44
ММП-15	MT2-ММП	Коллаген I типа, фибронектин, желатин, ламинин, энтактин, тенасцин, перлекан, проММП-2, proTNF- α
ММП-16	MT3-ММП	Коллаген I, III типов, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, проММП-2, α_2 -макроглобулин
ММП-24	MT5-ММП	Фибронектин, желатин, хондроитина сульфат, проММП-2, N-кадхерин
<i>Матриксные металлопротеиназы, заякоренные с помощью гликозилфосфатидилинозитольного якоря</i>		
ММП-17	MT4-ММП	Желатин, фибриноген, proTNF- α
ММП-25	MT6-ММП, лейколезин	Коллаген IV типа, фибронектин, желатин, ламинин, хондроитина сульфат, дерматан-сульфат, α_2 -макроглобулин, проММП-2, фибриноген, proTNF- α
<i>Неклассифицированные матриксные металлопротеиназы</i>		
ММП-12	Металлоэластаза, макрофагальная эластаза	Коллаген I, IV, V типов, агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, остеоонектин, α_2 -макроглобулин, proTNF- α , фактор XII, фибриноген, плазминоген
ММП-19	RASI-1	Коллаген IV типа, агрекан, фибронектин, желатин, ламинин, олигомерный матриксный протеин хряща, энтактин, фибриноген
ММП-20	Энамилизин	Коллаген V типа, агрекан, амелогенин, олигомерный матриксный протеин хряща
ММП-21	ХММР	α_1 -Антитрипсин, желатин
ММП-23	–	Желатин
ММП-27	–	Желатин, казеин
ММП-28	Эпилизин	Казеин

[6, 16]. Эти вещества способны регулировать широкий спектр биологических реакций и нарушение баланса. Активно изучается роль ММП при ревматоидных артритах, остеоартритах, эндометриозе, аневризмах аорты, периодонтитах, аутоиммунных поражениях кожи, атероматозе, язвообразовании, глаукоме.

Функциональные активности ММП обуславливают их участие при разных патологических процессах: воспалительных, аутоиммунных, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, инфекционных и онкологических заболеваниях [11, 17, 18]. Активность этих ферментов в тканях зависит от уровня активности их генов и от наличия непосредственных активаторов и ингибиторов ферментов в окружающей среде. Количество ММП зависит от уровня: 1 — экспрессии генов, кодирующих ММП; 2 — секреции и локализации самого фермента, 3 — активации ферментов путем отщепления про-домена; 4 — супрессии активности ММП посредством эндогенных тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП) и других белков; 5 — деграда-

ции [11]. По последним данным определяются 4 разных варианта ТИМП (ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4), которые по-разному локализованы и экспрессированы в нормальных и опухолетрансформированных клетках. ТИМП-1 и ТИМП-2 растворимы и обнаружены во внеклеточном пространстве, а ТИМП-3 связан с компонентами экстраклеточного матрикса ЭЦМ. Каждый ТИМП специфически ингибирует свои ММП. Например, ТИМП-1 влияет преимущественно на ММП-9, ТИМП-2 — главным образом, на ММП-2, а ТИМП-3 как на ММП-2, так и на ММП-9 [19]. Деградация базальной мембраны и стромы — ключ, необходимый для начала инвазивного роста и способности к метастазированию. Повышенная активность ММП является характеристикой высокоинвазивных и метастазирующих опухолевых клеток. Степень деградации экстраклеточного матрикса, вероятно, зависит от баланса активных протеаз и их ингибиторов. Следовательно, ММП играют важную роль в опухолевом процессе любого генеза, обеспечивая лизис любого компонента экстраклеточного матрикса [12].

Накопленные данные свидетельствуют, что дисрегулируемая экспрессия и/или функция одной или нескольких рецепторных тирозинкиназ (РТК) способствуют развитию большинства злокачественных заболеваний у человека. Уникальный набор РТК, известный как рецепторы домена дискоидина (DDR), играет центральную роль в прогрессировании рака, регулируя взаимодействия опухолевых клеток с окружающей их коллагеновой матрицей. DDR — единственные РТК, которые специфически связываются с коллагеном и активируются им. DDR контролируют гомеостаз клеток и тканей, действуя как сенсоры коллагена, передавая сигналы, которые регулируют полярность клеток, морфогенез тканей и дифференцировку клеток. При раке DDR захватываются опухолевыми клетками, чтобы нарушить нормальную связь между клетками и матриксом и запустить промиграционные и проинвазивные программы [20]. В работе H.L. Fu и соавт. представлены описание и анализ шеддинга рецептора DDR1 матриксными металлопротеиназами мембранного типа [21]. Авторы предположили, что коллаген-зависимая активация DDR1 частично регулируется протеолитической активностью заякоренных в мембране коллагеназ, MT1-, MT2- и MT3-матричных металлопротеиназ. Эти коллагеназы расщепляют DDR1 и ослабляют индуцированное коллагеном I и IV фосфорилирование рецепторов. А ММП-1- и ММП-13-секретируемые коллагеназы и заякоренные гликозилфосфатидилинозитолом ММП мембранного типа не влияют на расщепление или активацию DDR1. Исследования ингибиторов металлопротеиназ показывают, что конститутивное отторжение эндогенного DDR1 в клетках рака молочной железы НСС1806 частично опо-

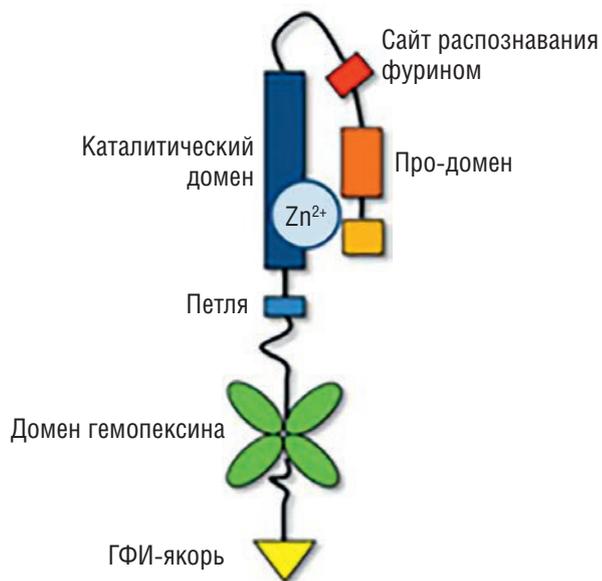


Рис. 1. Структура матричной металлопротеиназы мембранного типа 4 (адаптировано по [15])

средуется MT1-ММП, который также регулирует активацию рецепторов, индуцированную коллагеном. Роль коллагеназ ММП мембранного типа в регуляции расщепления и активации рецепторов DDR1 на границе клеточного матрикса также проиллюстрирована H.L. Fu и соавт. [21]. Гомеостаз между клетками и внеклеточной средой необходим для поддержания нормальной клеточной функции и обычно нарушается при патологических процессах. Клетки реагируют на сигналы окружающей среды через специфические рецепторы, которые активируются и передают сигналы в ответ на белки внеклеточного матрикса, в частности коллаген.

Таким образом, изучение биологической роли и основных механизмов регуляции активности этих ферментов при различных онкологических заболеваниях позволит не только расширить представления о патогенезе, но также обосновать и применять в медицинской практике новые методы диагностики и лечения.

Матричная металлопротеиназа мембранного типа 4 и ее роль в патогенезе онкологических заболеваний

Матричная металлопротеиназа мембранного типа 4 (MT4-MMP), или ММП-17 (альтернативное название), а также матричная металлопротеиназа мембранного типа 6 (MT6-MMP), или ММП-25 (альтернативное название) закреплены на плазматической мембране при помощи ГФИ, что опосредует уникальные свойства этих ферментов как регуляторов функциональных механизмов, которые отличают их от остальных членов семейства ММП [6, 22].

Структурные домены MT4-MMP включают пре-домен или сигнальный пептид (аминокислоты с 1 по 41), про-домен (42–128), каталитический домен с ионом цинка (129–297), линкер (298–333), содержащий последовательность фурина (R-X-K/R-R), домен гемопексина (334–535) и ГФИ, прикрепленный к мембране (рис. 1).

Большинство ММП синтезируются в виде неактивных зимогенов. Последняя форма поддерживается взаимодействием между ионом цинка, связанным с каталитическим доменом и сульфгидрильной группой цистеина в продоме. Для активации ММП требуется протеолитическое расщепление их продомена [15, 23]. В составе MT4-MMP, которая может быть активирована фурином, содержится консенсусная последовательность фурина (R-X-K/R-R) [15, 22]. Биосинтез ГФИ-белков, таких как MT4-MMP, следует уникальному механизму, который начинается в ЭПР и совершается в аппарате Гольджи. Последовательно зрелые ГФИ-белки транспортируются к цитоплазматической мембране эндоплазматическими везикулами. В ЭПР растущий белок присоединяется к предварительно сформиро-

ванному ГФИ, присутствующему во внутренней мембране ЭПР, посредством трансамидазы ГФИ. Затем предварительно сформированный ГФИ модифицируют, следуя различным этапам, для образования зрелой формы. Ацильная цепь удаляется ППГБ1 (присоединение пост-ГФИ к белкам 1-PGAP1), а фосфатная цепь этаноламина высвобождается ППГБ5. После доставки в аппарат Гольджи ненасыщенная кислота заменяется насыщенной жирной кислотой под действием PGAP3 и PGAP2, как показано на рис. 2 [24]. Ремоделирование жирных кислот важно для включения ГФИ-заякоренных белков в липидные рафты, наделяя их способностью взаимодействовать с конкретными компонентами среды рафта и разрушать их. Во время этого процесса МТ4-ММП также N-гликозилируется по сайту Asn318. В то время как МТ4-ММП колокализуется с кавеолином-1, основным структурным белком, связанным с липидными рафтами в клетках млекопитающих, интернализация МТ4-ММП не зависит от пути кавеолина-1 [15, 25] (см. рис. 2).

МТ4-ММП была открыта более 10 лет назад, однако по сравнению с другими МТ-ММП относительно мало исследований было посвящено ее свойствам. Сообщается, что МТ4-ММП экспрессируются в высокой концентрации в опухолевых клетках человека и ассоциированы с прогрессией опухолевого процесса.

A. Paue и соавт. использовали ксенотрансплантаты *in vivo* и трехмерные многоклеточные сфероиды *in vitro*, встроенные в матригель, и показали, что МТ4-ММП способствует пролиферации опухолевых клеток, индуцируя активацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и передачу сигналов. МТ4-ММП способствует пролиферации опухолевых клеток *in vivo* в трехмерной модели клеточной культуры. МТ4-ММП проявляет свой митогенный эффект, который связан с повышенной инактивацией белка ретинобластомы *in vivo* в трехмерной модели культуры, через передачу сигналов EGFR. Эти результаты не только идентифицируют неожиданную роль МТ4-ММП в пролиферации опухоли, но также устанавливают функциональную связь между МТ4-ММП и EGFR. Исходя из вышеизложенных фактов следует, что МТ4-ММП действует как положительный модификатор EGFR внешней передачи сигналов и обе молекулы участвуют в регуляции пролиферации опухолевых клеток [26].

Повышенная экспрессия МТ4-ММП выявлена в некоторых линиях клеток рака молочной железы, причем данная металлопротеиназа усиливает рост опухоли и стимулирует развитие метастазов в легких. Ультроструктурный анализ перичитов сосудов опухоли, экспрессирующей МТ4-ММП в больших количествах, показал, что перичиты имеют неправильную форму, увеличенный объем цитоплазмы и плохую связь с

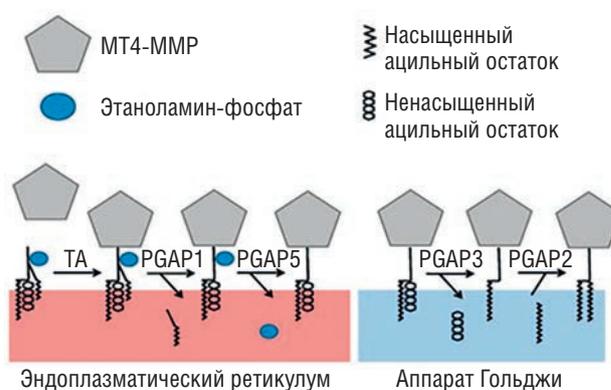


Рис. 2. Биосинтез гликозилфосфатидинозитольного якоря на МТ4-ММП (адаптировано по [15])

эндотелиальными клетками. Таким образом, предполагается, что МТ4-ММП может влиять на ангиогенез. Отмечено, что МТ4-ММП активирует про-ММП-2. Уровень экспрессии гена, кодирующего МТ4-ММП, повышен в хрящевой ткани при остеоартрите. Определенную роль, совместно с другими протеиназами, МТ4-ММП играет в протеазном каскаде овуляции, что было продемонстрировано на мышинной модели [15].

Транскрипт МТ4-ММП обнаружен также при других онкологических заболеваниях. Вклад МТ4-ММП в развитие опухоли был исследован при раке желудка, раке толстой кишки, раке головы и шеи и при раке молочной железы и опухоли легкого.

МТ4-ММП при раке желудка

Y. Wang и соавт. исследовали экспрессию транскриптов и белков МТ4-ММП в 42 случаях, включая рак желудка и нормальные ткани и в 40 случаях атрофического гастрита. В результате показано, что различия в экспрессии МТ4-ММП между нормальными тканями и случаями атрофического гастрита не существует. Однако его экспрессия выше у пациентов с раком желудка, чем в нормальных тканях и при атрофическом гастрите. Авторы пришли к выводу, что существует связь экспрессии МТ4-ММП с глубиной инвазии опухоли, метастазами в лимфоузлы и вовлечением в патологический процесс серозных клеток у пациентов с раком желудка [27].

МТ4-ММП при раке толстой кишки

МТ4-ММП экспрессируется в липидных рафтах высокометастатической клеточной линии НМ-7, но не в исходной линии низкометастатических клеток LS174Т, что указывает на роль МТ4-ММП в метастатическом распределении рака толстой кишки [28]. Напротив, кавеолин-1 не экспрессируется вообще в клетках НМ-7 и слабо экспрессируется в цитозольной фракции клеток LS174Т. Восстановление экспрессии кавеолина-1 в НМ-7 ингибирует экспрессию МТ4-ММП

в липидных рафтах, подавляя метастатический фенотип клеток рака толстой кишки. Хотя роль кавеолина-1 в транспортировке МТ4-ММП была исключена [25], влияние кавеолина-1 на экспрессию МТ4-ММП можно объяснить другими механизмами, включая регуляцию транскрипции или трансляции МТ4-ММП, или высвобождение МТ4-ММП из мембраны протеазами или фосфолипазами, каждая из которых может регулироваться активностью кавеолина-1 [28].

МТ4-ММП при меланоме

В своем исследовании В. Hieronimus и соавт. анализировали разные линии опухолевых клеток человека, а также гомогенаты тканей с помощью вестерн-блоттинга и количественной ПЦР на экспрессию МТ4-ММП. Органеллы клеток SK-Mel-28 разделяли с использованием непрерывных градиентов йодиксанола. Гликозилирование белка SK-Mel-28 изучали с помощью глюкозидаз и сайт-направленного мутагенеза кДНК МТ4-ММП перед трансфекцией. Ученые обнаружили, что МТ4-ММП высоко экспрессируется в клеточных линиях меланомы человека, а также в образцах кожи и тканей меланомы. Обнаружены три формы МТ4-ММП с молекулярными массами 45 кДа, 58 кДа и 69 кДа. Вдобавок они демонстрировали, что форма 58 кДа является зрелым белком в клеточной мембране, а форма 69 кДа является его предшественником, обнаруженным во внутриклеточных компартаментах. Формы 69 кДа подвергаются расщеплению фурином в аппарате Гольджи. Кроме этого, они также идентифицировали Asn318 как единственный сайт N-гликозилирования МТ4-ММП. Более того, авторы предлагают использовать метастатические клетки меланомы в качестве модели для изучения МТ4-ММП, ее экспрессии, различных форм, внутриклеточной локализации, соотношения предшественник/продукт [29].

МТ4-ММП при раке молочной железы

А. Cervantes-Garduño и соавт. исследовали экспрессию МТ4-ММП в клетках MDA-MB-231, и профиль экспрессии мРНК, модулируемый металлопротеиназой, с использованием микроматриц мРНК. В результате сверхэкспрессия МТ4-ММП в клетках рака молочной железы индуцировала модуляцию 65 мРНК, которые были связаны с изменением путей, зависимых от p53, TGF- β , MAPK, ErbB и Wnt, а также таких процессов, как клеточный цикл, апоптоз и очаговая адгезия. Некоторые из активированных мРНК были связаны с худшим прогнозом у пациентов. Таким образом, авторы приходят к заключению, что в клетках рака молочной железы сверхэкспрессия МТ4-ММП модулирует экспрессию мРНК, участвующих в нескольких биологических процессах, связанных с образованием и прогресси-

рованием опухоли и имеющих клиническое значение [30]. Р. Foidart и соавт. обнаружили доказательства для МТ4-ММП-опосредованных проангиогенных и прометастатических эффектов. В противоположность этому, МТ4-ММП оказывает митогенное действие на клетки тройного негативного рака молочной железы, которые не зависят от его протеолитической активности [31]. Действительно, МТ4-ММП стимулирует пролиферацию клеток, взаимодействуя с EGFR и усиливая его активацию в ответ на его лиганды, эпидермальный фактор роста (EGF) и фактор роста опухоли (TGF) [26]. Экспрессия МТ4-ММП была идентифицирована как биомаркер ответов пациентов с тройным негативным раком молочной железы на химиотерапию и на комбинацию препаратов против EGFR, которые участвуют в клеточном цикле [30]. Эти данные подчеркивают клиническую значимость использования оси МТ4-ММП/EGFR для выбора пациентов, которым могут быть полезны определенные комбинации таргетных терапий.

