

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, № 4, 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); З.М. Загдын, д. м. н. (Москва); Э.К. Зильбер, д. м. н. (Санкт-Петербург);
А.О. Карелин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); С. Константиною, д. м. н., проф. (Румыния); К. Ланге, проф. (Германия);
Р. Ди Ленарда, проф. (Италия); О.В. Лукина, д. м. н., доц. (Санкт-Петербург); Е.А. Лядов (Новоалтайск); Е.Е. Маслак, д. м. н., проф. (Волгоград);
Г.О. Миненков, д. м. н., проф. (Киргизия); О.В. Мироненко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); П.Е. Мусиенко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
А.Ю. Мушкин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); 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 26.12.2022. Формат 60×90¹/₈. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 0,0. Тираж 3000 экз. № заказа.

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

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 4, 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. Vazel, DMedSci, professor (Kazan); T.I. Vinogradova, DMedSci, professor (St. Petersburg); L.M. Grinberg, DMedSci, professor (Ekaterinburg); G.L. Gurevich, DMedSci, professor, corresponding member of Belarus Academy (Belarus); V.V. Dantsev, DMedSci (St. Petersburg); I.F. Dovgaluk, DMedSci, professor (St. Petersburg); Z.M. Zagdyn, PhD (Moscow); 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 26.12.2022. Format 60x90¹/₈. Offset printing. Paper coated. Pr. list 0.0. 3000 copies. N.
Journal published by OOO «Типография Lesnik». 197183, Saint-Petersburg, Sabirovskaya ul., 37/D, 206

Дорогие коллеги!

В настоящем номере журнала «Медицинский альянс» представлены статьи по фтизиатрии и пульмонологии, организации здравоохранения, хирургии, травматологии и ортопедии, кардиологии, патофизиологии, т.е. практически по всем разделам медицины, по которым журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

На основе многих из этих статей были подготовлены доклады на XI Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров, который прошел 24–25 ноября 2022 года в Санкт-Петербурге. Конгресс объединил более 1500 врачей различных специальностей из 37 регионов России, а также Германии, Венгрии, Индии, Латвии, Армении, Нидерландов, Молдовы, Казахстана, ЮАР, Узбекистана, Эстонии и Таджикистана. Аудитория Конгресса была представлена не только ведущими учеными России и зарубежья, но и организаторами здравоохранения, руководителями профильных учреждений, главными специалистами регионов, заведующими кафедрами медицинских университетов, практикующими врачами, аспирантами, ординаторами и студентами. Помимо представителей фтизиатрической службы, в Конгрессе приняли участие хирурги, онкологи, пульмонологи, рентгенологи, терапевты, травматологи-ортопеды, урологи, гинекологи, педиатры, инфекционисты, психологи и другие специалисты.

В рамках Конгресса состоялись два пленарных заседания, на которых ведущие российские и зарубежные эксперты представили сообщения, посвященные перспективам развития противотуберкулезной службы России и новым направлениям научных исследований во фтизиатрии и смежных специальностях. Так же проведено 17 симпозиумов и одна школа. Всего прозвучало 143 доклада. В научных сессиях приоритетное внимание было уделено инновационным и междисциплинарным подходам к решению проблем фтизиатрии.

На первой пленарной сессии директор НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России, профессор И.А. Васильева в своем докладе, посвященном перезагрузке фтизиатрической службы России, отметила, что сложная работа всех представителей фтизиатрического альянса России обеспечила большие успехи в борьбе с туберкулезом за последние годы. Однако для полной победы над этим заболеванием сегодня как никогда необходима консолидация всего медицинского научного сообщества. Выступили главный внештатный специалист фтизиатр Северо-Западного федерального округа, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Северного государственного медицинского университета, член-корреспондент РАН, профессор А.О. Марьяндышев, директор Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, главный внештатный специалист фтизиатр Москвы, профессор Е.М. Богородская, главный внештатный специалист фтизиатр Санкт-Петербурга, главный врач СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», профессор А.М. Пантелеев. Доклад президента Национальной ассоциации фтизиатров, главного внештатного эксперта-специалиста Минздрава России по торакальной хирургии, директора Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, профессора П.К. Яблонского был посвящен хирургии на службе у фтизиатров. В докладе были продемонстрированы самые современные возможности торакальной хирургии в диагностике и лечении туберкулеза легких и схожих с ним заболеваний. П.К. Яблонский обратил внимание на то, что фтизиатрия в одиночку не победит в борьбе с туберкулезом, необходим междисциплинарный подход к этой проблеме.

На второй пленарной сессии, которую открыл директор Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, член-корреспондент РАН, профессор А.Э. Эргешов, выступили главный врач Московского областного клинического противотуберкулезного диспансера, главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава Московской области, профессор С.В. Смердин, профессор Urvashi B. Singh из Индии, заведующая кафедрой фтизиатрии Саратовского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист фтизиатр Саратовской области, профессор Т.И. Морозова, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России, профессор И.Е. Тюрин.

Мероприятия, проводимые в рамках Конгресса, за многолетнюю историю стали авторитетной площадкой для междисциплинарных дискуссий по наиболее актуальным вопросам фтизиопульмонологии, обсуждения современных методов диагностики и лечения, разработки новых лекарственных препаратов и технологий организации противотуберкулезной помощи населению. Эти направления являются приоритетными и для редколлегии журнала. В номерах «Медицинского альянса» читатель найдет и обзоры по различным вопросам клинической и фундаментальной медицины, описание клинических случаев, результаты оригинальных исследований. Завершая 2022 год, редакционная коллегия журнала «Медицинский альянс» благодарит авторов статей и наших читателей за интерес к журналу, поддержку и надеется на ваше активное участие в будущем 2023 году.

С наступающим Новым годом! Счастья, здоровья вам и вашим родным, мира и благополучия! Пусть ваши творческие планы сбываются, удача сопутствует во всем, рядом с вами всегда будут друзья и любимые люди!

*С уважением,
редколлегия журнала «Медицинский альянс»*

Содержание

Фтизиатрия, пульмонология

- 6** *В.Б. Галкин, С.А. Стерликов, П.К. Яблонский*
Бремя туберкулеза в Российской Федерации.
Часть 2. Динамика распространенности туберкулеза
с множественной лекарственной устойчивостью
- 19** *М.Э. Лозовская, Н.А. Никифоренко, Л.Н. Хамчиева,
Е.Б. Васильева, Ю.А. Яровая, О.П. Гурина,
А.В. Шорина*
Результаты применения известных диагностических
тестов и нового теста in vitro (TB-feron) с антигенами
ESAT6-CFP10 у детей
- 27** *К.И. Серебрянский, В.Ф. Ли*
Оценка клинической эффективности
ингаляционного оксида азота, синтезированного
из атмосферного воздуха, в условиях торакального
хирургического вмешательства на легочной ткани
- 33** *И.В. Двораковская, М.Г. Рыбакова, О.П. Баранова,
И.С. Платонова, А.В. Зинченко*
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением
легких и кожи
- 43** *В.В. Данцев, Б.В. Зарецкий, Р.Д. Мучаидзе,
М.Г. Спицын, И.С. Фигурин, О.В. Фоминых*
Сложный случай диагностики генерализованного
туберкулеза, длительно имитировавшего саркоидоз