МТ4-ММП в процессе образовании опухолей легкого

Показана повышенная экспрессия МТ4-ММП в некоторых линиях клеток рака молочной железы, причем данная металлопротеиназа усиливает рост опухоли и стимулирует развитие метастазов в легких. МТ4-ММП также обнаруживается в эозинофилах, лимфоцитах, моноцитах и макрофагах человека, что позволяет предположить роль этой протеазы в воспалении. МТ4-ММП вносит свой вклад в сопутствующие патологии, такие как артрит и атеросклероз, а также аневризмы с угрозой расслоения грудной аорты, что свидетельствует об ее участии в механизмах воспаления и ангиогенеза [15]. Последние процессы могут быть факультативно вовлечены в образование опухолей легкого.

Несмотря на то, что матричные металлопротеиназы участвуют в ремоделировании различных видов сосудов, представления об их иммунной регуляторной роли при атеросклерозе еще ограничены. С. Clemente и соавт. указали, что у мышей с дефицитом МТ4-ММП проявляется повышенная адгезия макрофагов к воспаленной брюшине, а также встречаются более крупные липидные отложения и инфильтрация макрофагами в атеросклеротических бляшках. Также продемонстрировано, что у таких мышей нарушения активности МТ4-ММП приводят к большему количеству патрулирующих моноцитов, свободных и прикрепленных к воспаленному эндотелию. Отсутствие МТ4-ММП в патрулирующих моноцитах приводит к накоплению макрофагов Mafb⁺AIM⁺ в зарождающихся атеросклеротических бляшках. МТ4-ММП-nullMafb⁺AIM⁺ перитонеальные макрофаги экспрессируют более высокий AIM и рецептор-скация-

венджер CD36. Они более устойчивы к апоптозу и активно связывают acLDL, что способствует развитию атеросклероза. Наоборот, ингибирование CCR5 уменьшает эти эффекты, препятствуя усиленному привлечению патрулирующих моноцитов MT4-MMP-null к ранним атеросклеротическим поражениям, тем самым блокируя накопление Mafb+AIM+ макрофагов и ускорение атеросклероза. Эти результаты С. Clemente и соавт. показывают, что коррекция экспрессии MT4-MMP может представлять собой новую стратегию для повышения активности патрулирования моноцитов при раннем воспалении [32].

С другой стороны, V. Chabottaux и соавт. изучили механизм, с помощью которого MT4-MMP экспрессируется клетками опухоли молочной железы, способствуя метастатическому распространению в легкие. Исследователи применили экспериментальные (внутривенные) и спонтанные (подкожные) модели метастазирования в легкие с использованием клеток аденокарциномы молочной железы человека MDA-MB-231, сверхэкспрессирующих или не экспрессирующих MT4-MMP. В результате было обнаружено, что MT4-MMP не влияет на колонизацию лимфатических узлов или экстравазацию клеток из кровотока, но увеличивает стадию интравазации, ведущую к метастазированию. Ультраструктурные и флуоресцентные микроскопические наблюдения показали, что MT4-MMP индуцирует изменения в архитектуре кровеносных сосудов опухоли, а также индуцирует ангиогенный переключатель в каталитически-зависимый путь. MT4-MMP также стимулирует клеточную пролиферацию опухоли за счет усиления передачи сигналов EGFR, для чего не нужна металлопротеиназная активность. Исходя из этого, авторы предполагают, что MT4-MMP способствует метастазированию в легкие, нарушая целостность сосудов опухоли и тем самым облегчая интравазацию опухолевых клеток [33].

По данным из различных исследований показывались важные роли других подгрупп ММП в образовании и прогрессии рака легкого. Например, M. Tanaka и соавт. выделили новый родственный ген MT-MMP размером 3,3 Кб из библиотеки кДНК легких мыши, используя кДНК человека MT1-MMP в качестве зон-

да. Расчетная последовательность белка показывает 87% гомологии с человеческим MT2-MMP и 52, 50 и 29% с MT1-MMP, MT3-MMP и MT4-MMP соответственно. Следовательно, считается, что этот ген является мышинным гомологом человеческого MT2-MMP. Моноклональное антитело, индуцированное против синтетического пептида, распознано мышинный белок MT2-MMP как белок 70 кДа. Подобно MT1- и MT3-MMP, мышинный MT2-MMP вызывал активацию прожелятиказы А при котрансфекции в клетки COS-1 [34].

H. Li и соавт. определяли миграцию клеток и потенциал инвазии *in vitro* в модели рака легкого у самок мышей в возрасте 4–6 нед с помощью камер Transwell. На основании полученных данных авторы постулируют, что микро-РНК-21 способствует пролиферации клеток рака легких, подавляя апоптоз этих клеток с помощью сигнального пути АКТ/Р-АКТ/расщепленной каспазы 3/ММП-2/ММП-9 [35].

Несмотря на достаточно активное изучение роли MT4-MMP в пульмонарном канцерогенезе, представления о ее роли в развитии рака легкого пока еще достаточно противоречивы и недостаточны по сравнению с информацией о других ММП.

Заключение

Разработка прогностических биохимических маркеров для оптимизации скрининга онкологических больных с высоким риском возникновения метастазов и рецидивов является одной из самых актуальных проблем современной молекулярной медицины.

В этой связи пристальное внимание исследователей обращено на матриксные металлопротеиназы в силу присущих им биологических свойств.

Среди всего разнообразного семейства ММП в настоящее время большой интерес вызывает MT4-MMP как многообещающий молекулярный маркер опухолевой прогрессии.

Дальнейшее расширение исследований в этом направлении открывает новые перспективы для детального выяснения роли ММП как возможных онкомаркеров и мишеней таргетной противоопухолевой терапии.

Список литературы

1. Zefferino R., Di Gioia S., Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.* 2021; 11 (2): 1–15. doi: 10.1002/brb3.1960.
2. Meizlish M.L., Franklin R.A., Zhou X., Medzhitov R. Tissue Homeostasis and Inflammation. *Annu Rev. Immunol.* 2021; 39: 557–581. doi: 10.1146/annurev-immunol-061020-053734.
3. Terrén I., Borrego F. Role of NK Cells in Tumor Progression. *Exp. Suppl.* 2022; 113: 169–187.
4. Xu J., Liao K., Yang X. et al. Using single-cell sequencing technology to detect circulating tumor cells in solid tumors. *Mol. Cancer* 2021; 20 (1): 104. doi: 10.1186/s12943-021-01392-w.
5. Niland S., Riscanevo A.X., Eble J.A. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23 (1): 146. doi: 10.3390/ijms23010146.
6. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней* 2012; 61 (1): 113–125. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S.,

- Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Jurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2012; 61 (1): 113–125 (In Russ.).
7. Itoh Y., Kajita M., Kinoh H. et al. Membrane type 4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP, MMP-17) is a glycosylphosphatidylinositol-anchored proteinase. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274 (48): 34260–34266. doi: 10.1074/jbc.274.48.34260.
 8. Zitka O., Kukacka J., Krizkova S. et al. Matrix metalloproteinases. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17 (31): 3751–3768. doi: 10.2174/092986710793213724.
 9. Ганусевич И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. II. Участие ММП в ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухолей. *Онкология* 2010; 12 (2): 108–117 [Ganusevich I. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in malignant neoplasms. II. Participation of MMPs in angiogenesis, invasion and metastasis of tumors. *Oncologiya* 2010; 12 (2): 108–117 (In Russ.)].
 10. Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и фармакодинамика 2019; 2: 3–16 [Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics* 2019; 2: 3–16 (In Russ.)].
 11. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л., Кушлинский Н.Е. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины* 2017; 4 (45): 266–279 [Shadrina A.S., Plieva Ya.Z., Kushlinskii D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L., Kushlinskii N.E. Classification, regulation of activity, genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in normal and pathological conditions. *Almanah klinicheskoy mediciny* 2017; 4 (45): 266–279 (In Russ.)].
 12. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. *Сибирский онкологический журнал* 2003; 2: 62–70 [Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzov E.L. Matrix metalloproteinases in oncogenesis. *Sibirsky onkologicheskoy jurnal* 2003; 2: 62–70 (In Russ.)].
 13. Ries C., Pitsch T., Mentel R. et al. Identification of a novel 82 kDa proMMP-9 species associated with the surface of leukaemic cells: (auto-) catalytic activation and resistance to inhibition by TIMP-1. *Biochemical Journal* 2007; 405 (3): 547–558. doi: 10.1042/BJ20070191.
 14. Lauer-Fields J.L., Juska D., Fields G.B. Matrix metalloproteinases and collagen catabolism. *Biopolymers* 2002; 66 (1): 19–32. doi: 10.1002/bip.10201.
 15. Yip C., Foidart P., Noël A., Sounni N.E. MT4-MMP: The GPI-anchored membrane-type matrix metalloprotease with multiple functions in diseases. *International journal of molecular sciences* 2019; 20 (354): 1–13. doi: 10.3390/ijms20020354.
 16. Rodgers U.R., Kevorkian L., Surridge A.K. et al. Expression and function of matrix metalloproteinase (MMP)-28. *Matrix Biology* 2009; 28(5): 263–272. doi: 10.1016/j.matbio.2009.04.006.
 17. Ou Y., Bi R. Meta-analysis on the relationship between the SNP of MMP-2-1306 C>T and susceptibility to breast cancer. *European review for medical and pharmacological sciences* 2020; 24(3): 1264–1270. doi: 10.26355/eurrev_202002_20181.
 18. Radunovic M., Nikolic N., Milenkovic S. et al. The MMP-2 and MMP-9 promoter polymorphisms and susceptibility to salivary gland cancer. *J. BUON* 2016; 21 (3): 597–602.
 19. Лесниченко И., Грицаев С., Капустин С. Матриксные металлопротеиназы: характеристика, роль в лейкозогенезе и прогностическое значение. *Вопросы онкологии* 2011; 3 (57): 286–294. [Lesnichenko I., Gritsaev S., Kapustin S. Matrix metalloproteinases: characteristics, role in leukemia and prognostic value. *Voprosy onkologii* 2011; 3 (57): 286–294 (In Russ.)].
 20. Valiathan R.R., Marco M., Leitinger B., Kleer C.G., Fridman R. Discoidin domain receptor tyrosine kinases: new players in cancer progression. *Cancer and Metastasis Reviews* 2012; 31 (1): 295–321. doi: 10.1007/s10555-012-9346-z.
 21. Fu H.L., Sohail A., Valiathan R.R. et al. Shedding of discoidin domain receptor 1 by membrane-type matrix metalloproteinases. *Journal of Biological Chemistry* 2013; 288 (17): 12114–12129. doi: 10.1074/jbc.M112.409599.
 22. Sohail A., Sun Q., Zhao H. et al. MT4-(MMP17) and MT6-MMP (MMP25), A unique set of membrane-anchored matrix metalloproteinases: properties and expression in cancer. *Cancer and Metastasis reviews* 2008; 27 (2): 289–302. doi: 10.1007/s10555-008-9129-8.
 23. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annual review of cell and developmental biology* 2001; 17: 463–516. doi: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.463.
 24. Udenfriend S., Kodukula K. How glycosyl-phosphatidylinositol-anchored membrane proteins are made. *Annual review of biochemistry* 1995; 64 (1): 563–591. doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.003023.
 25. Truong A., Yip C., Paye A. et al. Dynamics of internalization and recycling of the prometastatic membrane type 4 matrix metalloproteinase (MT 4-MMP) in breast cancer cells. *The FEBS journal* 2016; 283 (4): 704–722. doi: 10.1111/febs.13625.
 26. Paye A., Truong A., Yip C. et al. EGFR activation and signaling in cancer cells are enhanced by the membrane-bound metalloprotease MT4-MMP. *Cancer research* 2014; 74 (23): 6758–6770. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2994.
 27. Wang Y., Yu S-J, Li Y-X, Luo H-Sh. Expression and clinical significance of matrix metalloproteinase-17 and-25 in gastric cancer. *Oncology letters* 2015; 9 (2): 671–676. doi: 10.3892/ol.2014.2747.
 28. Nimri L., Barak H., Graeve L., Schwartz B. Restoration of caveolin-1 expression suppresses growth, membrane-type-4 metalloproteinase expression and metastasis-associated activities in colon cancer cells. *Molecular carcinogenesis* 2013; 52 (11): 859–870. doi: 10.1002/mc.21927.
 29. Hieronimus B., Pfohl J., Busch C., Graeve L. Expression and characterization of membrane-type 4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP) and its different forms in melanoma. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2017; 42 (1): 198–210. doi: 10.1159/000477311.
 30. Cervantes-Garduño A., Zampedri C., Espinosa M. et al. MT4-MMP modulates the expression of miRNAs in breast cancer cells. *Archives of medical research* 2018; 49 (7): 471–478. doi: 10.1016/j.amrmed.2019.02.001.
 31. Foidart P., Yip C., Radermacher J. et al. Expression of MT4-MMP, EGFR, and RB in Triple-Negative Breast Cancer Strongly Sensitizes Tumors to Erlotinib and Palbociclib Combination Therapy. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25 (6): 1838–1850. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1880.
 32. Clemente C., Rius C., Alonso-Herranz L. et al. MT4-MMP deficiency increases patrolling monocyte recruitment to early lesions and accelerates atherosclerosis. *Nature communications* 2018; 9 (1): 1–16. doi: 10.1038/s41467-018-03351-4.
 33. Chabottaux V., Ricaud S., Host L. et al. Membrane-type 4 matrix metalloproteinase (MT4-MMP) induces lung metastasis by alteration of primary breast tumour vascular architecture. *J. Cell Mol. Med.* 2009; 13 (9B): 4002–4013. doi:10.1111/j.1582-4934.2009.00764.x.

34. Tanaka M., Sato H., Takino T. et al. Isolation of a mouse MT2-MMP gene from a lung cDNA library and identification of its product. FEBS letters 1997; 402 (2-3): 219–222. doi: 10.1016/s0014-5793(96)01537-2.
35. Li H., Zhao J., Jia X. et al. miR-21 promotes growth, invasion and migration of lung cancer cells by AKT/P-AKT/cleaved-caspase 3/MMP-2/MMP-9 signaling pathway. International journal of clinical and experimental pathology 2020; 13 (4): 692–700.

Поступила в редакцию 12.04.2022 г.

Сведения об авторах:

Зубарева Татьяна Станиславовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра молекулярной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: tz66@bk.ru; ORCID 0000-0001-9518-2916;

Миронова Екатерина Сергеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра молекулярной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: katerina.mironova@gerontology.ru; ORCID 0000-0001-8134-51044;

До Нгок Хон — аспирант кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: dongochophvqu@gmail.com; ORCID 0000-0002-6467-2629;

Крылова Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центра молекулярной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: emerald2008@mail.ru; ORCID 0000-0002-8698-7904;

Новак-Бобарыкина Ульяна Александровна — аспирант кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: ulyana.boba0304@mail.ru; ORCID 0000-0002-6984-2148;

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

Кветной Игорь Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра молекулярной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7302-5581.



XI КОНГРЕСС
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ
ФТИЗИАТРОВ

2022

24–25 ноября 2022 года

www.nasph.ru

Конгресс входит в «План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2022 год» в соответствии с приказом МЗ РФ № 1216 от 30.12.2021 г.

Оценка легочной гемодинамики и стресс-индуцированная легочная гипертензия в клинической практике

Т.В. Найден¹, С.Ю. Бартош-Зеленая¹, И.А. Евсикова²

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

²Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург

Assessment of pulmonary hemodynamics and stress-induced pulmonary hypertension in clinical practice

T. Naiden¹, S. Bartosh-Zelenaya¹, I. Evsikova²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

²St. Petersburg Municipal Hospital N 40

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

В настоящее время понятие легочной гипертензии (ЛГ) основывается на увеличении среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр), величина которого, в свою очередь, определяется рядом параметров, такими как сердечный выброс (СВ), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и давление в левом предсердии. Именно поэтому изменение среднего давления в легочной артерии при физической нагрузке (ФН) невозможно рассматривать без связи с перечисленными показателями. Вероятно, это послужило одной из причин отсутствия точного гемодинамического определения стресс-индуцированной ЛГ. Однако сегодня доказано, что давление в легочной артерии в покое повышается только при условии отсутствия $\geq 50\%$ легочной микроциркуляции, а для наиболее раннего выявления проблемы логично использовать факторы, ведущие к увеличению СВ и повышению ЛСС, то есть ФН. Более того, клиницисты постоянно сталкиваются с ситуацией, когда у пациентов с ЛГ симптомы впервые появляются именно при ФН. Современные неинвазивные технологии (стресс-эхокардиографии, кардиопульмонального нагрузочного тестирования) позволяют получить весьма подробную информацию не только о состоянии легочного кровообращения, но

и о функции внешнего дыхания, газовом составе крови, структурно-функциональных изменениях в сердце. Стресс-индуцированную ЛГ предлагается констатировать у лиц с нормальным средним давлением в легочной артерии (ДЛАСр < 25 мм рт.ст.) в покое и увеличением ДЛАСр > 30 мм рт.ст. при ФН, а также ЛСС > 3 ед. Вуда (WU), однако эти критерии не являются общепринятыми. В качестве альтернативы для определения «нагрузочной» легочной гипертензии было предложено оценивать кривую ДЛАСр/СВ, тем самым исключая влияние пиковых показателей гемодинамики при ФН. Растяжимость легочных сосудов и вентрикуло-артериальная связь представляют собой перспективные параметры для более полной характеристики изменений легочного кровообращения при ФН.