Хирургия, ортопедия, травматология

- 49** *Г.Г. Хубулава, К.Л. Козлов, Н.Н. Яковлев,
Н.Г. Лукьянов, А.Б. Тюменев, К.В. Китачев,
В.Л. Магафуров, О.И. Кудрявцев, Д.А. Стрелков,
А.В. Быковский, Е.О. Лебеденко*
Хирургическое лечение острого артериального
тромбоза нижней конечности у пациента молодого
возраста на фоне новой коронавирусной инфекции
- 55** *А.А. Акулаев, И.Г. Бельский, К.А. Тищенко,
А.А. Повалий, А.А. Иванов*
Когда требуется выполнение дополнительной
остеотомии Akin при выполнении остеотомии scarf
при легких и средних деформациях *hallux valgus*?
- 63** *Ж. Ван, И.Ф. Ахтямов, Б.Г. Зиатдинов,
Г.М. Файзрахманова*
Клинический эффект электромиостимуляции
в периоперационном периоде операций
на голеностопном суставе

Кардиология

- 72** *А.И. Нагаев, Е.А. Шергина, Н.Л. Карпина*
Оценка вегетативной регуляции сердечного ритма
у больных туберкулезом легких

Урология

- 79** *А.Н. Муравьев, Н.В. Орлова, А.А. Горелова,
А.Н. Ремезова, Т.И. Виноградова, Н.М. Юдинцева,
Ю.А. Нащеккина, П.К. Яблонский*
Возможности тканевой инженерии и клеточных
технологий в коррекции патологии органов
мочевыделительной системы: анализ литературы
и собственный опыт

Лучевая диагностика

- 87** *С.Э. Лихоносова, О.В. Лукина, Л.М. Калмансон*
С-реактивный белок как предиктор тяжелого
течения новой коронавирусной инфекции
у больных хронической обструктивной болезнью
легких в условиях реанимации и интенсивной
терапии

Патофизиология

- 97** *Д.В. Троцюк, Д.С. Медведев, З.А. Зарипова,
В.О. Полякова*
Математические модели активности компенсаторно-
приспособительных механизмов у пациентов
60–89 лет, оперированных по поводу рака легких
- 106** *В.В. Петухова, А.Ю. Мушкин, М.М. Костик,
Н.М. Блюм, Е.О. Богданова, Т.И. Виноградова,
А.С. Кафтырев, В.А. Евсеев*
Морфометрические характеристики костной
ткани в условиях лечения экспериментального
туберкулезного остита противотуберкулезными
препаратами и бисфосфонатами

Content

Phthysiology, pulmonology

- 6** *V. Galkin, S. Sterlikov, P. Yablonskiy*
The burden of tuberculosis in the Russian Federation. Part 2. Dynamics of the prevalence of tuberculosis with multi drug resistance
- 19** *M. Lozovskaya, N. Nikiforenko, L. Khamchiyeva, E. Vasilieva, Yu. Yarovaya, O. Gurina, A. Shorina*
Application results of known diagnostic tests and a new test in-vitro (TB-feron) with ESAT6-CFP10 antigens in children
- 27** *K. Serebryansky, V. Lee*
Evaluation of the clinical efficacy of inhaled nitric oxide synthesized from natural air in conditions of thoracic surgical intervention on the lung tissue
- 33** *I. Dvorakovskaya, M. Rybakova, O. Baranova, I. Platonova, A. Zinchenko*
Langerhans cell histiocytosis with lung and skin involvement
- 43** *V. Dantsev, B. Zaretsky, R. Muchaidze, M. Spitsyn, I. Figurin, O. Fominykh*
A complex case of diagnostics of generalized tuberculosis, long-term imitation of sarcoidosis

Surgery, orthopedics, traumatology

- 49** *G. Khubulava, K. Kozlov, N. Yakovlev, N. Lukyanov, A. Tyumenev, K. Kitachev, V. Magafurov, O. Kudryavtsev, D. Strelkov, A. Bykovskiy, E. Lebedenko*
Surgical treatment of acute arterial thrombosis of the lower limb in a young patient affected by a new coronavirus infection
- 55** *A. Akulaev, I. Belen'kij, K. Tishchenkov, A. Povalij, A. Ivanov*
When it is necessary to perform an additional akin osteotomy with a scarf osteotomy for mild and moderate deformities of *hallux valgus*?
- 63** *R. Wang, I. Akhtyamov, B. Ziatdinov, G. Faizrakhmanova*
Clinical effect of electromyostimulation in the perioperative period of operations on the ankle joint

Cardiology

- 72** *A. Nagaev, E. Shergina, N. Karpina*
Assessment of vegetative regulation of the heart rate in patients with pulmonary TB

Urology

- 79** *A. Muraviev, N. Orlova, A. Gorelova, A. Remezova, T. Vinogradova, N. Yudintseva, Yu. Nashchyokina, P. Yablonskiy*
Tissue engineering and cell technologies: how these can help in correction of urinary system pathologies. Literature review and own experience

Radiation diagnostics

- 87** *S. Likhonosova, O. Lukina, L. Kalmanson*
C-reactive protein as predictor of severe course of the new coronavirus infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the intensive care unit

Pathophysiology

- 97** *D. Trotsyuk, D. Medvedev, Z. Zaripova, V. Polyakova*
Mathematical models of the activity of compensatory-adaptive mechanisms in patients aged 60–89 operated for lung cancer
- 106** *V. Petukhova, A. Mushkin, M. Kostik, N. Blum, E. Bogdanova, T. Vinogradova, A. Kaftyrev, V. Evseev*
Morphometric characteristics of bone tissue in the treatment of experimental tuberculous osteitis with anti-tuberculosis drugs and selective inhibitors of bisphosphonates

Бремя туберкулеза в Российской Федерации. Часть 2. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

В.Б. Галкин¹, С.А. Стерликов², П.К. Яблонский^{1,3}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва

³Санкт-Петербургский государственный университет

The burden of tuberculosis in the Russian Federation. Part 2. Dynamics of the prevalence of tuberculosis with multi drug resistance

V. Galkin¹, S. Sterlikov², P. Yablonskiy^{1,3}

¹St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

²Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow

³St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Основная нагрузка по работе с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) приходится на медицинские организации органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации. Начиная с 2017 г. отмечается тенденция к снижению распространенности туберкулеза органов дыхания (ТОД) с МЛУ МБТ, а с 2018 г. — снижение темпов прироста доли больных ТОД с МЛУ МБТ среди больных ТОД с бактериовыделением. В период пандемии COVID-19 отмечался рост доли больных ТОД с МЛУ до наиболее высоких значений, по-видимому, имеющий многофакторную природу. В 2020–2021 гг. отмечается снижение прироста числа больных ТОД с МЛУ за счет снижения их прироста из всех источников (новые случаи, прогрессирование, прибывающие пациенты), кроме случаев рецидива туберкулеза, число которых с 2015 г. существенно не меняется. Наиболее значимое влияние на величину «бациллярного ядра»

до 2020 г. оказывал рост числа абацеллированных пациентов; существенное влияние также оказывает снижение числа пациентов, выявленных при прогрессировании туберкулеза, что связано с ростом качества микробиологической диагностики. С 2020 г. существенное влияние на величину резервуара ТОД с МЛУ оказывает снижение числа впервые выявленных пациентов. По косвенным признакам отмечается нарастание влияния на летальность больных ТОД с МЛУ ВИЧ-инфекции. Рост доли больных ТОД с МЛУ сопровождался выравниванием показателя по субъектам РФ, обусловленным преимущественным его повышением в территориях с изначально низким его уровнем. Наиболее значимый рост отношения абацеллированных больных ТОД с МЛУ к умершим пациентам отмечается в территориях с высоким бременем туберкулеза, но величина данного соотношения отстает от аналогичного показателя для субъектов с низким бременем туберкулеза на три года. Самая неблагоприятная ситуация по бремени ТОД с МЛУ отмечается в Кемеровской

области, занимающей одновременно второе место по абсолютному числу ТОД с МЛУ и четвертое место по показателю распространенности.

Ключевые слова: туберкулез, бремя туберкулеза, заболеваемость туберкулезом, распространенность туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость, ВИЧ-инфекция, COVID-19

Summary

The main work in the treatment of patients with tuberculosis with multidrug resistance (MDR) of mycobacterium tuberculosis (MBT) falls on medical organizations of public health in the regions of Russia. Since 2017, there has been a downward trend in the prevalence of respiratory tuberculosis (RT) with MDR MBT, and since 2018, a decrease in the growth rate of the percentage of patients with RT with MDR MBT among patients with RT with bacterial excretion. During the COVID-19 pandemic, there was an increase in the proportion of RT patients with MDR to the highest values, apparently having a multifactorial genesis. In 2020–2021, there is a decrease in the growth rate of the number of patients with RT with MDR due to a decrease in their growth from all sources (new cases, progression of the disease, arriving patients), except for cases of relapse of tuberculosis, the number of which has not changed significantly since 2015. The most significant im-

pact on the number of bacterial excretors until 2020 was the growth of abacillated patients; a significant impact is also made by a decrease in the number of patients identified with the progression of tuberculosis, which is associated with an increase in the quality of microbiological diagnostics. Since 2020, a decrease in the number of newly diagnosed patients has had a significant impact on the number of bacterial excretors of RT with MDR. According to indirect signs, there is an increase in the effect on the mortality of RT patients with MDR HIV infection. The increase in the percentage of patients with RT with MDR was accompanied by a leveling of the indicator across the regions of Russia, due to its predominant increase in regions where its level was initially low. The most significant increase in the ratio of abacillated RT patients with MDR to deceased patients is observed in regions with a high burden of tuberculosis, but the value of this ratio lags behind the similar indicator for subjects with a low burden of tuberculosis by three years. The most unfavorable situation in terms of the burden of RT with MDR is observed in the Kemerovo region, which simultaneously ranks second in terms of the absolute number of RT with MDR and fourth in terms of prevalence.

Key words: tuberculosis, TB burden, tuberculosis incidence, tuberculosis prevalence, multidrug resistance, HIV infection, COVID-19

Введение

В 2000 г. на 53-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения выражена обеспокоенность тем, что глобальное бремя туберкулеза (ТБ) остается серьезным препятствием для социально-экономического развития и существенной причиной преждевременной смерти и человеческих страданий, а большинство стран с наибольшим бременем ТБ (НБТС) не достигло глобальных целей по борьбе с туберкулезом. Была выдвинута инициатива «Остановить туберкулез» («STOP TB»), направленная на ускорение действий по борьбе с этим заболеванием, в числе которых была рекомендация в максимально возможной степени осуществлять мониторинг мультиустойчивого туберкулеза и решение проблем, ведущих к его сдерживанию [1].

Во многих странах обострилась проблема заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), а со временем и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). Решение проблемы лекарственно-устойчивого ТБ требует значительного увеличения объемов используемых ресурсов для лечения больных противотуберкулезными препаратами второго ряда

и для профилактики лекарственной устойчивости на основе повышения эффективности программ борьбы с туберкулезом. С 2006 г. задействован второй Глобальный план по достижению цели стратегии «STOP TB» на 2015 год, которые связаны с Целями развития тысячелетия [2]. Среди параметров слежения за развитием эпидемической ситуации по туберкулезу в глобальном и страновом масштабе, включая страны с наибольшим бременем туберкулеза (НБТС), появились показатели заболеваемости и рецидивов туберкулеза с МЛУ (MDR) и ШЛУ (XDR), но перечень стран с наибольшим бременем МЛУ-ТБ еще не формировался и критерии достижения цели стратегии по этому параметру не формулировались.

После 2015 г. на фоне достигнутых успехов в борьбе с ТБ ВОЗ инициировала переход к стратегии «Ликвидация туберкулеза» («END TB»), для слежения за результатами которой бремя ТБ учитывалось как страны с наибольшим числом заболевших, так и страны с максимальными показателями инцидентности не только по туберкулезу в целом, но и по МЛУ-ТБ и ТБ/ВИЧ [3].

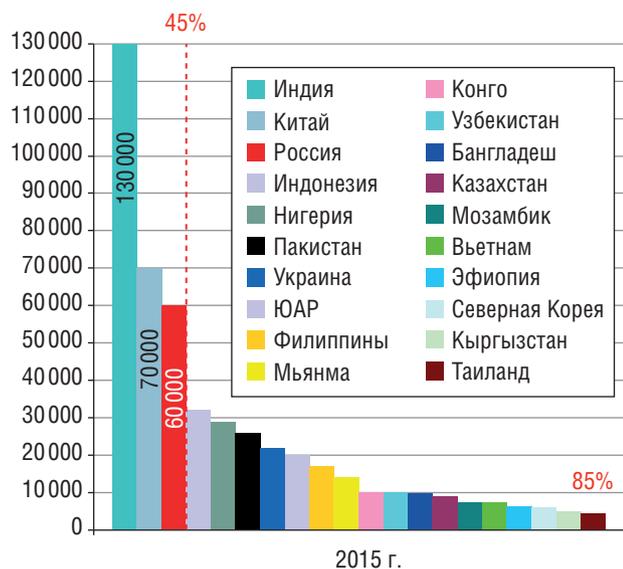
Объективность показателей и ранжирования стран по бременю МЛУ-ТБ в значительной степени

зависит от организации и локального охвата бактериологическими обследованиями.

К 2015 г. были систематически собраны и проанализированы данные о лекарственной устойчивости из 155 стран мира (80% из 194 стран — членов ВОЗ). Из них в 83 странах имеются системы непрерывного наблюдения, основанные на рутинном диагностическом тестировании на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), и в 72 странах, где в условиях ограниченных ресурсов стандартное ТЛЧ доступно не для всех больных туберкулезом, распространение МЛУ-ТБ оценивается примерно раз в 5 лет на основе эпидемиологических исследований бактериальных изолятов. В 2015 г. из 3,4 млн бактериологически подтвержденных¹ новых и ранее леченных случаев ТБ только 30% прошли тестирование на чувствительность к рифампицину, включая 24% новых и 53% ранее леченных больных туберкулезом [4].