Ключевые слова: стресс-индуцированная легочная гипертензия, легочное сосудистое сопротивление, стресс-эхокардиография, давление в легочной артерии, физическая нагрузка, катетеризация правых камер сердца

Summary

Pulmonary hypertension (PH) is currently determined by the mean pulmonary artery pressure (PAP_{mean}) increase,

which in turn is associated with a number of parameters, such as cardiac output (CO), pulmonary vascular resistance (PVR) and left atrial pressure. Therefore, changes in PAP mean during exercise cannot be discussed apart from the listed indicators. Probably, this was one of the reasons for the absence of an accurate hemodynamic determination of stress-induced PH. However, today it has been revealed that PAP at rest increases only when $\geq 50\%$ of pulmonary microcirculation is off, and for the earliest detection of the problem it is advisable to use factors that lead to increase of CO and PVR, one of them is exercise. Moreover, clinicians often observe that the anamnesis of PH starts from complaints, associated with exercise. Modern non-invasive technologies (stress-echocardiography, cardiopulmonary exercise testing) provide very detailed data not only about the pulmonary circulation, but also about ventilator function, blood gas composition,

structural and functional changes in the heart. Stress-induced PH is defined as combination of normal mean pulmonary artery pressure values (PAPmean < 25 mm Hg) at rest and increase of PAPmean > 30 mm Hg during exercise, as well as PVR > 3 WU, however, this definition isn't generally accepted. As an alternative, to determine stress-induced PH, it was proposed to evaluate PAPmean/CO curve, that excludes the influence of peak hemodynamic parameters. The pulmonary vessels distensibility and ventriculo-arterial coupling represent promising parameters for complete characterization of the pulmonary circulation changes during exercise.

Key words: stress-induced pulmonary hypertension, pulmonary vascular resistance, stress-echocardiography, pulmonary artery pressure, exercise, right heart chambers catheterization

Введение

Клиническое значение оценки легочной гемодинамики во время физической нагрузки (ФН) сегодня не вызывает сомнений, однако остаются нерешенными некоторые вопросы, включая клинически обоснованный выбор диагностических инструментов, критерии аномального ответа на нагрузку, а также прогностическое значение стресс-индуцированной легочной гипертензии (ЛГ) в различных группах пациентов. К тому же отсутствуют четкие стандарты и рекомендации для диагностики такого состояния, как ЛГ, спровоцированная ФН.

Катетеризация правых камер (КПК) сердца остается «золотым стандартом» для оценки легочной гемодинамики не только в покое, но и во время ФН. Стресс-эхокардиография и кардиопульмональные тесты с ФН представляют собой неинвазивные инструменты, которые все шире внедряются в клиническую практику. Термин «стресс-индуцированная легочная гипертензия» представляется наиболее адекватным определением для описания патологического ответа легочной гемодинамики, характеризующегося чрезмерным повышением давления в легочной артерии по отношению к увеличению сердечного выброса (СВ), вызванного физической нагрузкой.

Согласно определению Европейского респираторного общества (ERS, 2017), стресс-индуцированная ЛГ характеризуется нормальным средним давлением в легочной артерии (ДЛАСр < 25 мм рт.ст.) в покое; увеличением ДЛАСр > 30 мм рт.ст. при ФН и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 3 ед. Вуда [1]. Стресс-индуцированная ЛГ представляет собой гемодинамическое проявление раннего легочного сосудистого заболевания, патологии левых камер сердца,

легких или комбинации этих состояний. Клинически может проявляться одышкой, которая является одним из наиболее частых симптомов как в пульмонологической, так и в кардиологической практике. Данное состояние требует мультидисциплинарного подхода с целью дифференциальной диагностики, дальнейшего динамического наблюдения, особенно при наличии факторов риска ЛГ. Вместе с тем убедительные данные о тактике ведения пациентов со стресс-индуцированной ЛГ (в частности, об эффективности таргетной медикаментозной терапии) в современной литературе отсутствуют, что, несомненно, представляет интерес для дальнейших исследований.

Основные параметры, характеризующие легочную циркуляцию и определение легочной гипертензии

В 1956–1958 гг. Р. Wood описал механизмы ЛГ, кратко сформулировав их следующим образом: «Физиологически существует четыре совершенно разных механизма возникновения ЛГ, которые могут быть обозначены соответственно как:

- 1) пассивный;
- 2) облитерирующий/обструктивный;
- 3) гиперкинетический;
- 4) сосудосуживающий.

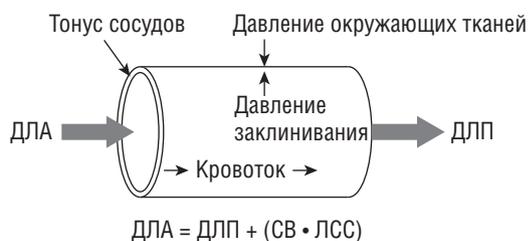
Все они могут сосуществовать в любых сочетаниях, формируя пятую категорию ЛГ: полигенной или смешанной этиологии». Для характеристики того или иного механизма Р. Wood опирался на данные катетеризации правых камер сердца с определением следующих показателей: среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр), давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и сердечного выброса (СВ).

Первым шагом в гемодинамическом анализе «пионер» исследования легочной гипертензии Paul Wood предложил рассматривать легочное кровообращение как единую «трубку», через которую кровь движется из правого желудочка в легочную артерию через капилляры и вены в левое предсердие. При этом «трубка» обладает собственной эластичностью и сократительной способностью, а также воспринимает влияние внешнего давления (рис. 1). Применение законов гидравлики к гемодинамике малого круга кровообращения, по мнению Р. Wood, приводит к заключению, что ДЛАср определяется СВ, сопротивлением сосудов легких и так называемым «выходным» давлением (то есть давлением в левом предсердии) [2].

В настоящее время понятие ЛГ также основывается на увеличении среднего давления в легочной артерии. Для понимания легочной гемодинамики следует рассмотреть показатели, используемые в определении ЛГ. По данным Р. Wood, ДЛАср составляет примерно 60% от систолического давления, наиболее часто приводимого в эхокардиографических заключениях.

Когда показатели систолического и диастолического давления в легочной артерии известны (определены в ходе катетеризации правых камер сердца), среднее давление в ЛА (ДЛАср) может быть оценено по стандартной формуле: $ДЛАср = \frac{1}{3} СДЛА + \frac{2}{3} ДДЛА$, где СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии.

Другие формулы разных исследователей для определения ДЛАср с помощью эхокардиографии приведены в национальном руководстве по функциональной диагностике под ред. Н.Ф. Берестень (2019) [3].



Повышают:

- вазоконстрикция
 - обструкция
 - облитерация
 - увеличение кровотока
 - компрессия
- Снижают:
- вазодилатация

Повышают:

- увеличение КДД ЛЖ
 - венозная обструкция
 - увеличение ОЦК
- Снижают:
- преднагрузка

Рис. 1. Факторы, определяющие гемодинамику малого круга кровообращения (взято из Р. Wood, 1956, с изменениями). ДЛА — давление в легочной артерии; ДЛП — давление в левом предсердии; КДД ЛЖ — конечно-диастолическое давление в левом желудочке; СВ — сердечный выброс; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление

В соответствии с критериями WSPH (World Symposium in Pulmonary Hypertension, 2019), нормальные значения в покое составляют для ДЛАср ≤ 20 мм рт.ст. [4].

Давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) косвенно отражает давление в левом предсердии и конечно-диастолическое давление в левом желудочке (КДД ЛЖ).

Величина легочного сосудистого сопротивления прямо пропорциональна снижению давления на протяжении сосудистого русла легких («легочная артерия — левое предсердие») и обратно пропорциональна величине сердечного выброса за 1 с: $ЛСС (WU) = (ДЛАср - ДЗЛА) / СВ$, где ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ДЛАср и ДЗЛА — величины среднего давления в легочной артерии и давления заклинивания легочной артерии соответственно (в мм рт.ст.); СВ — сердечный выброс за 1 с (в мл/с или в $см^3/с$); WU — единицы Вуда [5].

Легочное сосудистое сопротивление — это показатель, отражающий тяжесть поражения артериального русла малого круга кровообращения, в связи с чем различают прекапиллярную и посткапиллярную ЛГ (табл. 1). Критериями прекапиллярной ЛГ являются повышение ДЛАср ≥ 20 мм рт.ст. и ЛСС ≥ 3 WU при нормальном уровне ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. К данному типу могут относиться легочная артериальная гипертензия (ЛАГ); ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и гипоксемией; хроническая тромбоэмболическая ЛГ и другие виды обструкции легочной артерии и ЛГ с неясными и/или множественными механизмами. Посткапиллярную ЛГ отличает повышенный уровень ДЗЛА ≥ 15 мм рт.ст., и основным представителем данного типа является ЛГ, ассоциированная с патологией левых отделов сердца. Однако этот гемодинамический тип может встречаться и при смешанных формах ЛГ.

Сердечный выброс является основным фактором, определяющим разницу давлений при заданном сопротивлении кровотоку, поэтому сопротивление легочному кровотоку можно рассчитать по формуле: $ЛСС = ТПГ / СВ$, где ТПГ — средний транспульмональный градиент давления, определяемый как $ТПГ = ДЛАср - ДЗЛА$, откуда $ДЛАср = ТПГ + ДЗЛА$.

Общее легочное сосудистое сопротивление (ЛССобщ) в таком случае рассчитывается по формуле $ЛССобщ = ДЛАср / СВ$ и отражает как сопротивление со стороны легочных сосудов, так и со стороны сердца. Действительно, как следует из формулы, $ЛССобщ$ соответствует сумме ЛСС и отношения ДЗЛА/СВ: $ЛССобщ = ДЛАср / СВ = ТПГ / СВ + ДЗЛА / СВ = ЛСС + ДЗЛА / СВ$.

Г. Kovacs и соавт. (2012) предложили обозначать отношение ДЗЛА/СВ как «сопротивление наполнения левого желудочка». Одним из основных факторов,

Гемодинамическая характеристика легочной гипертензии (WSPH, 2019)

Определение	Характеристика	Клинические группы
Легочная гипертензия	ДЛА _{ср} ≥ 20 мм рт.ст.	Все группы
Прекапиллярная легочная гипертензия	ДЛА _{ср} ≥ 20 мм рт.ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. ЛСС ≥ 3 WU	<ul style="list-style-type: none"> • Легочная артериальная гипертензия. • ЛГ, обусловленная заболеваниями легких. • Хроническая ТЭЛГ. • ЛГ с неясными и/или мультифакторными механизмами
Посткапиллярная ЛГ	ДЛА _{ср} ≥ 20 мм рт.ст. ДЗЛА > 15 мм рт.ст.	<ul style="list-style-type: none"> • ЛГ, обусловленная патологией левых камер сердца. • ЛГ с неясными и/или мультифакторными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДПГ < 7 мм рт.ст. и/или ЛСС < 3 WU	—
Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ	ДПГ ≥ 7 мм рт.ст. и/или ЛСС ≥ 3 WU	—

Примечание: ДЛА_{ср} — среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии; ДПГ — диастолический пульмональный градиент; ЛГ — легочная гипертензия; ТЭЛГ — тромбоэмболическая легочная гипертензия.

влияющих на значение отношения ДЗЛА/СВ, а следовательно, и на ЛСС_{общ}, является внутригрудное давление, которое может значительно изменяться во время ФН, особенно у пациентов с обструктивными заболеваниями легких. Изменения внутригрудного давления напрямую не влияют на ТПГ/СВ, так как ДЛА_{ср} и ДЗЛА подвержены одинаковому влиянию. Однако его изменения достаточно трудно точно оценить при значительном колебании дыхательных объемов у пациентов с заболеваниями легких [6].

Вследствие этого был предложен другой гемодинамический параметр — диастолический пульмональный градиент (ДПГ), который определяется как разница между диастолическим давлением в легочной артерии (ДДЛА) и ДЗЛА. В современных рекомендациях особое внимание было уделено именно этому параметру, поскольку он позволяет четко разграничить гемодинамические варианты ЛГ и, конкретно, выявить прекапиллярную ЛГ: повышение ДЛА_{ср} не за счет пассивной передачи повышенного давления от левых камер сердца легочному венозному руслу, а вследствие наличия патологического процесса на прекапиллярном уровне легочного кровотока.

При повышении ДПГ ≥ 7 мм рт.ст. можно предполагать наличие ремоделирования легочных сосудов у пациентов с комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ. Диастолический пульмональный градиент менее чувствителен к изменениям объемной нагрузки и тем самым служит надежным маркером прекапиллярного ремоделирования легочных сосудов у пациентов с ЛГ и заболеваниями левых камер сердца. У пациентов этой группы повышенный уровень ДПГ ассоциирован с неблагоприятным исходом. ДПГ менее 7 мм рт.ст. и/или ЛСС менее 3 единиц Вуда отражает изолированную посткапиллярную ЛГ. Четкое разде-

ление ЛГ на гемодинамические типы принципиально важно, так как это определяет дальнейшую стратегию лечения. Терапия, эффективная при прекапиллярной ЛГ, может привести к неблагоприятным последствиям при лечении посткапиллярной ЛГ, и наоборот [7].

Первое гемодинамическое определение ЛГ было дано на одноименном Всемирном симпозиуме по ЛГ (WSPH, 1973) в Женеве и звучало, как увеличение ДЛА_{ср} в покое > 25 мм рт.ст., определенного методом катетеризации. Необходимо отметить, что Женевское совещание ВОЗ было посвящено первичной тяжелой ЛГ и проводилось по поводу ЛГ, связанной с приемом препарата для лечения анорексии (аминорекс). В отчете симпозиума пограничное значение ДЛА_{ср} 25 мм рт.ст. было признано эмпирическим и произвольно определенным, позволяя при этом различать тяжелую первичную ЛГ от других форм (в основном, вследствие заболеваний легких, характеризующихся более низкими значениями ДЛА_{ср}). Данное определение оставалось неизменным во время последующих встреч WSPH с 1998 по 2013 г., по крайней мере частично, для возможного предотвращения гипердиагностики ЛГ [7].

В 2009 г. G. Kovacs и соавт. (2009) было установлено, что у здоровых субъектов в покое ДЛА_{ср} составляет 14 ± 3 мм рт.ст. с верхней границей 20 мм рт.ст. [8]. Пациенты, имеющие ДЛА_{ср} в диапазоне 21–24 мм рт.ст., должны быть отнесены к группе риска развития ЛГ при наличии системных заболеваний соединительной ткани или семейного анамнеза наследственной легочной артериальной гипертензии и являются кандидатами для проведения стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с целью выявления латентной ЛГ [6, 9].

В 2013 г. экспертами WSPH было показано, что значение ДЛА_{ср}, используемое изолированно, является

недостаточно точным для клинической характеристики ЛГ, так как его повышение может иметь разные причины с разными показаниями к лечению и исходами, включая увеличение сердечного выброса, сердечные шунты слева направо, повышение давления заклинивания легочной артерии при заболеваниях левых камер, гиперкоагуляцию и, наконец, заболевания сосудов легких, связанные со структурными изменениями легочных артерий малого калибра [7].

Включение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) в определение прекапиллярной ЛГ позволяет отличить повышение ДЛАСр вследствие патологии легких и сосудов легких от тех, которые возникают из-за повышения давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) или сердечного выброса. Значения ЛСС ≥ 3 WU означают явную прекапиллярную ЛГ, при которой коррекция врожденного системного легочного шунтирования становится сомнительной. Было показано также, что повышенное ЛСС ≥ 3 WU (250 дин/с/см⁻⁵) было связано с ухудшением выживаемости после трансплантации сердца [10]. Согласно клинической классификации для пациентов 2-й группы, эксперты Симпозиума по ЛГ (WSPH, 2019) рекомендовали пороговое значение ЛСС ≥ 3 WU для определения пациентов с комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ и худшим прогнозом.

Гемодинамическая классификация ЛГ, согласно WSPH (2019), включает различные комбинации изменений ДЛАСр, давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), сердечного выброса (СВ), диастолического пульмонального градиента (ДПГ) и ЛСС, оцененных в стабильных клинических условиях, и подразумевает выделение пре-, посткапиллярной и комбинированной ЛГ. Соотнесение гемодинамической характеристики ЛГ и клинических групп представлено в табл. 1.

Известно, что с 2004 г. в определение ЛГ помимо увеличения ДЛАСр в покое >25 мм рт.ст. входил и «нагрузочный» критерий: ДЛАСр при ФН >30 мм рт.ст. Однако на 4-м Симпозиуме WSPH в 2008 г. пороговое значение ДЛАСр при нагрузке было исключено из определения ЛГ. Это было связано с неопределенностью в отношении взаимосвязи между возрастными изменениями сердечного выброса при нагрузке и физиологией легочных сосудов. К этому вопросу снова вернулись на 6-м Всемирном конгрессе WSPH в 2009 г.

Сегодня известно, что давление в легочной артерии в покое повышается только при условии отсутствия $\geq 50\%$ легочной микроциркуляции [6]. Для наиболее раннего выявления проблемы логично использовать факторы, ведущие к увеличению сердечного выброса и повышению ЛСС. Более того, клиницисты постоянно сталкиваются с ситуацией, когда у пациентов с ЛГ симптомы впервые появляются именно при ФН. У здоровых субъектов ДЛАСр повышается

в среднем на 1 мм рт.ст./л сердечного выброса, тогда как у пациентов с ЛГ увеличивается ≥ 3 мм рт.ст./л.