В связи с рекомендацией ВОЗ проводить химиотерапию пациентам с ТБ, устойчивым как минимум к рифампицину (РУ-ТБ), по схемам лечения МЛУ-ТБ, с 2015 г. ведется учет таких пациентов, в том числе при расчете бремени МЛУ-ТБ: по оценкам, в 2015 г. было 480 тыс. случаев туберкулеза с МЛУ-ТБ и дополнительно 100 тыс. человек с РУ-ТБ. Страны с наибольшим числом случаев МЛУ/РУ-ТБ (45% глобального количества) — Китай, Индия и Российская Федерация, в 20 странах с наибольшим бременем находится 85% больных МЛУ/РУ-ТБ (рис. 1).

¹ Бактериологически подтвержденный случай — это случай, у которого образец положителен при микроскопии мазка, посеве или рекомендуемой ВОЗ экспресс-диагностике, такой как Хpert MTB/RIF.



Данные о распространении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью менее объективны. В 2015 г. ШЛУ-ТБ регистрировался в 117 государствах — членах ВОЗ. Из них 88 стран и 5 территорий сообщили о репрезентативных данных непрерывного наблюдения или опросов относительно доли случаев МЛУ-ТБ с ШЛУ-ТБ. Среди 40 стран с высоким уровнем ТБ или МЛУ-ТБ бремени только 21 имеет данные эпиднадзора за устойчивостью к препаратам второго ряда, и только 6 из них создали национальную систему непрерывного эпиднадзора за устойчивостью к препаратам второго ряда среди больных МЛУ-ТБ. Среди больных МЛУ/РУ-ТБ, зарегистрированных в 2015 г., только 36% обследованы ТЛЧ как к фторхинолонам, так и к инъекционным препаратам второго ряда. Самый низкий охват отмечен в Западно-Тихоокеанском регионе ВОЗ и Юго-Восточной Азии. Доля случаев МЛУ-ТБ с устойчивостью к любому фторхинолону — 21,0% (95% ДИ 8,8–33,3%) [4, 5].

В 2020 г. перечень стран с наибольшим бременем туберкулеза для мониторинга реализации стратегии «END TB» на следующие 5 лет был пересмотрен. Российская Федерация по итогам 2019 г. осталась в числе стран НБТС по МЛУ-ТБ (третья по оценочной численности выявленных случаев РУ/МЛУ-ТБ) (см. рис. 1).

Следует отметить высокие показатели бактериологического обследования в РФ по сравнению со среднемировым уровнем. В 2019 г. глобально 61% пациентов с бактериологически подтвержденным туберкулезом легких были проверены на устойчивость к рифампицину (в 2012 г. — 7%, в 2017 г. — 51%). Охват тестированием составил 59% для новых и 81% для ранее леченных больных (по РФ — соответственно 89

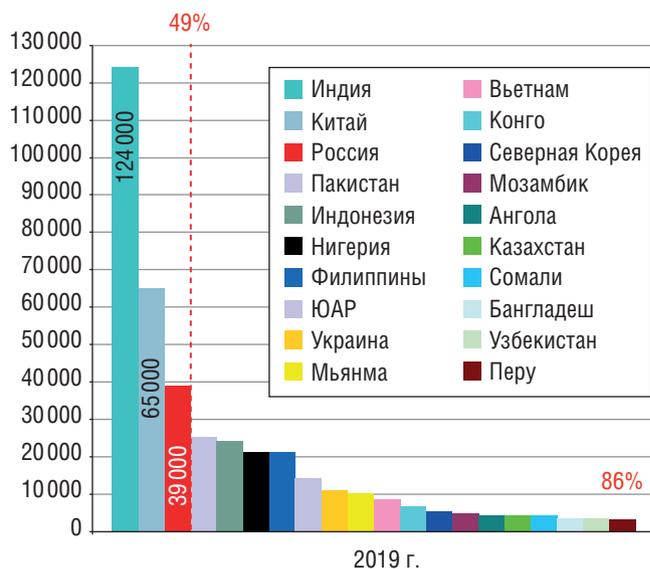


Рис. 1. Страны с наибольшим бременем туберкулеза по оценочному числу случаев МЛУ-ТБ в 2015 г. [MDR_RR_TB_burden_estimates_2016-10-18.csv (<http://www.who.int/tb/data>, дата обращения 18.10.2016)] и 2019 г. [MDR_RR_TB_burden_estimates_2020-11-11.csv (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>, дата обращения 11.11.20)]

и 96%). Всего зарегистрировано 206 030 случаев МЛУ/РУ-ТБ (по РФ — 27 207), что составило 44% от расчетных 465 000 случаев (по РФ — 70% от 39 000). Проверены на устойчивость к фторхинолонам 71% больных МЛУ/РУ-ТБ при сильных различиях по регионам (по РФ — 96%) [6].

В 2020 г. из 4,8 млн больных ТБ легких у 59% диагноз подтвержден бактериологически, из которых 71% протестирован на устойчивость к рифампицину. Наивысший уровень (93%) достигнут в Европейском регионе. Из 30 стран высокого бремени МЛУ/РУ-ТБ в 18 достигли охвата тестированием на рифампицин устойчивость более 80% в 2020 г.: Азербайджан, Беларусь, Вьетнам, Замбия, Зимбабве, Индия, Казахстан, Китай, Кыргызстан, Монголия, Мьянма, Республика Молдова, Российская Федерация, Таджикистан, Узбекистан, Украина, Филиппины, ЮАР. Охват ТЛЧ к фторхинолонам остается намного ниже, чуть более 50% во всем мире в 2020 г. Самые высокие уровни — в Европейском регионе ВОЗ, а самые низкие (ненамного выше 25%) в регионах ВОЗ Северной и Южной Америки, Восточной Азии и западной части Тихого океана.

В 2020 г. зарегистрировано 157 903 случая устойчивости к рифампицину, включая 25 681 случай устойчивости еще и к фторхинолонам. Большое падение (–22%) числа больных с лекарственно-устойчивыми ТБ по сравнению с 2019 г. соответствует столь же значительному сокращению общего числа впервые выявленных с ТБ (–18%) и общего числа пациентов с бактериологически подтвержденным туберкулезом легких (–17%) [7].

Распространение ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя и рост частоты сочетания с ВИЧ-инфекцией требует применения новых технологий мониторинга и лечения [8].