Показания к оценке легочной гемодинамики во время физической нагрузки

Оценка легочной гемодинамики во время ФН может дать важную дополнительную информацию к данным о гемодинамике малого круга в состоянии покоя в следующих клинических ситуациях:

- перед операциями на клапанах: легкий и умеренный симптомный митральный стеноз, тяжелый бессимптомный митральный стеноз, легкий и умеренный симптомный аортальный стеноз, тяжелый бессимптомный аортальный стеноз, симптомная митральная и аортальная недостаточность, бессимптомная тяжелая аортальная и митральная недостаточность (ESC/EACTS, 2012, АНА/ACC, 2014, EACVI/ASE, 2016, ESC/EACTS, 2021) [11–14];
- подозрение на бессимптомное заболевание сосудов легких, левых отделов сердца или легких у пациентов с риском ЛАГ;
- диагностическое обследование пациентов с известным хроническим заболеванием легких или сердца и необъяснимой одышкой;
- диагностическое обследование пациентов с установленной легочной гипертензией: дифференциальная диагностика ЛАГ и ЛГ вследствие патологии левых камер сердца (1-я и 2-я группы согласно классификации Всемирного симпозиума по легочной гипертензии WSPH, 2019) у пациентов с неоднозначными результатами исследований в покое;
- стратификация риска и оценка прогноза при ЛАГ;
- наблюдение за пациентами с ЛАГ: оценка эффективности лечения (переносимость физической нагрузки и функция правого желудочка).

Клиническая классификация легочной гипертензии (WSPH, 2019)

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).
 - 1.1. Идиопатическая.
 - 1.2. Семейная.
 - 1.3. Индуцированная лекарственными и токсическими воздействиями.
 - 1.4. Ассоциированная с:
 - 1) системными заболеваниями соединительной ткани;
 - 2) ВИЧ-инфекцией;
 - 3) портальной гипертензией;

- 4) врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты);
 - 5) шистосомозом.
 - 1.5. На фоне длительного приема блокаторов кальциевых каналов.
 - 1.6. ЛАГ с явными признаками поражения вен/капилляров (легочная веноокклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз).
 - 1.7. Персистирующая легочная артериальная гипертензия новорожденных.
 2. Легочная гипертензия, ассоциированная с патологией левых отделов сердца.
 - 2.1. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.
 - 2.2. Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.
 - 2.3. Клапанные пороки.
 - 2.4. Врожденные/приобретенные заболевания сердца и сосудов, ведущие к развитию посткапиллярной ЛГ (обструкция входного/выходного тракта ЛЖ и врожденные кардиомиопатии).
 3. Легочная гипертензия, ассоциированная с патологией легких и/или гипоксией.
 - 3.1. Обструктивные заболевания легких.
 - 3.2. Рестриктивные (интерстициальные) заболевания легких.
 - 3.3. Другие заболевания легких с рестриктивным и обструктивным компонентами.
 - 3.4. Гипоксия при отсутствии патологии легких.
 - 3.5. Аномалии развития легких.
 4. Легочная гипертензия вследствие обструкции легочной артерии.
 - 4.1. Хроническая тромбоэмболия легочной артерии.
 - 4.2. Прочие.
 5. Легочная гипертензия неясного или смешанного генеза.
 - 5.1. Заболевания крови.
 - 5.2. Системные заболевания и нарушения метаболизма.
 - 5.3. Прочие.
 - 5.4. Сочетанная врожденная патология.
- В целом кандидатами для проведения исследования давления в легочной артерии при ФН служат лица без явных легочных или сердечных заболеваний или пациенты с установленной кардиальной или легочной патологией, но необъяснимой одышкой.

Диагностические методы

Выбор метода исследования легочной гемодинамики при ФН должен определяться соотношением риск/польза (возможность повлиять на дальнейшую

тактику). По мнению экспертов ERS (2017), исследование легочной гемодинамики во время ФН любым способом (инвазивным или неинвазивным) не связано с дополнительным риском по сравнению с катетеризацией правых отделов сердца в покое или кардиопульмональными нагрузочными тестами, проводимыми в специализированных центрах. Однако публикаций по данному вопросу в современной литературе недостаточно. Тем не менее авторы отмечают, что проведение инвазивных обследований с ФН у здоровых лиц или пациентов, не прошедших тщательное обследование в состоянии покоя, не обосновано с этической точки зрения (ERS, 2017). Кроме того, у лиц с нестабильными состояниями или декомпенсированной правожелудочковой недостаточностью катетеризация сердца с нагрузкой может быть небезопасной.

Катетеризация правых камер сердца при физической нагрузке

Чтобы надежно оценить легочную гемодинамику во время физической нагрузки, необходимо регистрировать ДЛАСр, ДЗЛА и СВ на каждой ступени нагрузки. Это позволяет рассчитать ЛССобщ (ДЛАСр/СВ) и ЛСС [(ДЛАСр – ДЗЛА)/СВ] при различной мощности ФН, а также получить кривую зависимости ДЛАСр от СВ. Определение давления в правом предсердии может помочь в обнаружении изменений внутригрудного давления, индуцированных нагрузкой. Несмотря на то, что катетеризация правых камер сердца до сих пор считается «золотым стандартом» для оценки легочной гемодинамики в покое и во время ФН, широкое применение данного метода ограничивается не только его инвазивным характером, но и «артефактами движения», а также значительными колебаниями внутригрудного давления на фоне дыхательных движений.

Точная оценка ДЗЛА в покое и во время ФН представляет собой ключевую задачу для дифференциальной диагностики ЛАГ и ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца. Кроме того, ДЗЛА используется для расчета ЛСС. Оценка ДЗЛА может быть технически сложной, особенно во время нагрузки. Трудности, как правило, связаны с неполным заклиниванием баллона, что приводит к гибридной оценке ДЛА и ДЗЛА и, следовательно, к завышению значения последнего. Расчет ЛССобщ не требует оценки ДЗЛА, что снижает количество источников ошибок по сравнению с определением ЛСС.

Изменения ЛСС и ЛССобщ отражают важные гемодинамические механизмы изменения легочной циркуляции при ФН. Их ответ на ФН может служить ключом к дифференциальной диагностике ранних патологических изменений легочных сосудов и дисфункции левых отделов сердца. В то время как ЛСС в основ-

ном определяется сопротивлением прекапиллярных легочных артерий, ЛССобщ, помимо ЛСС, включает также и сопротивление наполнения ЛЖ.

Первые опубликованные исследования показали заметное снижение ЛСС во время ФН [15]. Это объяснялось увеличением площади поперечного сечения сосудистого русла как за счет дилатации сосудов, так и за счет заполнения ранее неперфузируемых артерий. Согласно этой концепции, даже ранние стадии легочной васкулопатии нарушают способность легочных сосудов увеличивать свой диаметр и снижать сопротивление при физической нагрузке.

Однако на первой всемирной конференции по легочной гипертензии S. Hatano (1975) сообщил о менее существенном снижении ЛСС в ответ на ФН, основываясь на данных шведских коллег о снижении ЛСС всего на 27% во время ФН [16–18]. В некоторых исследованиях вовсе не было обнаружено никаких изменений ЛСС во время ФН [19]. Исследование G. Kovacs и соавт. (2012) подтверждает эти результаты и предполагает очень умеренное снижение ЛСС при увеличении СВ, вызванном ФН, которое находится в диапазоне 0,95–1,45 дин·с·см⁻⁵/л·мин у лиц в возрасте моложе 50 лет. Интересно, что в этом же исследовании получены данные о более выраженном снижении ЛССобщ во время ФН (5–7 дин·с·см⁻⁵/л·мин) у лиц не старше 50 лет. Различная величина изменений ЛССобщ и ЛСС указывает на то, что во время нагрузки ЛСС практически не изменяется, в то время как сопротивление наполнения ЛЖ значительно уменьшается.

У лиц старше 50 лет, как и в группе молодых людей, наблюдалось очень умеренное снижение ЛСС. Отсутствие снижения и даже увеличение ЛССобщ, не характерное для лиц моложе 50 лет, значимо чаще регистрировалось среди пациентов в возрасте 50–70 лет и почти всегда у лиц старше 70 лет, что может указывать на несостоятельность механизмов снижения сопротивления наполнения ЛЖ при увеличении СВ. У всех субъектов с начальным нарастанием ЛССобщ на последующих ступенях нагрузки данный показатель снижался, то есть снижение сопротивления наполнения ЛЖ происходило отсроченно. Описанная динамика ЛССобщ может служить основанием для выявления скрытой дисфункции левых отделов сердца, наиболее широко распространенной именно среди пожилых. Так, в состоянии покоя ДЗЛА среди лиц старше 50 лет и молодых людей значимо не различались [20].

Величина ДЛАСр определяется не только ЛСС, но и величиной внутригрудного давления. Последнее зависит от альвеолярного давления, фактического объема легких, эластичности легких, положения тела и, косвенно, от фазы дыхания и возраста. Колебания альвеолярного давления закономерно возрастают с увеличением дыхательного объема, эластичности

легких и сопротивления дыхательных путей. Во время ФН, когда дыхательный объем значительно увеличивается, надежная оценка внутригрудного давления возможна только при усреднении его значений по нескольким дыхательным циклам.

Следует избегать любых дыхательных маневров (задержка дыхания, проба Вальсальвы), поскольку это может вызвать внезапные изменения частоты сердечных сокращений и СВ даже при небольшой нагрузке. Если задачей исследователя является сравнение гемодинамики при ФН с гемодинамикой в состоянии покоя, все условия измерения (положение тела, зона размещения катетера и принцип усреднения дыхательных циклов) должны выполняться одинаково.

В отсутствие шунтирования и выраженного коллатерального кровотока между бронхиальными и легочными артериями величина СВ соответствует общему легочному кровотоку. «Золотым стандартом» определения СВ является прямой метод Фика, тогда как термодилуция считается надежным альтернативным методом как в покое, так и при ФН. Для применения метода Фика необходимо измерять насыщение крови кислородом и концентрацию гемоглобина, а не рассчитывать их по парциальному давлению кислорода в артериальной и смешанной венозной крови. Кроме того, потребление кислорода должно быть измерено напрямую, а не взято из таблиц, основанных на стандартизированных условиях покоя у здоровых людей. Легочный кровоток может различаться в разных дыхательных циклах, однако СВ, определяемый с помощью термодилуции или методом Фика, соответствует среднему кровотоку за несколько дыхательных циклов. Как в покое, так и при нагрузке необходимы повторные оценки СВ с последующим усреднением измерений. Во время ФН может быть сложно получить несколько измерений из-за быстро изменяющейся гемодинамики при увеличении нагрузки, но представляется разумным проводить как минимум два измерения на каждой ступени.

В большинстве исследований легочной гемодинамики при ФН инвазивным способом использовался ступенчатый или рамп-протокол. В случае применения ступенчатого протокола измерения параметров гемодинамики проводились в конце каждой ступени нагрузки. Для достижения устойчивого состояния потребления кислорода при любом заданном уровне нагрузки обычно требуется 3–5 мин, однако на практике по понятным причинам в основном используются более короткие временные интервалы (например, 2-минутные ступени с общей длительностью нагрузки около 10 мин). В дополнение к гемодинамическим измерениям проводится газовый анализ системного и легочного кровотока в нескольких точках: как минимум, в покое и на пике нагрузки. В некоторых исследо-

ваниях использовались протоколы большей длительности с постоянным субмаксимальным уровнем нагрузки. Такие продолжительные нагрузочные тесты не проводились у пациентов с легочными сосудистыми заболеваниями или заболеваниями левых отделов сердца. Изометрическая ФН практически не влияет на СВ, но может изменить внутригрудное и системное артериальное давление, а также системное сосудистое сопротивление. Следовательно, данный протокол не может быть применим для оценки кровообращения в малом круге.

Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой

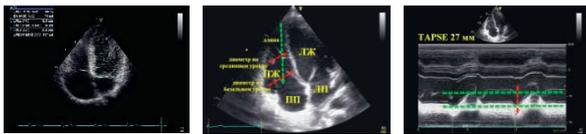
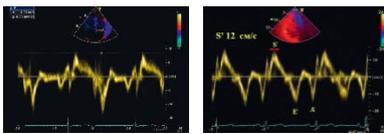
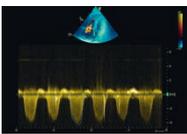
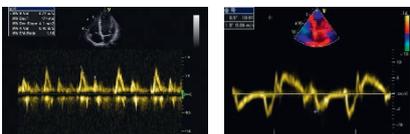
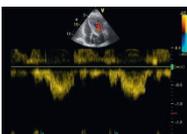
Эхокардиография (ЭхоКГ) представляет собой важнейший неинвазивный метод исследования легочного кровообращения как в покое, так и при ФН. Метод позволяет оценить давление в легочной артерии, давление наполнения ЛЖ и СВ. С помощью ЭхоКГ можно рассчитать ДЛАСр по расчетным значениям систолического давления в легочной арте-

рии ($0,61 \cdot \text{СДЛА} + 2$); давление наполнения ЛЖ — по соотношению доплеровской скорости пика Е трансмитрального кровотока и тканевой доплеровской скорости движения митрального кольца Е' ($1,9 + 1,24 \text{ E/E}'$); СВ представляет собой произведение площади поперечного сечения (CSA) выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) и интеграла доплеровского спектра кровотока в нем ($\text{СВ} = \text{VTI} \cdot \text{CSA ВТЛЖ}$). Несмотря на то, что в покое эти методы обеспечивают достаточно точную оценку гемодинамики (отсутствие соответствующей систематической ошибки при анализе Бланда–Альтмана по сравнению с инвазивными измерениями), точность ЭхоКГ для оценки всех перечисленных параметров во время нагрузки в настоящее время неизвестна и требует проведения дальнейших исследований и сравнения с результатами катетеризации.

В настоящее время ЭхоКГ с ФН рекомендуется пациентам с пороками для уточнения показаний к кардиохирургической операции (ESC/EACTS, 2012, ANA/ACC, 2014, EACVI/ASE, 2016, ESC/EACTS, 2021) [11–14]. Обсуждается также целесообразность проведения

Таблица 2

Возможности структурно-функциональной оценки сердца при стресс-индуцированной легочной гипертензии

Размеры и функция левых и правых камер сердца		✓		✓	✓
TDI левых и правых камер		✓		✓	✓
Скорость струи ТР		✓	✓	✓	✓
E/E'		✓		✓	✓
VTI _{ВТЛЖ, ВПЖ}		✓	✓	✓	✓

0 50 W Peak Восст.

Примечание: TDI — тканевая доплерография; ТР — трикуспидальная регургитация; VTI — интеграл кровотока; ВТ — выносящий тракт; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек; Peak — на высоте нагрузки; Восст. — в восстановительном периоде (из R. Naeije et al., 2018, с изменениями).

стресс-ЭхоКГ с ФН у пациентов с одышкой неизвестной этиологии и нормальными результатами эхокардиографии в покое. Кроме того, этот метод следует рассматривать у пациентов с риском развития ЛАГ (например, при системной склеродермии).

Стресс-ЭхоКГ с ФН позволяет также определить и другие важные прогностические показатели структуры и функции ЛЖ и ПЖ, представленные в табл. 2 [21].

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) служит полезным инструментом для оценки функциональных параметров, таких как потребление кислорода ($V_{O_{2peak}}$), частота сердечных сокращений и вентиляция легких на пике нагрузки. Кроме того, этот метод позволяет детально анализировать постепенные изменения многих кардиореспираторных параметров при увеличении интенсивности нагрузки. По данным КПНТ, возможно выявление снижения ударного объема, нарушения хронотропного ответа, стресс-индуцированной гипоксемии (включая право-левое шунтирование), снижения мышечной экстракции кислорода и повышения вентиляционной потребности из-за увеличения мертвого пространства и гипервентиляции у пациентов с легочными сосудистыми заболеваниями. У пациентов с ЛГ наблюдалась сильная корреляция между ДЛАСр в покое и кривой изменения минутной вентиляции в зависимости от продукции углекислого газа, а также между ДЛАСр и напряжением углекислого газа в конце выдоха, что может иметь прогностическое значение при ЛАГ. Благодаря разным профилям ответа, КПНТ помогает дифференцировать ЛАГ от легочной веноокклюзионной болезни и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, а также определить факторы, лимитирующие нагрузку, у пациентов с ЛГ и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких, интерстициальными заболеваниями легких или заболеваниями левых отделов сердца. Было показано, что пиковое потребление кислорода имеет прогностическое значение при идиопатической ЛАГ: значение $<10,4 \text{ л}\cdot\text{мин}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$ было взаимосвязано с ухудшением выживаемости [22]. В исследовании также было показано, что пиковое потребление кислорода $>18,7 \text{ л}\cdot\text{мин}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$ исключает ЛАГ у пациентов с системной склеродермией [23]. Кроме того, КПНТ можно использовать в сочетании с прямыми гемодинамическими измерениями, что позволит получить подробную информацию как о степени сердечной недостаточности, так и об изменениях легочной гемодинамики.