В Российской Федерации данные по МЛУ/РУ-ТБ собираются как в ходе рутинного статистического наблюдения (только туберкулез органов дыхания — ТОД с МЛУ МБТ), так и в ходе специальных запросов, направленных на формирование данных непосредственно для глобального доклада ВОЗ по туберкулезу. Впервые данные о МЛУ-ТБ появились в форме Федерального статистического наблюдения № 33 в 1999 г., когда появилась возможность рассчитывать число больных МЛУ-ТБ в контингентах больных туберкулезом органов дыхания (ТОД с МЛУ). После выхода приказа Минздрава России № 50 от 13.02.2004 [9] появилась возможность корректного расчета первичной МЛУ МБТ и МЛУ МБТ у больных рецидивом туберкулеза. С 2005 г. появилась возможность расчета показателя абациллирования больных ТОД с МЛУ. В 2006 г. получены первые данные о распространенности МЛУ-ТБ в пенитенциарных учреждениях России. В 2009 г. зарегистрирована, а в 2010 г. получены результаты лече-

ния больных МЛУ-ТБ, зарегистрированных для лечения как в рамках программы Комитета зеленого света, так и вне нее. В 2013 г. начата систематическая работа по сбору сведений о результатах лечения пациентов с МЛУ-ТБ (в соответствии с письмом Минздрава России 17-7-589 от 15.02.2014), в том числе в пенитенциарных учреждениях — с 2015 г. (в соответствии с письмом Минздрава России 17-7-319 от 25.01.2016).

В нашей предыдущей работе [9] мы анализировали динамику распространенности МЛУ-ТБ в России с начала XXI в. и отметили тенденцию к росту числа больных с МЛУ-ТБ в целом по РФ на фоне снижения показателя распространенности туберкулеза в целом, что приводит к качественному изменению структуры туберкулеза: неуклонному нарастанию доли МЛУ-ТБ. Динамика распространения МЛУ-ТБ неравномерна по различным регионам России [11]. Только в ЦФО и СЗФО с относительно низким уровнем распространенности МЛУ-ТБ отмечалось многолетнее достоверное снижение показателя [10].

Цель исследования

Целью исследования было изучение тенденций изменения распространенности туберкулеза (ТБ), в том числе ТОД с бактериовыделением (ТОД МБТ+) с МЛУ МБТ, ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), по субъектам Российской Федерации и в целом в России. Вторая часть исследования является продолжением анализа бремени туберкулеза в отношении МЛУ-ТБ [12].

Материалы и методы исследования

Изучение показателей по ТБ за 2010–2021 гг. проведено по данным годовых отчетных формы федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (далее — форма № 33). Демографическая информация получена из открытых данных государственной статистики (<https://www.fedstat.ru>).

Учитывая высокую эпидемическую опасность бактериовыделения при легочной локализации туберкулеза, которая учитывается в мировой статистике при оценке бремени туберкулеза с МЛУ, настоящее исследование основывается на анализе количества случаев бактериовыделения, в том числе с МЛУ, у больных ТОД.

Сведения о числе больных туберкулезом с МЛУ в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) получены из формы № туб-4 «Отчет о больных туберкулезом»; учитывая, что число больных с внелегочными формами туберкулеза в учреждениях ФСИН ничтожно (по данным 2021 г. — 2,2%), а бактериовыделение среди них встречается сравнительно редко, число больных туберкулезом ТОД с МЛУ в учреждениях ФСИН России приравнено к числу больных МЛУ-ТБ.

Отчетная форма № 33 содержит сведения о больных ТБ, включая МЛУ-ТБ, в основном из числа постоянных жителей территории, которые были поставлены на учет в медицинских организациях, оказывающих помощь по профилю «фтизиатрия». Изучение показателей распространения ТБ проведено на основании анализа данных формы № 33 по медицинским организациям, подчиненным региональным органам исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации (РФ)¹.

Показатели заболеваемости МЛУ-ТБ, а также рецидивов и инцидентности (сумма новых случаев и рецидивов) рассчитывались как отношение числа пациентов, зарегистрированных в течение отчетного года в медицинских организациях, подчиненных региональным органам исполнительной власти в сфере здравоохранения, к среднегодовой численности населения. Показатель распространенности МЛУ-ТБ рассчитывался как отношение числа пациентов ТОД с МЛУ, состоящих на диспансерном учете на окончание отчетного года в медицинских организациях, подчиненных Минздраву России, к численности населения на окончание отчетного года.

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

Сравнительный анализ динамики распространенности МЛУ-ТБ проведен по данным таблицы 2500 отчетной формы № 33: в строке 1, содержащей сведения о количестве больных ТОД МБТ+, и в строке 3, содержащей сведения о количестве больных ТОД МБТ+

при наличии МЛУ (ТОД с МЛУ), число ТОД МБТ+ с отсутствием МЛУ (ТОД без МЛУ) вычисляется по разнице строк 1 и 3.

По данным 2015 г. была сформирована группа субъектов РФ с наибольшим бременем ТБ (СНБТ), в которую вошли 10 территорий с максимальным числом больных ТОД с МЛУ (Топ-10) и 5 территорий с наибольшим показателем распространенности ТОД с МЛУ на 100 тыс. населения (Топ-5). Изучалась динамика показателей, рассчитанная по этой группе в целом. Полученные данные сравнивались с показателями, рассчитанными в группе остальных субъектов РФ, не вошедших в СНБТ («не СНБТ»). Аналогично для сравнительного анализа была сформирована группа субъектов РФ с минимальным бременем ТБ (СМБТ) с минимальным числом больных ТОД с МЛУ (антиТоп-10) и с наименьшим показателем распространенности на 100 тыс. населения (антиТоп-5).

Также анализировали возраст впервые выявленных больных туберкулезом с наличием бактериовыделения по данным формы ФСН № 8 — долю пациентов в возрасте 35 лет и старше как отношение числа больных туберкулезом в возрасте 35 лет и старше к общему числу больных туберкулезом с бактериовыделением (в период с 2015 по 2021 г.).

Для анализа динамики использован темп прироста (снижения) — отношение прироста величины показателя за определенный период времени к его исходному уровню, измеряемый в процентах. Оценивали статистическую значимость различий (вероятность статистической ошибки первого рода — p); рассчитывали 95% ДИ методом углового преобразования Фишера.

Результаты исследования

Основное бремя ТОД с МЛУ (даже без учета больных туберкулезом внелегочных локализаций) приходится на медицинские организации подчинения органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации (рис. 2); причем эта доля постоянно растет. Кроме того, пациенты ФСИН и других ведомств достаточно мобильны и сравнительно быстро перемещаются между разными территориями и ведомствами. В связи с этим в ходе дальнейшего анализа эпидемической ситуации по ТОД с МЛУ целесообразно ограничиться данными формы № 33 по медицинским организациям подчинения органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации.

При анализе динамики инцидентности (заболеваемость+рецидивы) ТОД с МЛУ по России (рис. 3) за последние 10 лет выделяются два периода стабилизации показателя на уровне 5,3–5,4 на 100 тыс. до 2013 г. и на

¹ Здесь и далее: исключены данные по другим ведомствам: Минюст, Федеральное медико-биологическое агентство, Минобороны, МВД, поскольку сведения из указанных ведомств не включаются в форму № 33.

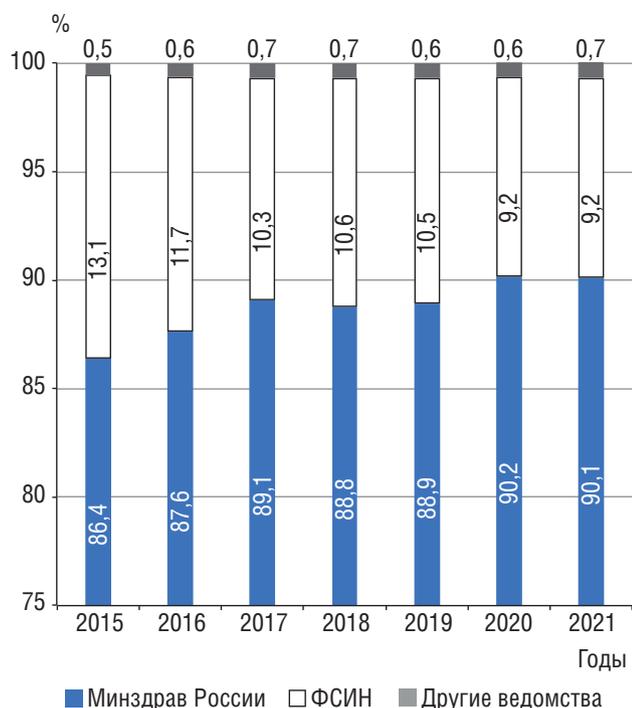


Рис. 2. Динамика числа больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ (ф. № 33, ф. № туб-4 в целом по РФ, на 100 тыс.)

уровне 7,0–7,5 в 2015–2019 гг. Переход на более высокий уровень показателя во втором периоде, вероятно, обусловлен не обострением эпидемической напряженности, а повышением качества бактериологической диагностики, расширением применения ускоренных методов культуральной диагностики, в том числе вследствие реализации государственной программы РФ «Развитие здравоохранения», утвержденной в 2014 г., и других всероссийских мероприятий, направленных на улучшение диагностики и лечения туберкулеза. Они же, совместно с расширением мероприятий по лечению пациентов с МЛУ-ТБ, обеспечили и перелом тенденций в распространении МЛУ-ТБ, которые будут представлены ниже. В 2020 и 2021 г. отмечается снижение инцидентности ТОД с МЛУ до 6,1 на 100 тыс.

Распространенность туберкулеза в России в последние годы имеет явную тенденцию к снижению на 64,6% с 177,5 на 100 тыс. в 2010 г. до 62,9 в 2021 г., в том числе ТОД с бактериовыделением (МБТ+) на 60,9% с 72,4 до 28,3 на 100 тыс.

Анализ динамики показателя распространенности туберкулеза с бактериовыделением, дифференцированный по наличию МЛУ (см. рис. 3), выявил, что многолетняя положительная динамика характерна только для распространения ТОД без МЛУ: снижение за 12 лет на 76,5% с 50,4 до 11,9 на 100 тыс.

Распространенность ТОД с МЛУ в первой половине прошедшего десятилетия сохраняла тенденцию к росту на 17,7% с 22,0 в 2010 г. до 25,8 в 2016 г., которая

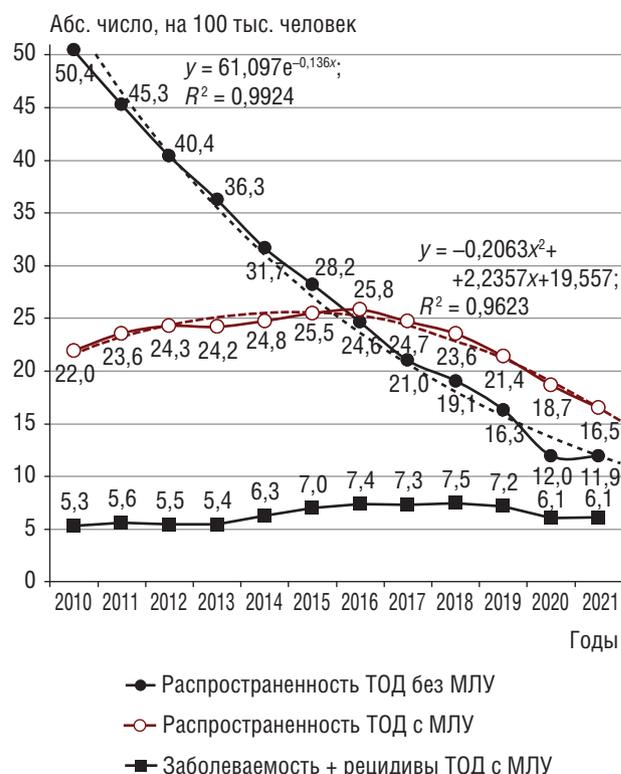


Рис. 3. Динамика показателей туберкулезом органов дыхания с МЛУ и без МЛУ (ф. № 33, РФ, на 100 тыс.)

в дальнейшем сменилась снижением на 36,4% до 16,5 на 100 тыс. В течение 2011–2019 гг. снижение распространенности бактериовыделителей ТОД без МЛУ происходило в среднем на 11,8% в год. В 2020 г. наблюдалось резкое усиление темпа снижения до 26,6% (с 16,3 до 12,0 на 100 тыс.), чего не отмечено в отношении динамики показателя распространенности ТОД с МЛУ (см. рис. 3).

В последние 3–4 года во всех федеральных округах наблюдается достоверное снижение распространенности ТОД-МЛУ (рис. 4). Следует отметить более поздний переход к снижению показателя в округах с исходно высокой распространенностью ТОД-МЛУ и туберкулеза в сочетании с ВИЧ (в УФО и СФО¹ после 2019 г.).

Преимущественное снижение количества больных без МЛУ поддерживает тенденцию к росту их доли в структуре распространенности ТОД (рис. 5). Максимальный уровень показателя отмечен в 2020 г.: 27,6% среди больных ТОД, в том числе 61,0% среди бактериовыделителей и 64,5% среди обследованных с помощью ТЛЧ. Однако с 2017 г. в результате перехода к снижению распространенности ТОД с МЛУ (см. рис. 3) эта тенденция начинает замедляться.

¹ Резкий рост показателя в СФО и снижение в ДФО в 2018 г. связаны с переходом двух субъектов РФ с относительно невысоким уровнем показателя из СФО в ДФО.