Критерии нормы и патологии параметров легочной гемодинамики при физической нагрузке

Для определения нормальных и патологических параметров легочной гемодинамики при нагрузке необходимо сначала характеризовать реакцию здоровых людей на ФН. Этот вопрос впервые обсуждался в 1961 г. на заседании комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по хроническому легочному сердцу; однако по причине «отсутствия стандартизации имеющихся данных» нормальные значения не были установлены. В 1973 г. на совещании ВОЗ по первичной легочной гипертензии была описана «латентная форма легочной гипертензии», которая «становится очевидной только при увеличении кровотока», связанного с ФН, в случае превышения ДЛАСр пограничного значения 30 мм рт.ст. Так, ранее существовавшее определение ЛГ было дополнено «нагрузочной частью». Кроме ДЛАСр, эксперты ВОЗ не приводили никаких дополнительных параметров (возраст, мощность нагрузки, СВ). Гемодинамическое определение легочной гипертензии, включая часть, связанную с ФН, фигурирует и на более поздних консенсусах и по настоящее время широко используется клиницистами. На 4-й Всемирной конференции по легочной гипертензии в Дана-Пойнт (2008) легочная гемодинамика при ФН стала одним из основных спорных вопросов. На основании крупного метаанализа почти 1200 здоровых добровольцев, проведенного G. Kovacs и соавт. в 2009 г., стало очевидным, что нормальная реакция легочного давления на ФН зависит от возраста и уровня этой нагрузки, и поэтому невозможно установить единый порог давления в легочной артерии для определения стресс-индуцированной ЛГ [5]. На этом заседании часть определения легочной гипертензии, связанная с ФН, была поставлена под сомнение и исключена ввиду необходимости дальнейшего изучения.

Между тем расширение теоретических знаний и терапевтических возможностей для лечения легочной гипертензии привело к увеличению числа диагнозов ЛГ и к значительному увеличению среднего возраста пациентов. Так, в старших возрастных группах у многих пациентов наблюдается выраженная одышка при ФН, при этом значения ДЛА в покое повышены умеренно. Это же самое относится к пациентам со склеродермией и хронической тромбоэмболической болезнью легких. Именно для таких пациентов необходимы критерии нормальной и патологической гемодинамики при ФН.

Эксперты ERS (2017) согласились с тем, что термин «легочная гипертензия при физической нагрузке» адекватен для описания патологической легочной

гемодинамической реакции, характеризующейся чрезмерным увеличением ДЛАСр во время ФН. Термин «легочная гипертензия, вызванная физическими упражнениями» был сочтен неуместным большинством членов рабочей группы, поскольку этот термин может указывать на то, что именно физические упражнения вызывают ЛГ. В настоящее время не существует общепринятых гемодинамических критериев диагностики легочной гипертензии при ФН. Лица с легочной гипертензией при нагрузке имеют ДЛАСр в покое <25 мм рт.ст. Стресс-индуцированная ЛГ представляет собой результат заболевания легочных сосудов, левых отделов сердца, легких или их комбинации на ранних стадиях.

Гемодинамические показатели легочного кровообращения при нагрузке у здоровых лиц

Основываясь на данных инвазивных измерений гемодинамики, у здоровых людей с нарастанием мощности ФН может наблюдаться увеличение ДЛАСр и ДЗЛА, умеренное снижение ЛССобщ и еще более умеренное снижение ЛСС. У лиц в возрасте моложе 50 лет увеличение СВ на 85% было связано с увеличением ДЛАСр на 41%, снижением общего ЛСС на 25% ($p < 0,0001$) и снижением ЛСС на 12% ($p < 0,01$).

Характер изменений ДЛАСр при изменении СВ, по-видимому, в значительной степени не зависит от пола, хотя могут присутствовать незначительные различия, при этом с возрастом отмечена большая степень возрастания ДЛАСр при ФН.

Положение тела при исследовании также влияет на легочную гемодинамику: в вертикальном положении по сравнению с положением лежа ДЛАСр, ДЗЛА, ударный объем и СВ ниже, тогда как ЧСС, ЛСС и артериовенозная разница по кислороду выше как в покое, так и при легкой ФН. Эти различия нивелируются при повышении интенсивности ФН.

Важно отметить, что большинство гемодинамических данных во время нагрузки оценивали с помощью велоэргометрии; прямое сравнение гемодинамики между тредмилом и велоэргометрией не проводилось [5].

В результате ретроспективного анализа, включившего не только пациентов, но и здоровых лиц, сформулированы гемодинамические критерии, позволяющие прогнозировать заболевания легочных сосудов или сердца в соответствии с реакцией легочного кровообращения на ФН [23]. При сравнении контрольной группы с пациентами с ДЛАСр в покое ≤ 20 мм рт.ст., имеющими заболевания сердца или сосудов легких, аномальный гемодинамический ответ определялся ДЛАСр >30 мм рт.ст. в сочетании с ЛССобщ >3 WU на пике нагрузки. Среди всех проанализированных пара-

метров данные критерии позволяли разделить пациентов без повышения ДЛАСр в покое на здоровых лиц и пациентов с заболеванием легочных сосудов или левожелудочковой сердечной недостаточностью, поэтому исследователи рекомендовали использовать их для определения нагрузочной легочной гипертензии (рис. 2).

Определение нагрузочной легочной гипертензии основано на взаимосвязи между средним давлением в легочной артерии и сердечным выбросом на пике ФН (см. рис. 2). Зеленая область содержит значения ДЛАСр ≤ 30 мм рт.ст. на пике ФН (нормальный диапазон в соответствии с предыдущим определением легочной гипертензии при ФН). Желтый треугольник объединяет значения ДЛАСр >30 мм рт.ст. при значениях ЛССобщ <3 WU на высоте нагрузки. Достижение этой области считалось патологическим в соответствии с предыдущим определением легочной гипертензии при ФН, но предлагается оценивать как нормальный ответ на ФН, по данным P. Nerve и соавт. (2015).

В розовой области представлены значения ДЛАСр >30 мм рт.ст. в сочетании с ЛССобщ >3 WU на высоте нагрузки, что соответствует стресс-индуцированной легочной гипертензии, по данным P. Nerve и соавт. (2015). График А отражает легочную гемодинамику пациента с умеренным повышением ДЛАСр и отсутствием стресс-индуцированной ЛГ. График В отражает ту же динамику, но с более крутым наклоном ДЛАСр/СВ. В этом случае критерии предлагаемого определения легочной гипертензии при ФН не выполняются. Графики С и D представляют результаты теста, удовлетворяющие предложенным критериям

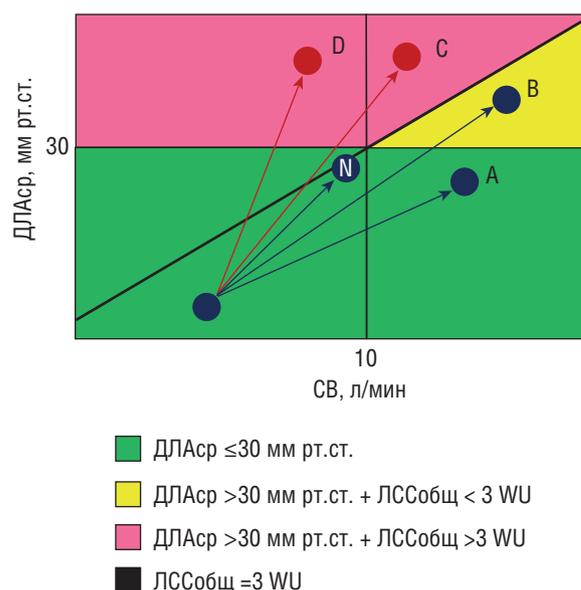


Рис. 2. Критерии физиологического и патологического ответа легочной гемодинамики на физическую нагрузку (по данным P. Nerve et al., 2015). Пояснения в тексте

легочной гипертензии при ФН по обоим параметрам: ДЛАСр >30 мм рт.ст. и ЛССобщ >3 WU.

В качестве альтернативы для определения «нагруженной» легочной гипертензии можно использовать кривую наклона ДЛАСр/СВ >3WU в том случае, если доступно несколько точек измерения ДЛАСр при различных значениях СВ. Был также предложен третий метод, использующий двухточечное определение ДЛАСр/СВ в покое и на пике нагрузки [24]. При сравнении описанных способов L. Godinas и соавт. (2016) обнаружили очень высокую диагностическую точность для всех трех методов, каждый из которых значительно более прогрессивен по сравнению с изолированным использованием ДЛАСр для диагностики стресс-индуцированной ЛГ [25]. Сопоставимость точности трех описанных методов между собой была обнаружена в 80,5–85,8% случаев. Первый способ наиболее прост в применении. Преимущество второго метода, использующего кривую ДЛАСр/СВ, заключается в том, что его результат не зависит от пиковых значений гемодинамики при ФН, во время которых часто усиливаются дыхательные колебания, а наличие факторов, ограничивающих ФН (таких как боль в суставах, усталость), исключает максимальную нагрузку на сердечно-сосудистую систему.

Основываясь на значительной корреляции СВ с площадью поверхности тела (ППТ), было предложено использовать значения сердечного индекса вместо СВ, когда речь идет о невысоких субъектах (в том числе детях) и, напротив, пациентах ростом выше среднего и/или с избыточной массой тела. В исходных данных P. Nerve и соавт. (2015) средняя ППТ составила 1,9 м². Однако использование сердечного индекса вместо абсолютного значения СВ не увеличивало диагностическую ценность [23]. Следовательно, рутинное использование сердечного индекса вместо СВ на основании существующих данных не оправдано.

Относительно повышения нормального ДЗЛА в покое и конечно-диастолического давления в левом желудочке (КДД ЛЖ) во время ФН не существует единого мнения. Различные пороговые значения ДЗЛА (в интервале 20–25 мм рт.ст.) считались верхней границей нормы при ФН, но доказательства, подтверждающие эти значения, недостаточно, что требует дальнейших исследований в данной области. С теоретической точки зрения соотношения ДЗЛА/СВ и КДД ЛЖ/СВ ЛЖ помогут лучше различать физиологические и патологические реакции со стороны ЛЖ, чем абсолютные значения ДЗЛА и КДД ЛЖ. У здоровых лиц эта взаимосвязь может в значительной степени зависеть от возраста и степени физической подготовки. Оценка ДЗЛА или КДД ЛЖ во время ФН не только технически сложна, но и в большой степени зависит от изменений внутригрудного давления. Однако в настоящее время для

оценки легочного венозного давления во время ФН не найдено достойной альтернативы этим измерениям.

На настоящий момент для достоверной диагностики стресс-индуцированной легочной гипертензии необходима катетеризация правых камер сердца. Легочная гипертензия, возникающая на фоне ФН, это состояние, представляющее гемодинамические проявления раннего легочного сосудистого заболевания, заболевания левых отделов сердца, заболевания легких или комбинации этих состояний. В зависимости от причины, помимо повышения ДЛАСред, может присутствовать повышение ДЗЛА и/или внутригрудного давления. Основными ограничениями доступных сегодня исследований результатов КПК является недостаточный охват ими столь важных вопросов, как возрастные и этнические различия. Следовательно, важным представляется подтверждение предлагаемых гемодинамических критериев диагностики легочной гипертензии при ФН в данных специфических популяциях. Кроме того, необходимо проверить их клиническую (одышка и ограничение физической нагрузки) и прогностическую значимость в отношении развития манифестной ЛГ в будущем в рамках проспективных исследований.

В углубленных исследованиях влияния ФН на ЛСС у большинства здоровых добровольцев была задокументирована линейная зависимость ДЛАСр/СВ [26]. Это, по-видимому, исключает значительное влияние эффекта Windkessel (вазодилатацию во время систолы с последующим спадением в диастолу под действием снижения давления и повышения сопротивления мелких артериол с целью демпфирования осцилляций кровотока, обусловленных интермиттирующим выбросом из ЛЖ). Коэффициент растяжимости α при этом может быть определен с использованием специальной математической модели: $ДЛАСр = [(1 + \alpha ДЛП)^5 + 5\alpha ЛССобщ \cdot Q] - 1/\alpha$, где α представляет собой процентное изменение диаметра на мм рт.ст. увеличения давления растяжения; ДЛАСр — среднее давление в легочной артерии, ДЛП — давление в левом предсердии, ЛССобщ — общее легочное сопротивление в покое, рассчитываемое как ДЛАСр/Q (в единицах Вуда), а Q — легочный кровоток (л/мин). Для достижения надежных результатов количество точек измерения ДЛАСр/СВ должно быть не менее 4 у здоровых лиц [27].

В исследовании R. Malhotra и соавт. (2016) проанализированы параметры растяжимости легочных сосудов у пациентов с сердечной недостаточностью и ЛГ по сравнению с группой контроля. В группе пациентов с сердечной недостаточностью растяжимость была в 1,5 раза ниже, а в группе пациентов с ЛГ — в 3,5 раза ниже по сравнению с группой контроля [28].

Повышение ДЛАСр с увеличением мощности ФН и СВ несомненно зависит от возраста. У пожилых

людей повышение ДЛАСр с увеличением СВ более выражено, чем у молодых, даже в отсутствие жалоб и анамнестических предпосылок. Частично это можно объяснить более крутым наклоном кривой, характеризующей изменение ДЗЛА/СВ, что соответствует изменению диастолических характеристик ЛЖ при нагрузке и, возможно, снижением растяжимости сосудов. Так, по данным G. Kovacs и соавт. (2009), на фоне легкой нагрузки в 21% случаев ДЛАСр превысило значение 30 мм рт.ст., среди лиц старше 50 лет — в 47% случаев.

Допустимы также незначительные гендерные различия растяжимости сосудов легких. Так, у женщин в пременопаузе определялась более высокая растяжимость по сравнению с мужчинами аналогичного возраста. И наоборот, здоровые субъекты мужского пола, выходцы из Африки к югу от Сахары имели менее растяжимые легочные резистивные сосуды (более низкий α), чем европейцы того же возраста [29]. Эти исследования следует интерпретировать с осторожностью, так как оценка ДЛАСр и СВ в них основывалась на данных ЭхоКГ, тогда как «прямого», с помощью КПК, определения транспульмонального градиента не производилось.

Имеется также очень мало данных о легочной гемодинамике при ФН у лиц с избыточной массой тела.

Тренированные спортсмены — особая группа лиц, у которых ДЛАСр во время ФН часто превышает 30 мм рт.ст.

Вентрикуло-артериальная связь представляет собой перспективный гемодинамический параметр для характеристики взаимодействия между правым желудочком и легочной сосудистой сетью [30]. Упрощенно ударный объем в покое и ответная реакция ударного объема во время нагрузки могут характеризовать также и вентрикуло-артериальное соединение. Так, в одном из исследований вентрикуло-артериальная связь измерялась как отношение эластичности ПЖ (независимого от нагрузки показателя сократимости, E_{es}) и артериальной эластичности (показателя постнагрузки, E_a). Авторам удалось показать, что во время ФН у пациентов с ЛАГ вентрикуло-артериальная связь ухудшалась из-за невозможности дальнейшего увеличения сократительной способности ПЖ [31].

Изменение давления в легочной артерии при физической нагрузке у лиц с пограничными его значениями (21–24 мм рт.ст.)

Особое гемодинамическое состояние может быть представлено небольшим повышением значений ДЛАСред выше верхней границы нормы, но не соот-

ветствующее критериям легочной гипертензии (21–24 мм рт.ст.).

В ряде исследований это состояние было названо «пограничным повышением ДЛАСред». Сегодня подтверждена клиническая значимость данного состояния. Среди возможных причин приводятся легочные сосудистые, паренхиматозные заболевания, заболевания левых отделов сердца или расстройства, связанные со сном. «Пограничная ЛГ» характеризуется сниженной переносимостью ФН и связана с повышенным риском госпитализации и смертности по сравнению с пациентами с нормальной легочной гемодинамикой в покое и, таким образом, может представлять собой маркер неблагоприятного прогноза. E.M. Lau и соавт. (2016) показали, что у 86% пациентов с «нагрузочной ЛГ», по данным катетеризации, одновременно наблюдались пограничные значения ДЛАСред в покое. У пациентов с системной склеродермией умеренное повышение среднего давления в легочной артерии (21–24 мм рт.ст.) и повышенный ТПГ в покое были ассоциированы с повышенным риском дальнейшего прогрессирования ЛАГ вплоть до ее клинической манифестации [32]. Естественное течение такого умеренного повышения ДЛАСр в контексте других клинических состояний в настоящее время изучено недостаточно.

Клиническое значение оценки легочной гемодинамики при физической нагрузке

У пациентов с поражением левых отделов сердца ДЗЛА и КДД ЛЖ могут быть в пределах нормы в покое, но обычно происходит их аномальное увеличение во время ФН. Следовательно, оценка легочной гемодинамики при ФН может способствовать выявлению заболеваний левых отделов сердца. Аномальное увеличение ДЛА-поток, вызванное увеличением ДЗЛА, отражающим давление наполнения ЛЖ, может стать ограничивающим фактором для достижения максимального СВ и максимальной степени нагрузки.

Пациенты с поражением ЛЖ могут иметь изолированную посткапиллярную ЛГ или комбинированную пре- и посткапиллярную ЛГ, что приводит к различным гемодинамическим паттернам. Оценка ТПГ или диастолического градиента ДЛА-ДЗЛА или ЛСС может быть полезной для различения этих состояний, однако существует ограниченное количество исследований, посвященных этому вопросу именно применительно к нагрузочному тестированию (WSPH, 2019). На гемодинамические изменения во время ФН дополнительно влияет динамическое изменение давления в левом предсердии и его влияние на растяжимость легочной артерии. У пациентов с установленной сердечной

недостаточностью со сниженной или сохраненной ФВ физические нагрузки вызывают резкое увеличение ДЛАСред >5 мм рт.ст./л/мин, причем динамика на нагрузке других параметров, таких как ЛСС и ДПГ, позволяет отнести эти изменения за счет сердечной или легочной патологии. У пациентов как с сохраненной, так и со сниженной ФВ была снижена растяжимость легочных сосудов (α). Кроме того, у пациентов с СН с сохраненной ФВ, в дополнение к ограниченному резерву левого желудочка, наблюдалось снижение резерва правого желудочка во время ФН, что скорее всего связано с высоким давлением наполнения и неадекватной реакцией СВ, то есть нарушением ВАС [28, 33]. У пациентов с СН и сниженной ФВ были выявлены увеличение степени митральной регургитации, снижение сократительного резерва ЛЖ и внутрижелудочковая диссинхрония, расцененные как основные факторы аномального увеличения ДЛА при ФН, в то время как при СН с сохраненной ФВ увеличение ДЛА было преимущественно связано с диастолической дисфункцией левого желудочка [34, 35].

Аномальное увеличение ДЛА во время ФН очень часто встречается у пациентов с заболеваниями легких, что может определяться увеличением колебаний внутригрудного давления. У лиц с патологией легких увеличение ударного объема во время ФН оказалось ниже по сравнению со здоровыми людьми, а изменения легочной гемодинамики коррелировали с переносимостью ФН [35, 36]. Согласно данным L.H. Degani-Costa (2015), пациенты с интерстициальным заболеванием легких и повышенным наклоном кривой ДЛА/СВ имеют сниженную толерантность к ФН, не имея признаков нарушения функции внешнего дыхания в состоянии покоя [37]. Кроме того, у больных хронической обструктивной болезнью сердца гемодинамический ответ на ФН был связан с ограничением физической работоспособности и последующим развитием ЛГ [36].

Существенные сложности в оценке легочной гемодинамики при ФН у легочных больных связаны с перепадами давления в дыхательных путях, которые препятствуют корректному определению ДЛАСр, ДЗЛА и давления в правом предсердии. Измерение давления в конце выдоха может привести к существенному завышению этих значений. Проведение маневров с задержкой дыхания неосуществимо и может вызвать быстрые изменения СВ и остальных показателей. Арифметическое усреднение значений давления, полученных в нескольких дыхательных циклах, может быть единственным способом надежного определения ДЛА, несмотря на его значительные колебания. Однако данный способ не исключает влияния повышения внутригрудного давления из-за захвата воздуха во время ФН.

Прогностическое значение легочной гипертензии с физической нагрузкой

Определенные состояния связаны со значительно повышенным риском ЛАГ, в частности системная склеродермия (ССД), которая часто используется в качестве модели для изучения развития ЛАГ и распознавания ранних маркеров ее развития. По разным данным, легочная гипертензия при ФН может свидетельствовать о раннем поражении легочных сосудов при ССД и служить предиктором развития ЛАГ [38]. При ССД аномальное увеличение ДЛА во время ФН может быть результатом легочной васкулопатии, а также паренхиматозных заболеваний легких и заболеваний левых отделов сердца. Вместе с тем в современной литературе нет четких указаний на то, какие клинические факторы лучше всего прогнозируют развитие манифестной ЛАГ при ССД и являются показанием к таргетной терапии.

Кроме того, у членов семьи пациентов с идиопатической или наследственной ЛАГ, у лиц с хронической тромбоэмболической болезнью, после хирургической коррекции врожденных пороков сердца (закрытие дефекта межпредсердной перегородки), с заболеваниями легких, хронической сердечной недостаточностью и пороками сердца сообщалось об аномальных гемодинамических ответах на ФН, полученных с помощью доплер-эхокардиографии с нагрузкой, либо с помощью КПК во время нагрузки [9]. Механизм данного ответа до сих пор не ясен.

Воздействие гипобарической гипоксии на большой высоте связано с увеличением ДЛА и СВ. В этих условиях отмечаются более низкие уровни пиковой ФН, потребления кислорода и, возможно, более низкий максимальный СВ в связи со снижением ударного объема при одинаковой максимальной частоте сердечных сокращений по сравнению с показателями на уровне моря. У лиц, подверженных высокогорному отеку легких, может наблюдаться гипертензивная реакция легочного артериального давления во время ФН на уровне моря, то есть эта реакция может позволить выявить группы риска осложнений в условиях высокогорья. Среди возможных механизмов повышения ДЛА указывают на повышение давления в легочных капиллярах (посткапиллярное сужение сосудов) [39].

Кроме того, появляется все больше доказательств того, что гемодинамика при ФН имеет прогностическое значение у пациентов с легочной гипертензией. Согласно данным ряда публикаций, у пациентов с ЛАГ пиковый сердечный индекс, соотношение давление/поток во время ФН и сократительный резерв правого желудочка были связаны с выживаемостью [40, 41]. У пациентов с ЛАГ благотворное влияние таргетной терапии на гемодинамику может лучше проявляться во время ФН, чем в состоянии покоя [9].

Несмотря на то, что прогностическое значение ЛГ при ФН не оставляет сомнений, естественное течение «нагрузочной» легочной гипертензии не определено. Так, одни авторы сообщили о том, что легочная гипертензия при ФН при склеродермии была связана с повышенной смертностью по сравнению с пациентами с нормальной гемодинамикой при ФН [42, 43], а у пациентов с миелодиспластическим синдромом сильное повышение ДЛА во время ФН было связано с повышенной частотой госпитализаций [44]. В исследованиях было показано улучшение гемодинамических конечных точек у пациентов с системной склеродермией и легочной гипертензией при ФН на фоне таргетной терапии ЛАГ [5, 45]. Тем не менее для создания каких-либо рекомендаций по медикаментозному лечению данных на современном этапе недостаточно. Очевидным является то, что пациенты с легочной гипертензией при ФН требуют постоянного клинического наблюдения, особенно при наличии установленных факторов риска [46, 47].

Заключение

Легочная гипертензия при ФН — это состояние, представляющее гемодинамические проявления раннего легочного сосудистого заболевания, заболевания левых отделов сердца, заболевания легких или комбинации этих состояний.

Оценка легочной гемодинамики во время ФН в дополнение к показателям гемодинамики в покое может предоставить важную дополнительную информацию о причине жалоб (одышки) и иметь важное прогностическое значение. «Нагрузочная» легочная гипертензия характеризуется чрезмерным увеличением давления в легочной артерии по отношению к легочному кровотоку во время ФН, что требует клинического наблюдения, особенно у пациентов с установленными факторами риска легочной гипертензии. Количественные критерии стресс-индуцированной ЛГ носят рекомендательный характер и представлены сочетанием увеличения ДЛАСр >30 мм рт.ст. и ЛСС >3 WU при нормальных значениях ДЛАСр покоя (<25 мм рт.ст.). Возможно, более информативным критерием окажется не абсолютное значение ДЛАСр, а оценка кривой наклона ДЛАСр/СВ. Для определения патологического ответа на нагрузку представляется интересным исследовать изменения ДЗЛА и давления наполнения ЛЖ. Все это осуществимо с помощью современных возможностей ЭхоКГ, однако окончательный диагноз стресс-индуцированной ЛГ по-прежнему основывается на данных катетеризации правых отделов сердца.

На настоящий момент в конкретных группах пациентов, в том числе с заболеваниями легких, необходимы дальнейшие исследования прогностической значимости легочной гемодинамики во время физической нагрузки.

Список литературы

1. Wood P. Pulmonary hypertension. In: Diseases of the Heart and Circulation. 2nd ed. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company; 1956: 828–848.
2. Бартош-Зеленая С.Ю., Гусева О.А. Эхокардиография правых камер сердца // Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа 2019: 912–934 [Bartosh-Zelenaya S. Yu., Guseva O.A. Echocardiography of right heart chambers / Funkcional'nayadiagnostika: nacional'noerukovodstvo / pod red. N.F. Beresten', V.A. Sandrikova, S.I. Fedorovoj. Moskva: GEOTAR-Media, 2019: 912–934 (In Russ.)].
3. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal 2019; 53 (1): 1801–1913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
4. Callan P., Clark A.L. Right heart catheterization: indications and interpretation. Heart 2016; 102 (2): 147–157. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307786.
5. Kovacs G., Olschewski A., Berghold A., Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. European Respiratory Journal 2012; 39 (2): 319–328. doi: 10.1183/09031936.00008611.
6. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur. Heart. J. 2016; 37 (1): 67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
7. Galie N., Corris P.A., Frost A. et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. Journal of the American College of Cardiology 2013; 4 (62): 60–72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.031.
8. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S. et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. European Respiratory Journal 2009; 34 (4): 888–894. doi: 10.1183/09031936.00145608.
9. Kovacs G., Herve P., Barbera J.A. et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. European Respiratory Journal 2017; 22; 50 (5): 1700578. doi: 10.1183/13993003.00578-2017.
10. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology 2013; 62 (25): 42–50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
11. Vahanian A., Lung B. The new ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease. Archievement of Cardiovascular Diseases 2012; 105 (10): 465–467. doi: 10.1016/j.acvd.2012.09.001.

12. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63 (22): 57–185. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.
13. Lancellotti P., Pellikka P., Budts W. et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of cardiovascular imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging* 2016; 17 (11): 1191–1229. doi: 10.1016/j.echo.2016.10.016.
14. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F. ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2021; 43 (7): 561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
15. Ashkar E., Hamilton W.F. Cardiovascular response to graded exercise in the sympathectomized-vagotomized dog. *American Journal of Physiology* 1963; 204: 291–296. doi: 10.1152/ajplegacy.1963.204.2.291.
16. Holmgren A., Ovenfors C.O. Heart volume at rest and during muscular work in the supine and in the sitting position. *Acta Medica Scandinavica* 1960; 167: 267–277. doi: 10.1111/j.0954-6820.1960.tb03546.x.
17. Bevegard S., Holmgren A., Jonsson B. The effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference to the influence on the stroke volume. *Acta Physiologica Scandinavica* 1960; 49: 279–298. doi: 10.1111/j.1748-1716.1960.tb01953.x.
18. Granath A., Strandell T. Relationships between cardiac output, stroke volume and intracardiac pressures at rest and during exercise in supine position and some anthropometric data in healthy old men. *Acta Medica Scandinavica* 1964; 176: 447–466. doi: 10.1111/j.0954-6820.1964.tb00950.x.
19. Lockhart A., Duhaze P., Polianski J. A modified double dye injection method for pulmonary blood volume determination. II. Results in resting and exercising normal subjects. *Cardiovascular Research* 1974; 8 (1): 120–131. doi: 10.1093/cvr/8.1.120.
20. Naeije R., Saggarr R., Badesch D. Exercise-induced pulmonary hypertension: translating pathophysiological concepts into clinical practice. *Chest* 2018; 154 (1): 10–15. doi: 10.1016/j.chest.2018.01.022.
21. Wensel R., Francis D.P., Meyer F.J. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology* 2013; 167 (4): 1193–1198. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.135.
22. Dumitrescu D., Nagel C., Kovacs G. et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017; 103: 774–782. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309981.
23. Herve P., Lau E.M., Sitbon O. et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 728–737. doi: 10.1183/09031936.00021915.
24. Portillo K., Torralba Y., Blanco I. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2015; 10: 1313–1320. doi: 10.2147/COPD.S78180.
25. Godinas L., Lau E.M., Chemla D. et al. Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. *European Respiratory Journal* 2016; 48 (1): 254–257. doi: 10.1183/13993003.01678-2015.
26. Janicki J.S., Weber K.T., Likoff M.J. et al. The pressure-flow response of the pulmonary circulation in patients with heart failure and pulmonary vascular disease. *Circulation* 1985; 72: 1270–1278. doi: 10.1161/01.cir.72.6.1270.
27. Naeije R., Saggarr R., Badesch D. Exercise-induced pulmonary hypertension: translating pathophysiological concepts into clinical practice. *Chest* 2018; 154 (1): 10–15. doi: 10.1016/j.chest.2018.01.022.
28. Malhotra R., Bakken K., D'Elia E., Lewis G.D. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology. Heart Failure* 2016; 4 (8): 607–616. doi: 10.1016/j.jchf.2016.03.022.
29. Simaga B., Vicenzi M., Faoro V. Pulmonary vascular function and exercise capacity in black sub-Saharan Africans. *Journal of Applied Physiology* 1985. 2015; 119 (5): 502–507. doi: 10.1152/jap-physiol.00466.2015.
30. Todaro M.C., Carerj S., Zito C. Echocardiographic evaluation of right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *American Journal of Cardiovascular Disease* 2020; 10 (4): 272–283.
31. Spruijt O.A., de Man F.S., Groepenhoff H. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2015; 191 (9): 1050–1057. doi: 10.1164/rccm.201412-2271OC.
32. Van der Bruggen C.E., Nossent E.J., Grünberg K. The real face of borderline pulmonary hypertension in connective tissue disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2016; 13 (8): 1428–1430. doi: 10.1513/AnnalsATS.201604-275LE.
33. Borlaug B.A., Olson T.P. The lungs in heart failure: not an innocent bystander. *Journal of the American College of Cardiology. Heart Failure* 2016; 4 (6): 450–452. doi: 10.1016/j.jchf.2016.04.005.
34. Andersen M.J., Olson T.P., Melenovsky V. et al. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circulation. Heart Failure* 2015; 8 (1): 41–48. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731.
35. Gorter T.M., Obokata M., Reddy Y.N.V. et al. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *European Heart Journal* 2018; 39 (30): 2825–2835. doi: 10.1093/eurheartj/ehy331.
36. Boerrigter B.G., Bogaard H.J., Trip P. et al. Ventilatory and cardio-circulatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142 (5): 1166–1174. doi: 10.1378/chest.11-2798.
37. Degani-Costa L.H., Leverage B., Digumarthy S.R. Pulmonary vascular response patterns during exercise in interstitial lung disease. *European Respiratory Journal* 2015; 46 (3): 738–749. doi: 10.1183/09031936.00191014.
38. Voilliot D., Magne J., Dulgheru R. Prediction of new onset of resting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Archive of Cardiovascular Diseases* 2016; 109 (4): 268–277. doi: 10.1016/j.acvd.2015.11.014.
39. Maggiorini M. Trekking und die Höhenkrankheit [Mountaineering and altitude sickness]. *Therapeutische Umschau* 2001; 58 (6): 387–393. doi: 10.1024/0040-5930.58.6.387.

40. Hasler E.D., Müller-Mottet S., Furian M. Pressure-flow during exercise catheterization predicts survival in pulmonary hypertension. *Chest* 2016; 150 (1): 57–67. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.634.
41. Ho J.E., Zern E.K., Lau E.S. et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75 (1): 17–26. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.048.
42. Stamm A., Saxer S., Lichtblau M. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *European Respiratory Journal* 2016; 48 (6): 1658–1667. doi: 10.1183/13993003.00990-2016.
43. Airhart S.E., Insel M., Rischard F. Exercise pulmonary hypertension: what you need to know. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 1–45.
44. Sill H., Kqiku-Kryeziu X., Avian A. Pulmonary arterial pressure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia & Lymphoma* 2016; 57 (11): 2723–2726. doi: 10.3109/10428194.2016.1160086.
45. Malenfant S., Lebreton M., Breton-Gagnon E. et al. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension: insight into central and peripheral pathophysiological mechanisms. *European Respiratory Review* 2021; 30 (160): 200–284. doi: 10.1183/16000617.0284-2020.
46. Бартош-Зеленая С.Ю., Евсикова И.А., Найден Т.В., Мамаева О.П., Щербак С.Г., Сарана А.М. Показатели правых и левых камер сердца, легочной гипертензии при саркоидозе легких по данным эхокардиографии и стресс-эхокардиографии. *Медицинский алфавит* 2018; 1 (14): 45–50 [Bartosh-Zelenaya S. Yu., Evsikova I.A., Naiden T.V., Mamaeva O.P., Shcherbak S.G., Sarana A.M. Right and left heart chambers parameters and pulmonary hypertension in pulmonary sarcoidosis by echocardiography and stress echocardiography. *Medicinskij alfavit* 2018; 1 (14): 45–50 (In Russ.)].
47. Бартош-Зеленая С.Ю., Евсикова И.А., Мамаева О.П., Найден Т.В., Щербак С.Г. Показатели кардиореспираторного стресс-эхокардиографического теста у молодых лиц с саркоидозом легких на ранних стадиях. *Медицинский алфавит* 2019; 1 (8): 35–41. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-8(383)-35-41 [Bartosh-Zelenaya S. Yu., Evsikova I.A., Naiden T.V., Mamaeva O.P., Shcherbak S.G., Sarana A.M. Cardiorespiratory stress-echocardiographic test parameters in young people with early stages of pulmonary sarcoidosis. *Medicinskij alfavit* 2019; 1 (8): 35–41. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-8(383)-35-41 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 09.03.2022 г.

Сведения об авторах:

Найден Татьяна Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры функциональной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: tatyana.naiden@szgmu.ru; ORCID 0000-0002-9770-472X;

Бартош-Зеленая Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры функциональной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: S.Bartosh-Zelenaya@szgmu.ru; ORCID 0000-0001-7300-1942;

Евсикова Ирина Александровна — врач функциональной диагностики первой категории Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9А; e-mail: ira_evsikova@mail.ru; ORCID 0000-0003-3324-3140.