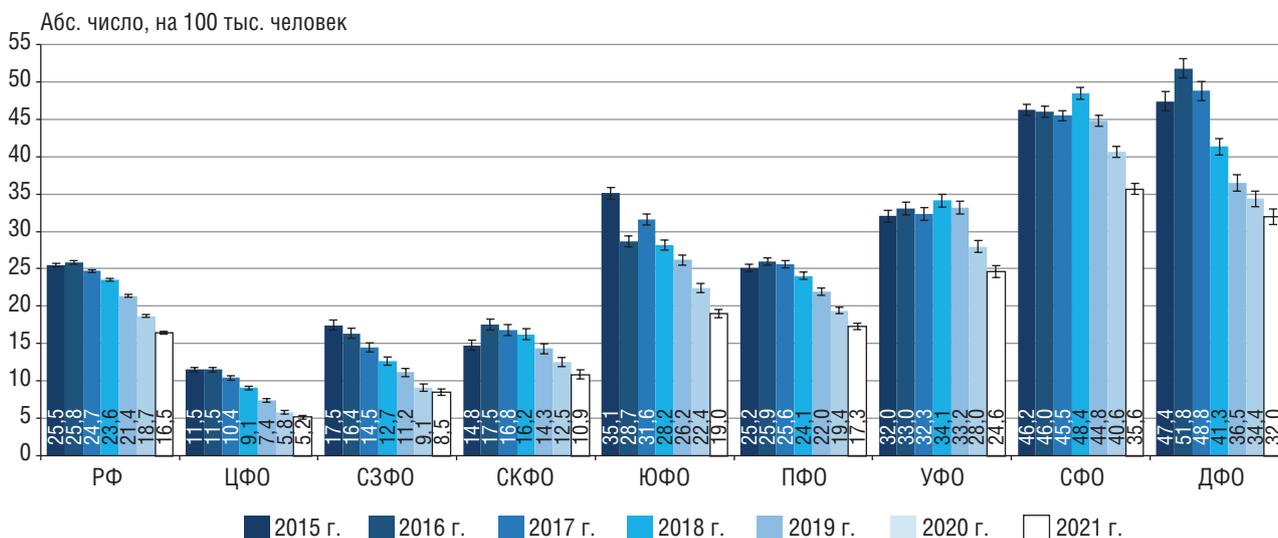


Рис. 4. Распространенность туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ в федеральных округах РФ (форма № 33, РФ, 2015–2021 гг., на 100 тыс. человек)

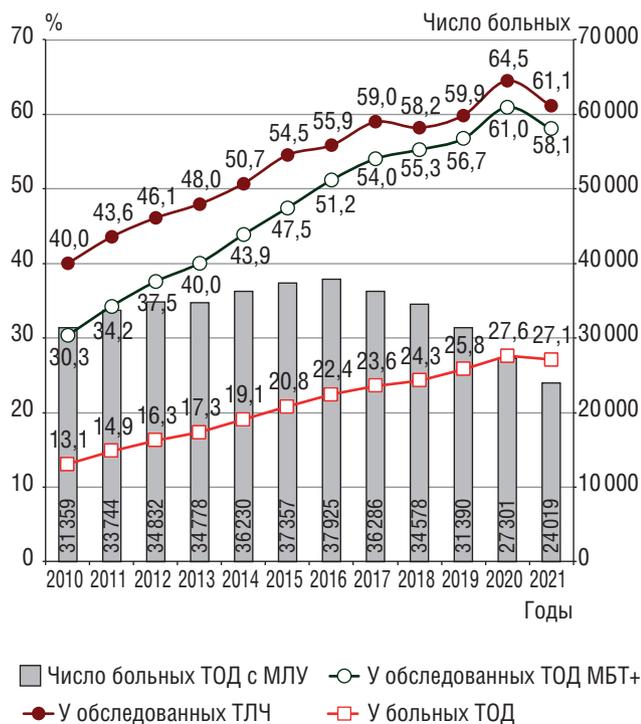


Рис. 5. Доля МЛУ среди больных туберкулезом органов дыхания (ф. № 33, РФ, 2010–2021 гг., %)

После 2017 г. на фоне снижения числа больных ТОД с МЛУ наблюдается тенденция к замедлению прироста их доли (рис. 5). Если за двухгодичный период с 2013 по 2015 г. темп прироста доли МЛУ среди больных ТОД составил 20,1%, то в следующие аналогичные двухгодичные периоды — 13,4 и 9,4%, а с 2019 по 2021 г. — только 4,8%. Аналогичная тенденция прослеживается при расчете показателя среди бактериовыделителей (соответственно, прирост на 18,5; 13,9;

5,0 и 2,3%), в том числе обследованных ТЛЧ (соответственно, прирост на 13,7; 8,1; 1,5 и 2,1%).

Только в 2021 г. отмечается незначительное снижение доли МЛУ — среди больных ТОД с 27,6 до 27,1%, среди ТОД МБТ+ с 61,0 до 58,1%, в том числе среди обследованных ТЛЧ с 64,5 до 61,1%. Однако следует учесть, что это произошло после аномального снижения количества больных ТОД без МЛУ в 2020 г. (см. рис. 3). Высокий темп прироста доли больных ТОД с МЛУ в 2020 г. был обусловлен снижением числа впервые выявленных больных туберкулезом в структуре показателя (вследствие эффектов, обусловленных пандемией COVID-19), частота туберкулеза с МЛУ среди которых ниже, чем в контингентах. В 2021 г. отмечается прекращение снижения показателя заболеваемости туберкулезом с бактериовыделением, что на фоне продолжающегося снижения распространенности туберкулеза способствовало замедлению роста доли больных ТОД с МЛУ. При исключении данных 2020 г. сохраняется тренд прироста показателя с некоторым замедлением темпа.

Замедление темпа прироста доли больных с МЛУ может быть следствием тенденции смещения заболевания туберкулезом пациентов в возрасте 35 лет и старше, частота первичной МЛУ среди которых ниже, чем в младших возрастных группах [12] (доля пациентов в возрасте 35 лет и старше среди всех впервые выявленных больных ТОД МБТ+ в 2015 г. составила 64,6%, в 2016 г. — 65,8%, в 2017 г. — 67,8%, в 2018 г. — 69,7%, в 2019 г. — 72,5%, в 2020 г. — 74,1%, в 2021 г. — 76,2%). Определенную роль могли сыграть внедрение ФРБТ в практику диспансерного наблюдения и пересмотр порядка диспансерного наблюдения в соответствии с приказом Минздрава России от 13.03.2019