Роль соматической патологии в отягощении течения локализованного пародонтита травматической ЭТИОЛОГИИ

А.И. Какабадзе¹, Ю.Ф. Семиглазова², А.В. Смирнова¹, Д.А. Кузьмина³

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

The role of somatic diseases in aggravated course of localized periodontitis of traumatic etiology

A. Kakabadze¹, I. Semiglazova², A. Smirnova¹, D. Kuzmina³

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University

³St. Petersburg State Pediatric Medical University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Введение. Волнообразное хроническое течение локальных воспалительных заболеваний тканей пародонта, характеризующееся чередованием ремиссии и частых обострений, обуславливает необходимость анализа состояния соматического здоровья у таких пациентов. При недостаточной оценке или невнимании к особенностям локального стоматологического статуса и общего здоровья пациента широко распространенные методы лечения малоэффективны. **Цель исследования:** установить взаимосвязь и характер влияния соматических заболеваний на адаптационные резервы организма у пациентов с локализованным пародонтитом травматической этиологии (ЛПТЭ). **Материалы и методы исследования.** Проведено углубленное обследование 169 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет с диагнозом «локализованный пародонтит травматической этиологии (легкая и средняя степень тяжести)», осуществлен анализ соматического здоровья, определен адаптационный тип реакции организма на основании клинического и биохимического

анализов сыворотки крови, оценена гемомикроциркуляция тканей пародонта с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. **Результаты исследования.** ЛПТЭ легкой степени протекала у пациентов в 39,2% случаев на фоне одного-двух сопутствующих заболеваний, в 35,3% случаев выявили три и более соматических заболевания. Чаще других фиксировали болезни гастроэнтерологической системы, сердечно-сосудистые заболевания, анемии и аллергии, заболевания дыхательной системы. Наиболее часто отмечали заболевания ЖКТ, системы кровообращения, аллергические состояния, анемии и болезни органов дыхания. При средней степени тяжести ЛПТЭ в 23,9% случаев были выявлены одно-два сопутствующих заболевания, и в 62,7% случаев — три и более соматических заболеваний. Наиболее часто в структуре заболеваний фигурировали болезни желудочно-кишечного тракта и системы кровообращения, болезни мочевыделительной системы и аллергии. Фоновые заболевания впоследствии отягощали течение заболеваний пародонта. Степень тяжести ЛПТЭ значимо коррелирова-

ла с выявленным типом адаптационной реакции, что выражалось увеличением риска развития средней степени тяжести заболевания при напряженном типе в 1,8 раза и при неудовлетворительном — в 3,45 раза. Среднее значение энтропии лейкоцитарной формулы крови (ЭЛФК) при легкой степени тяжести ЛПТЭ было равным 62,8%, что отвечало нормальной реакции адаптации. При средней степени тяжести ЛПТЭ среднее значение ЭЛФК составляло 72,3%, что соответствовало напряженной реакции адаптации. **Заключение.** С помощью углубленного изучения и анализа соматического состояния организма, оценки лабораторных исследований (уровень С-реактивного белка и расчет энтропии лейкоцитарной формулы крови) пациентов с диагнозом «локализованный пародонтит травматической этиологии» представляется возможным определение функционального состояния адаптационных ресурсов организма, что необходимо для выбора оптимального лечебного алгоритма у пациентов с данной патологией. У пациентов были выявлены сопутствующие болезни гастроэнтерологической и мочевыделительной систем, болезни системы кровообращения и органов дыхания, аллергии. Сочетание у пациента трех и более соматических заболеваний ведет к снижению и возрастанию напряжения адаптационного ответа организма. Это необходимо учитывать при планировании лечения.

Ключевые слова: локализованный пародонтит травматической этиологии, коморбидные заболевания, ХОБЛ, сердечно-сосудистая патология

Summary

Background. Necessity of somatic health evaluation of patients with local inflammatory processes in periodontal tissues is driven by frequent relapses of localized periodontal diseases. The mainstream treatments show low effectiveness in case of insufficient assessment of the local dental and somatic status of the patient. **Objective.** Eva-

luation of somatic state and system adaptation reaction in patients with localized periodontitis of traumatic etiology (LPTE). **Material and methods.** In-depth examination and all-inclusive treatment were carried out in 169 subjects (45–75 y.o.) with localized periodontitis of traumatic etiology from mild to moderate degree. The somatic state and system adaptation reaction were determined with laboratory and functional methods (blood tests, laser doppler flowmetry). **Results.** 1–2 somatic diseases were detected in 39.3% subjects, 3 and more — in 35.3% subjects with mild LPTE. Gastrointestinal problems, cardiovascular diseases, allergic conditions, anemia and respiratory system diseases emerged as risk factors for mild LPTE. 1–2 somatic diseases were detected in only 23.9% subjects, 3 and more illnesses — in 62.7% subjects with moderate LPTE. Most frequent were gastrointestinal problems, cardiovascular diseases, anemia, allergic conditions and urogenital diseases. The somatic diseases aggravated the course of the LPTE. There is strong correlation between system adaptation reaction in patients and degree of LPTE. There was statistically significant increase of moderate LPTE risk (1.8 times for tense system adaptation reaction, and 3.45 times for insufficient system adaptation reaction). Normal system adaptation reaction and mean leukocyte entropy of 62.8% were seen in mild LPTE. Tense system adaptation reaction and mean leukocyte entropy of 72.3% were seen in moderate LPTE. **Conclusion.** Functional state of system adaptation reserves may be determined by evaluating the somatic state, blood test analysis, leukocyte entropy, and C-reactive protein in patients with localized periodontitis of traumatic etiology. Gastrointestinal problems, cardiovascular diseases, anemia, allergic conditions, respiratory and urogenital diseases were found in most of subjects. Decrease and tension of system adaptation reaction were detected in patients with 3 or more somatic diseases. These findings could be used for planning treatment.

Key words: localized periodontitis of traumatic etiology, comorbidity, COLD, cardiovascular diseases

Введение

В настоящее время одними из самых распространенных стоматологических заболеваний являются воспалительные заболевания пародонта, особенно в возрасте после 45 лет. Доля данной патологии составляет до 97,5% [1, 2], локализованные очаги определяются в 48,6% случаев [3]. Это обстоятельство обуславливает большой объем стоматологической помощи данной категории пациентов [4]. Используемые методы лечения не всегда приводят к долгосрочной ре-

миссии заболевания в связи с недооценкой местного стоматологического и соматического статуса пациента. Наличие соматической патологии у пациентов с ЛПТЭ изучено мало. Требуется проведение тщательного анализа сопутствующих заболеваний человека со стороны врача-стоматолога на диагностическом этапе лечения.

Сопутствующие заболевания организма активизируют патологический процесс в пародонте в 85% случаев [5–8]. Доказана связь между неинфекционными

заболеваниями организма (сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, язва двенадцатиперстной кишки, метаболический синдром, заболевания дыхательной системы (ХОБЛ), суставов, тромбоз, остеопороз, атрофия мышц, псориаз) и воспалительными заболеваниями пародонта (ВЗП) [9–13]. Дисбиоз полости рта оказывает воздействие непосредственно на ткани пародонта, а также участвует в метаболических нарушениях [14]. При этом увеличивается уровень оксидативного стресса и повышается количество биомаркеров (малондиальдегид, белковый карбонил, общая оксидативная возможность) в десневой бороздочной жидкости [15, 16]. У пациентов с ВЗП имеется повышенный риск развития дисгликемии и резистентность к инсулину за счет повышенного уровня интерлейкина (ИЛ)-1 β , фактора некроза опухоли- α , ИЛ-6 и др. [17]. При сахарном диабете выявляется большое количество специфической бактерии *Porphyromonas gingivalis*, являющейся наиболее агрессивным пародонтопатогеном, которая может усугублять инсулинорезистентность [14].

При курении табака возникает локальное воспаление, увеличивающее продукцию провоспалительных цитокинов и активность протеолитических ферментов, разрушающих экстрацеллюлярный матрикс в тканях пародонта и легочном интерстиции [10].

Изменения липидного профиля (дислипидемия), представленного триглицеридами, общим холестерином и холестерином липопротеинов низкой и высокой плотности, могут привести к развитию сердечно-сосудистой патологии, которая играет роль в формировании иммуновоспалительного ответа [18–21]. Взаимосвязь соматического статуса и локализованных процессов в тканях пародонта является малоизученной, в литературе не обнаружено подобных исследований, в связи с чем разработка данной тематики актуальна.

Цель исследования

Установить взаимосвязь и характер влияния соматических заболеваний на адаптационные резервы организма у пациентов с ЛПТЭ.

Материалы и методы исследования

Проведено расширенное обследование пациентов (169 человек) в возрасте от 45 до 75 лет, которым был поставлен диагноз «локализованный пародонтит травматической этиологии», также с компенсированной формой сопутствующей соматической патологии. Из исследования исключали клинические ситуации с аномально прикрепленными соединительнотканями тяжами, аномалиями положения отдельных зубов и прикуса, а также при отказе пациента от исследования.

В исследовании приняли участие пациенты с легкой (102 человека) и средней степенью тяжести (67 человек) локализованного пародонтита травматической этиологии. Все пациенты заполняли специально разработанные анкеты, данные которых были проанализированы с целью выявления сопутствующих заболеваний или состояний, снижающих функциональную активность адаптивных реакций и ослабляющих устойчивость организма. Кроме того, оценивали эффективность предыдущего лечения. После клинического обследования пациентам проводили диагностическое исследование состояния гемомикроциркуляции тканей пародонта с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (в состоянии покоя и функциональной нагрузки — холоддовая проба) для определения реактивности микроциркуляторного русла, а также лабораторное исследование сыворотки крови (общий анализ крови и уровень С-реактивного белка).

На основании данных клинического анализа крови проводили расчет энтропии лейкоцитарной формулы крови (ЭЛФК) в качестве критерия неопределенности системы. Согласно данным В.С. Тихончук (1992), проводили анализ значений ЭЛФК и определяли уровень адаптации организма, где значение от 56–67% считали нормой, от 67–75% — состоянием напряжения адаптационных возможностей, более 75% — неудовлетворительной адаптацией [22].

Данные, полученные в ходе исследования, обрабатывали при помощи программ Excel 2010, StatSoft Statistica 10.0.1011 и программного обеспечения LDF3 (ООО НПП «ЛАЗМА»). Оценку количественных показателей проводили с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При анализе показателей с нормальным распределением применяли двухвыборочный и парный t-критерии Стьюдента, в других случаях использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Сила взаимосвязи номинальных переменных была оценена с помощью коэффициента взаимной сопряженности Пирсона С.

Результаты исследования

У пациентов обеих групп с ЛПТЭ в этом возрастном диапазоне (45–75 лет) выявлено значительное количество сопутствующей соматической патологии, снижающей резервы адаптации организма. Установлена значимая сопряженность количества сопутствующих болезней и возраста ($p=0,021$).

Пациенты находились под динамическим наблюдением, участки, опережающие смыкание зубных рядов (суперконтакты), отсутствовали.

Выявлены основные факторы риска, приводящие к локализованному пародонтиту травматической

этиологии. Местные факторы: внедрение реставрации и ортопедических конструкций (RR 2,22 [1,20–4,12], $p=0,011$ и RR 3,56 [1,45–8,77], $p=0,0057$) в зону биологической ширины; отсутствие клинически выраженного экватора (RR 3,28 [1,69–6,36], $p=0,004$); широкие, объемные края коронки (RR 1,92 [1,04–3,93], $p=0,05$); дефект контактного пункта (промежуток от 0,6 до 1,0 мм (RR 2,41 [1,56–3,73], $p<0,001$), промежуток от 1,1 до 1,5 мм (RR 3,26 [1,87–5,68], $p<0,001$)); наличие кариозного дефекта коронковой части зуба ($\chi^2=11,5$; $p<0,001$; $C=0,36$), в том числе с внедрением в зону биологической ширины (RR 1,74 [1,17–2,58], $p=0,0066$). Общие факторы: значимая сопряженность тяжести ЛПТЭ и коэффициента отягощенности соматической патологией (КОСП) при наличии различных сопутствующих заболеваний ($\chi^2=11,48$; $p=0,0032$).

Глубина пародонтальных карманов у пациентов с легкой степенью тяжести ЛПТЭ составляла $2,96\pm 0,50$ мм ($M\pm\sigma$), при средней степени ЛПТЭ $4,89\pm 0,16$ мм ($M\pm\sigma$). При исследовании протяженности потери эпителиального прикрепления с помощью индекса CPI при легкой степени тяжести ЛПТЭ зафиксирован код 0 (0–3 мм) у 102 пациентов (100%), при средней степени тяжести ЛПТЭ зафиксированы код 1 (4–5 мм) у 43 пациентов (64,2%) и код 2 (6–8 мм) у 24 пациентов (35,8%).

Анализ анкетных данных пациентов выявил наличие коморбидных состояний, характеризующихся сосуществованием у пациента двух и более патогенетически связанных между собой заболеваний.

В структуре коморбидных заболеваний наиболее часто встречались следующие состояния:

- 1) при легкой степени тяжести ЛПТЭ наиболее часто выявляли пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями и аллергиями (50%), сердечно-сосудистыми заболеваниями (35,3%), болезнями мочеполовой системы (34,3%), анемией и болезнями органов дыхания (23,5% и 22,5%), сахарным диабетом 2-го типа (10,8%);
- 2) в случае средней степени тяжести ЛПТЭ лидирующее положение занимали гастроэнтерологические проблемы (73,1%), заболевания сердечно-сосудистой системы (68,6%), анемии (56,7%), аллергические состояния (55,2%), болезни мочеполовой системы (53,7%), болезни органов дыхания (41,8%), сахарный диабет 2-го типа (20,9%).

Количество фоновых заболеваний было разным при легкой и средней степени тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта, увеличение числа сопутствующих заболеваний впоследствии отягощало течение таких заболеваний.

В зависимости от количества соматических заболеваний пациентов разделили на три группы, которым присвоили коэффициент отягощенности сома-

тической патологией (КОСП). КОСП считали равным 1, если у пациента не было сопутствующей патологии, КОСП считали равным 2 при наличии у пациента одного-двух соматических заболеваний, КОСП равный 3 присваивали пациентам при наличии трех и более заболеваний.

По данным исследования, пациенты с легкой степенью тяжести ЛПТЭ в 23,5% случаев не имели отягощающей патологии. Одно-два сопутствующих заболевания и три и более заболеваний были выявлены в 39,2 и 35,3% случаев соответственно. Чаще всего фиксировали болезни желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии, анемии и заболевания дыхательной системы.

У пациентов с ЛПТЭ средней степени тяжести только в 13,4% случаев не было отягощающей соматической патологии, что на 42,9% меньше, чем при легкой степени тяжести. Одно-два соматических заболевания было выявлено у 23,9%, а три и более сопутствующих заболеваний зафиксировано в 62,7% случаев, что на 43,7% больше, чем при легкой степени тяжести ЛПТЭ. В структуре заболеваний преобладали болезни гастроэнтерологической системы, заболевания кровообращения, аллергии, болезни мочевыделительной системы.

Длительно существующие заболевания организма, приводящие к снижению и напряжению адаптационных механизмов, являются основой для неблагоприятного исхода заболевания в случае традиционного проводимого лечения.

Выявлена значимая сопряженность степени тяжести ЛПТЭ и коэффициента отягощенности соматической патологией (КОСП) при наличии различных сопутствующих заболеваний ($\chi^2=11,49$; $p=0,0032$). Таким образом, по данным исследования установлено, что наличие отягощенного соматического статуса организма (3 и более сопутствующих заболеваний) достоверно влияет на утяжеление воспалительного процесса в тканях пародонта. Увеличение риска развития ЛПТЭ средней степени тяжести составляет 1,97 раза (RR 1,97 [1,09–3,58]; $p=0,025$) — табл. 1.

Данные лабораторной диагностики дали возможность проанализировать характер нарушений основных параметров гомеостаза организма и оценить адаптационные возможности с помощью расчета энтропии лейкоцитарной формулы крови (ЭЛФК). Среднее значение ЭЛФК при легкой степени тяжести ЛПТЭ было равным 62,8%, что находится в соответствии с нормальной реакцией адаптации. При утяжелении процесса наблюдалось смещение в структуре лейкоцитов, выражающееся в увеличении доли моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов по сравнению с легкой степенью ЛПТЭ, но абсолютные значения не выходили за рамки средних значений. При

Распределение пациентов с локализованным пародонтитом травматической этиологии разной степени тяжести с учетом наличия у них соматических заболеваний (%)

Показатель	Легкая степень тяжести		Средняя степень тяжести		Относительный и 95% доверительный интервал
	абс.	%	абс.	%	
КОСП 1	24	23,5	9	13,4	Референтная категория
КОСП 2	40	39,2	16	23,9	1,05 [0,52–2,10], p=0,89
КОСП 3	36	35,3	42	62,7	1,97 [1,09–3,58], p=0,025
Итого	102	100	67	100	
$\chi^2=11,49$; p=0,0032; C=0,31					

Примечание: КОСП — коэффициент отягощенности соматической патологией; C — коэффициент взаимной сопряженности (пояснения в тексте).

средней степени тяжести ЛПТЭ среднее значение ЭЛФК составляло 72,3%, что соответствовало напряженной реакции адаптации.

Тип адаптационной реакции значимо коррелировал со степенью тяжести локализованного пародонтита. В случае наличия напряженного типа адаптационной реакции в 1,8 раза увеличивается риск развития ЛПТЭ средней степени тяжести, в то время как при неудовлетворительном типе адаптационной реакции риск увеличивается еще вдвое (в 3,45 раза).

Анализ показателя концентрации уровня С-реактивного белка в сыворотке крови в обеих группах обследованных не обнаружил отличий от нормальных значений, но были выявлены некоторые направления. Определена значимая взаимосвязь концентрации С-реактивного белка и степени тяжести ЛПТЭ. Оценка концентрации С-реактивного белка в периферической крови показала, что у 15,7% пациентов с легкой степенью тяжести ЛПТЭ было зафиксировано доклиническое увеличение уровня С-реактивного белка (3–10 мг/л), что повышало риск развития ЛПТЭ средней степени тяжести в 1,74 раза по сравнению с пациентами с концентрацией С-реактивного белка до 3 мг/л (RR 1,74 [1,22–2,49]; p=0,0022) — табл. 2.

Одновременно с этим происходило увеличение доли пациентов с напряженным типом реакции адаптации при ЛПТЭ легкой и средней степени тяжести соответственно — в 7,82 раза (RR 7,82 [4,50–13,58]; p<0,001); в 2,2 раза (RR 2,2 [1,59–3,04]; p<0,001).

Проведенное на диагностическом этапе исследование гемомикроциркуляции в тканях пародонта методом лазерной доплеровской флоуметрии дало возможность оценить количество функционирующих капилляров в зоне патологического очага и в тестовой зоне с нормальным уровнем кровотока. Было выявлено, что независимо от степени тяжести ЛПТЭ показатель микроциркуляции был снижен в зоне патологических изменений (при легкой — на 31,9% и при средней степени тяжести ЛПТЭ на 50,1% (p<0,001). Данный факт

также сопровождался уменьшением среднееквadrатического отклонения на 11,3% и коэффициента вариации на 13,2% у пациентов с легкой степенью тяжести ЛПТЭ (p<0,05), а в группе пациентов со средней степенью тяжести среднееквadrатического отклонения на 33,6% и коэффициента вариации на 19,1% (p<0,001). В ходе исследования было установлено, что при легкой и средней степенях тяжести ЛПТЭ увеличивается количество действующих артериоло-венулярных шунтов на 42,8 и 19,8% соответственно (p<0,001).

Для определения характера влияния уровня адаптации организма на гемомикроциркуляцию тканей пародонта была проведена холодовая проба, позволяющая оценить механизм регуляции кровотока при функциональной нагрузке. Так, при легкой степени тяжести ЛПТЭ и нормальной реакции адаптации достоверное снижение показателя микроциркуляции определяли на 2-й минуте пробы в зоне воспалительного очага с восстановлением исходного уровня кровотока по окончании пробы. В случае наличия напряженного типа адаптационной реакции происходило снижение показателя микроциркуляции на 2-й и 3-й минутах, без тенденции к восстановлению кровотока.

Более выраженные изменения происходили в группе пациентов с ЛПТЭ средней степени тяжести. Так, при нормальной реакции адаптации снижение микроциркуляции в зоне воспаления происходило на 2-й и 3-й минутах проведения холодовой пробы. В случае напряженного типа адаптационной реакции уже на 1-й минуте в зоне воспалительного очага отмечали снижение показателя микроциркуляции. При этом типе адаптационной реакции также наблюдали снижение микроциркуляции на 2-й и 3-й минутах и в тестовой зоне. Восстановления микроциркуляции к окончанию пробы не происходило. Таким образом, при напряженной реакции адаптации отмечаются изменения в системе кровообращения, связанные также с соматическим статусом пациентов. При функциональных нагрузочных вазоконстрикторных тестах реакция

Таблица 2

Уровень С-реактивного белка в крови у пациентов с локализованным пародонтитом травматической этиологии разной степени тяжести

Уровень С-реактивного белка	Легкая степень тяжести			Средняя степень тяжести			Относительный риск и 95% ДИ
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
До 3 мг/л	86	84,3	76,0–90,1	44	65,7	53,7–75,9	1,74 [1,22–2,49]; p=0,0022
3–10 мг/л	16	15,7	9,9–24,0	23	34,3	24,1–46,3	
Итого	102	100,0	–	67	100,0	–	–
$\chi^2=7,92$; $p=0,0049$; $C=0,30$							

Примечание: ДИ — доверительный интервал; С — коэффициент взаимной сопряженности.

носит длительный и выраженный характер, причем отмечена корреляционная зависимость от адаптационных возможностей организма ($r=0,46$; $p<0,01$).

Выводы

С помощью углубленного изучения и анализа соматического состояния организма, оценки лабораторных исследований (уровень С-реактивного белка и расчет энтропии лейкоцитарной формулы крови) пациентов с диагнозом «локализованный пародонтит травматической этиологии» представляется воз-

можным определение функционального состояния адаптационных ресурсов организма. Выявленные у пациентов сопутствующие болезни желудочно-кишечного тракта, заболевания системы кровообращения, болезни мочевыделительной системы и органов дыхания, аллергии, особенно при сочетании трех и более состояний, приводят к снижению и напряжению адаптационных реакций организма, которые, в свою очередь, служат источником поддержания и прогрессирования заболевания, что в конечном итоге приводит к неблагоприятному исходу при традиционных методах лечения.

Список литературы

1. Гажва С.И., Гажва Ю.В., Гулуев Р.С. Качество жизни пациентов с заболеваниями полости рта (обзор литературы). Современные проблемы науки и образования 2012; 4; 25–27 [Gazhva S.I., Gazhva Yu.V., Guluev R.S. Quality of life of patients with oral diseases (literature review). *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2012; 4; 25–27 (In Russ.)]. http://rojournal.elpub.ru/jour/article/view/116?locale=ru_RU.
2. Eke P.I., Dye B.A., Wei L. et al. Update on prevalence of periodontitis in adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J. Periodontol.* 2015; 86 (5): 611–622. doi: 10.1902/jor.2015.140520.
3. Соснина Ю.С., Статовская Е.Е. Функциональное состояние жевательного аппарата после проведения прямых окклюзионных реставраций. Институт стоматологии 2009; 2 (43): 54–55 [Statovskaya E.E., Sosnina Yu.S. The functional state of masticatory apparatus after direct occlusal restorations. *Institut Stomatologii* 2009; 2 (43): 54–55 (In Russ.)]. http://ec.elibumsa.pl.ua:81/cgi-bin/irbis64r_15/cgiirbis...&S-21REF=10&S21CNR=20.
4. Смирнова А.В., Мороз Б.Т. Эффективность применения несъемных ортопедических конструкций в комплексном лечении локализованного пародонтита травматической этиологии. Институт стоматологии 2014; 2 (63): 40–41 [Smirnova A.V., Moroz B.T. Effect of prosthetic dental bridges in complex treatment of localized periodontitis of traumatic origin. *Institut Stomatologii* 2014; 2 (63): 40–41 (In Russ.)]. http://ksma.elpub.ru/jour/article/view/941?locale=en_US.
5. Valentine R.J., Vieira V.J., Woods J.A. et al. Stronger relationship between central adiposity and C-reactive protein in older women than men. *Menopause* 2009. 16: 84–89. <http://experts.illinois.edu/en/publications/stronger-rela...ty-and-c-reactive-pr>.
6. Пузырева М.Н., Фомин И.В., Субботин Р.С. и др. Дифференциальная диагностика патологических и физиологических видов рецезового перекрытия. Педиатр 2019; 10 (4): 39–44 [Puzdireva M.N., Fomin I.V., Subbotin R.S. et al. Differential diagnosis of pathological and physiological types of incisor overlap. *Pediatr* 2019; 10 (4): 39–44 (In Russ.)]. https://pediatr.gpmu.org/wp-content/uploads/2020/02/Pediatr_4_2019.
7. Субботин Р.С., Пузырева М.Н., Фомин И.В. и др. Диагностические возможности компьютерного совмещения различных видов рентгенограмм челюстно-лицевой области. Педиатр 2019; 10 (3): 51–56 [Subbotin R.S., Puzdireva M.N., Fomin I.V. et al. Computer diagnostic features combining different types of radiographs of the maxillofacial area. *Pediatr* 2019; 10 (3): 51–56 (In Russ.)]. <https://journals.eco-vector.com/pediatr/article/download/15681/12280>.
8. Орехова Л.Ю., Атрушкевич В.А., Михальченко Д.В. и др. Стоматологическое здоровье и полиморбидность: анализ современных подходов к лечению стоматологических заболеваний. Пародонтология 2017; 22 (3): 15–17 [Orechova L. Yu., Atrushkevich V.A., Mikhailchenko D.V. et al. Dental health and polymorbidity: analysis of modern approaches to the treatment of dental diseases. *Parodontologiya* 2017; 22 (3): 15–17 (In Russ.)]. <https://www.parodont.ru/jour/article/view/121>.
9. Buckley D.L., Freeman M., Rogers K. et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart diseases: a systematic review and meta analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 483–495. <http://annals.org/aim/fullarticle/744957/c-reactive-prote...se-systematic-review>.

10. *Spiropoulou A., Zareifopoulos N., Bellou A. et al.* Review of the association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2019 Mar 20; 89 (1). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2019.1018>.
11. *Lopez-de-Andrés A., Vazquez-Vazquez L., Martinez-Huedo M.A. et al.* Is COPD associated with periodontal disease? A population-based study in Spain. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Oct 18; 13: 3435–3445. doi: 10.2147/COPD.S174898. eCollection 2018.
12. *Mendes V.S., Cota L.O.M., Costa A.A. et al.* Periodontitis as another comorbidity associated with psoriasis: A case-control study. *J. Periodontol.* 2019 Apr; 90 (4): 358–366. doi: 10.1002/JPER.18-0394. Epub 2018 Nov 28.
13. *Holmstrup P., Damgaard C., Olsen I. et al.* Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J. Oral. Microbiol.* 2017 Jun 14; 9 (1): 1332710. doi: 10.1080/20002297.2017.1332710. eCollection 2017.
14. *Minty M., Canceil T., Serino M. et al.* Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019 Nov 18. doi: 10.1007/s11154-019-09526-8. [Epub ahead of print].
15. *Lutfioğlu M., Aydoğdu A., Atabay V.E. et al.* Gingival crevicular fluid oxidative stress level in patients with periodontal disease and hyperlipidemia. *Braz. Oral Res.* 2017 Dec 18; 31: e110. doi: 10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0110.
16. *Manicone P.F., Tarli C., Mirijello A. et al.* Dental health in patients affected by alcohol use disorders: a cross-sectional study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017 Nov; 21 (22): 5021–5027. doi: 10.26355/eurrev_201711_13811.
17. *Sanz M., Ceriello A., Buyschaert M. et al.* Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018 Mar; 137: 231–241. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.001. Epub 2017 Dec 5.
18. *Subha D.S., Pradeep T.* Periodontal Therapy with 0.25% Lemongrass Oil Mouthwash in Reducing Risk of Cardiovascular Diseases: A 3-Arm Prospective Parallel Experimental Study. *Ethiop J. Health Sci.* 2017 Sep; 27 (5): 531–540. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217959>.
19. *Jockel-Schneider Y., Harks I., Haubitz I. et al.* Arterial stiffness and pulse wave reflection are increased in patients suffering from severe periodontitis. *PLoS One* 2014 Aug 1; 9 (8): e103449. doi: 10.1371/journal.pone.0103449. eCollection 2014.
20. *Aarabi G., Zeller T., Seedorf H. et al.* Genetic Susceptibility Contributing to Periodontal and Cardiovascular Disease. *J. Dent. Res.* 2017 Jun; 96 (6): 610–617. doi: 10.1177/0022034517699786. Epub 2017 Mar 22.
21. *Lee J.H., Jeong S.N., Choi S.H.* Predictive data mining for diagnosing periodontal disease: the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES V and VI) from 2010 to 2015. *J. Public Health Dent.* 2019 Dec; 79 (1): 44–52. doi: 10.1111/jphd.12293. Epub 2018 Nov 23.
22. *Тихончук В.С., Ушаков И.Б., Карпов В.Н. и др.* Возможности использования интегральных показателей периферической крови человека. *Военно-медицинский журнал* 1992; 3: 27–31 [Tikhonchuk V.S., Ushakov I.B., Karpov V.N. et al. Possibilities of using integral indices of human peripheral blood. *Voenno-meditsinskiy journal* 1992; 3: 27–31 (In Russ.)] <http://ras.jes.su/ruimm/s207987840001605-4-1>.

Поступила в редакцию 06.05.2022 г.

Сведения об авторах:

Какабадзе Александр Ираклиевич — студент IV курса стоматологического факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: sandrik.2001@mail.ru; ORCID 0000-0002-1259-5246;

Семиглазова Юлия Федоровна — студентка III курса стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: jusemig@mail.ru; ORCID 0000-0001-5898-088X;

Смирнова Александра Владимировна — ассистент кафедры стоматологии общей практики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: sandra.08.03@mail.ru; ORCID 0000-0002-6322-1906;

Кузьмина Диана Алексеевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: dianaspb2005@rambler.ru; ORCID 0000-0002-7731-5460.

Правила для авторов

Общие положения

Журнал «Медицинский альянс» принимает статьи для публикации по различным разделам (областям) клинической медицины: фтизиатрия, пульмонология, хирургия, травматология и ортопедия, кардиология, патофизиология, стоматология, общественное здоровье и здравоохранение, история медицины и др.

Все статьи, поступающие в журнал для публикации, подвергаются рецензированию. Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора.

Редакция оставляет за собой право на сокращение и стилистическую правку текста без дополнительных согласований с авторами. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Журнал принимает к публикации статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. В некоторых случаях журнал принимает дублирующие статьи, материалы которых во многом совпадают с уже опубликованными. В этих случаях авторы предоставляют официальное письменное заявление о том, что статья публикуется повторно согласно решению автора или редактора и повторная публикация не нарушает международных и российских законов об авторских правах и этических норм, при этом статья содержит ссылку на первичную публикацию («Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», 2004). Это требование не распространяется на статьи, представленные на научной конференции, но не опубликованные в полном объеме, а также на принятые к публикации в виде материалов научной конференции (обычно в форме тезисов).

Направление материалов в редакцию

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

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа (отсканированная копия), с визой руководителя учреждения или руководителя, ответственного за научную деятельность учреждения, направляющего работу в редакцию жур-

нала, скрепляться печатью учреждения. Направление подписывается всеми авторами статьи.

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

Обращаем внимание, что все статьи проверяются в системе «Антиплагиат». В случае обнаружения многочисленных заимствований редакция действует в соответствии с правилами COPE.

При подготовке рукописи авторам следует придерживаться Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

Правила оформления статей

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

Титульная страница должна содержать:

1. Название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, город и страну (если это не вытекает из названия учреждения). Если все авторы статьи работают в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно. Данные приводятся на русском и английском языках.

2. Раздел журнала, в который отправляется статья для публикации.

3. Резюме на русском и английском языках (200–250 слов), при этом резюме должно быть структурированным, то есть содержать краткое (1–3 предложения) обоснование исследования; цель; материалы и методы; результаты исследования с наиболее важными данными; заключение. В конце резюме приводятся ключевые слова (от 3 до 10 слов) на русском и английском языках.

На последней странице статьи должны содержаться:

1. Сведения обо всех авторах с указанием фамилии, имени, отчества (полностью), научного звания и

степени, должности и учреждения с адресом учреждения (в том числе с индексом), электронного адреса. Обязательно указывать идентификатор ORCID для каждого автора статьи. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>.

2. Контактный автор для переписки с редакцией, его полный почтовый адрес, номер телефона, e-mail.

Объем статей, как правило, не должен превышать 18 страниц, кратких сообщений — 4 страниц.

Рекомендуется придерживаться следующей рубрики: введение (кратко освещаются актуальность вопроса со ссылками на наиболее важные публикации, а также цель и задачи исследования), материалы и методы (приводятся количественные и качественные характеристики исследованных материалов и/или больных с указанием или ссылками на проведенные методы исследования, включая методы статистической обработки данных), результаты или результаты и обсуждение, обсуждение результатов; выводы. Все страницы должны быть пронумерованы. Таблицы и рисунки даются в тексте. В тексте статьи обязательно делается ссылка на таблицу в круглых скобках с указанием ее порядкового номера, например: (табл. 1).

Применяемые лекарственные препараты и методы их введения должны быть утверждены в установленном порядке и разрешены для клинического использования. Лекарственные препараты, указанные в статьях (за исключением статей, имеющих рекламный характер), должны иметь международные непатентованные названия. Публикации клинических исследований должны сопровождаться указанием, что работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией и/или одобрена этическим комитетом направляющего статью учреждения или иного медицинского учреждения (указать какого). Проведение клинических исследований должно быть разрешено Минздравом России.

Список литературы

В оригинальных статьях допускается цитировать, как правило не более 30 источников, в обзорах

литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать большинство публикаций за последние 5 лет или должно быть представлено обоснование цитирований более ранних по дате публикации источников. Ссылки на источники литературы для всех типов статей оформляются одинаково. Источники располагаются в порядке цитирования. Все источники литературы нумеруются, а ссылки на них обозначаются в квадратных скобках в тексте статьи.

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>. Пример: Kämppe M., Lisspers K., Ställberg B. et al. Determinants of uncontrolled asthma in a Swedish a population: cross-sectional observational study. *Eur Clin Respir J.* 2014; (1): 1–9. doi: 10.3402/ecrj.v1.24109.

Список литературы должен быть представлен на русском языке и в транслитерации (References). Обязательная англоязычная версия ссылки (References) размещается в списке литературы сразу за русскоязычной (исходной) ссылкой и подготавливается автором статьи путем транслитерации в системе BSI (British Standard Institute (UK) & ISI — Institute for Scientific Information (USA)) (сайт <http://www.translit.ru>).

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

За точность библиографических ссылок ответственность несет автор.