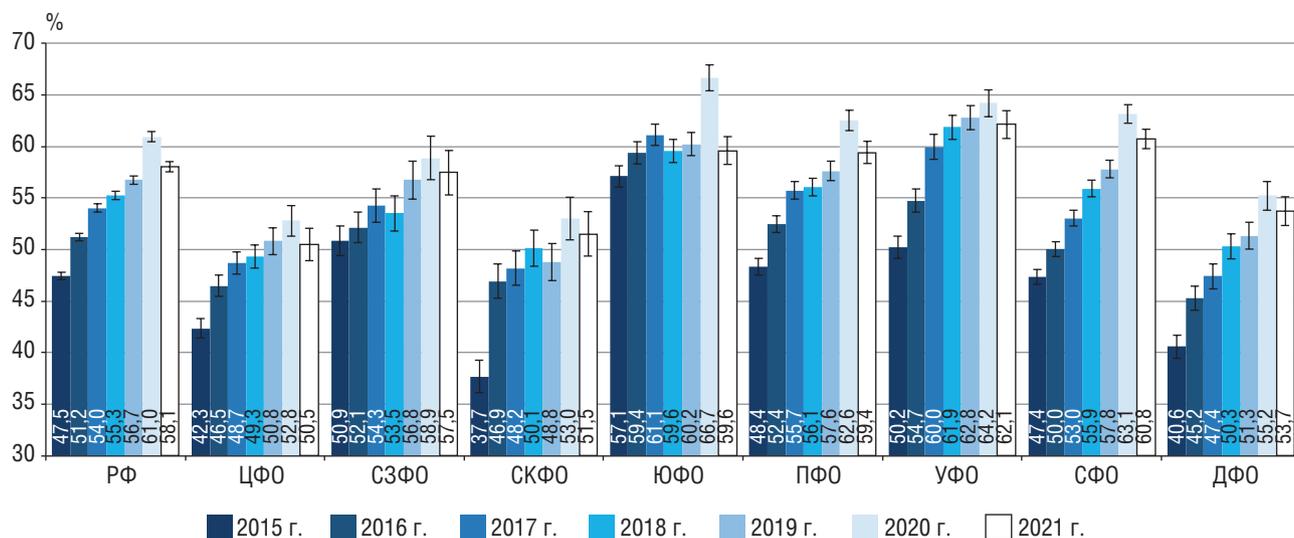


Рис. 6. Доля МЛУ среди больных ТОД с бактериовыделением в федеральных округах РФ (ф. № 33, РФ, %)

№ 127н [14], что потребовало ревизии части состоящих под наблюдением больных хроническими формами туберкулеза, в том числе снятия их с бациллярного учета и диспансерного наблюдения.

Неблагоприятная тенденция роста доли МЛУ среди больных ТОД с бактериовыделением наблюдалась во всех федеральных округах Российской Федерации до 2020 г. (рис. 6). Наибольший темп прироста показателя (+41%) наблюдается в СКФО на фоне повышения качества бактериологического обследования больных. В 2021 г. во всех федеральных округах отмечается некоторое снижение показателя, однако во всех округах он выше 50%, а в УФО и СФО превысил 60%.

Для изучения зависимости динамики показателей от их исходного уровня были проведены расчеты показателей в субъектах РФ с усреднением уровня за 3 года: в 2010–2012 и 2019–2021 гг. В группу с низким (менее 25%) показателем доли МЛУ среди тестированных на МЛУ больных ТОД за 2010–2012 гг. вошли 20 территорий. В этой группе отмечен выраженный рост среднего по группе показателя в 1,34 раза — с 18,2 до 52,2% в 2019–2021 гг. В группе со средним уровнем показателя (от 25 до 35%, 15 территорий) рост был менее выраженным — в 1,30 раза — с 29,5 до 59,8%, при исходно высоком показателе (от 35 до 45%, 31 территория) рост был еще менее выраженным, в 1,22 раза — с 39,1 до 60,7%, а в группе с очень высоким уровнем (более 45%, 17 территорий) отмечен минимальный рост в 1,13 раза — с 48,5 до 61,2%. Следовательно, рост доли больных ТОД с МЛУ сопровождается некоторым выравниванием показателя по субъектам РФ с преимущественным его повышением в территориях с изначально низким его уровнем.

Если в 2010 г. в 84% субъектов Российской Федерации доля МЛУ среди больных ТОД МБТ+ на конец

года составляла менее 60%, в том числе в 25% — менее 30% (рис. 7), то в 2015 г. количество регионов с долей МЛУ ниже 30% уменьшилась в 7 раз — до 3,5%, а с долей выше 60% увеличилось в 2 раза (с 15,7 до 31,8%). В 2021 г. более 50% регионов имеют данный показатель на уровне свыше 60%, в том числе 19% регионов — более 70%, а частота МЛУ менее 20% уже не встречается. В 2020 г. доля регионов с показателем выше 60% доходила до 65,9%, а с показателем менее 40% — снизилась до 3,5%, но это было временным следствием нарушения организации диагностики в период развития пандемии COVID-19.

Отчетная форма № 33 позволяет проследить процесс так называемого «движения контингентов больных туберкулезом», в том числе бактериовыделителей (таблица 2500, строка 1), включая имеющих МЛУ МБТ (таблица 2500, строка 3), провести анализ, какими путями они были взяты на учет и сняты с учета. Разница строк 1 и 3 позволяет оценить тенденции динамики числа бактериовыделителей ТОД без МЛУ (рис. 8).

За 10 лет с 2010 по 2019 г. количество бактериовыделителей ТОД без МЛУ по всем путям взятия/снятия с учета значительно уменьшилось: количество зарегистрированных впервые выявленных случаев ТОД с бактериовыделением (–58,6%), рецидивов (–43,3%) случаев прогрессирования процесса с появлением бактериовыделения (–64,8%) и прибывших бактериовыделителей (–72,6%).

При анализе динамики взятия на учет бактериовыделителей ТОД с МЛУ обращает на себя внимание резкий рост с 2013 по 2016 г. числа заболевших на 40,4%, рецидивов — на 35,7% и появления случаев бактериовыделения с МЛУ у больных ТОД (диагностирования МЛУ в процессе наблюдения и лечения) — на 24,2%. Учитывая отсутствие других признаков резкого

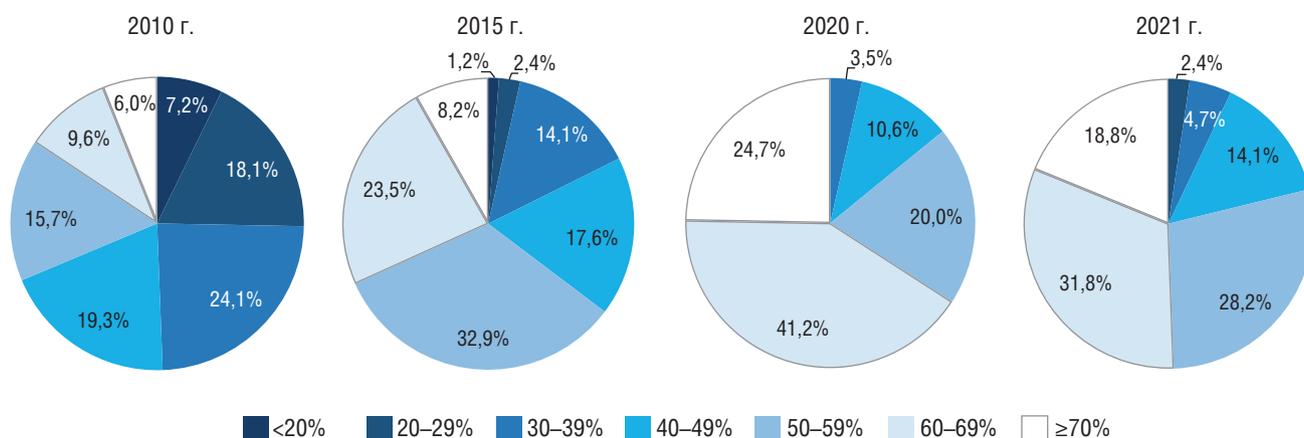


Рис. 7. Доля субъектов РФ с различной долей МЛУ МБТ среди больных туберкулезом органов дыхания, состоявших на учете по бактериовыделению на конец года (ф. № 33, РФ, %)

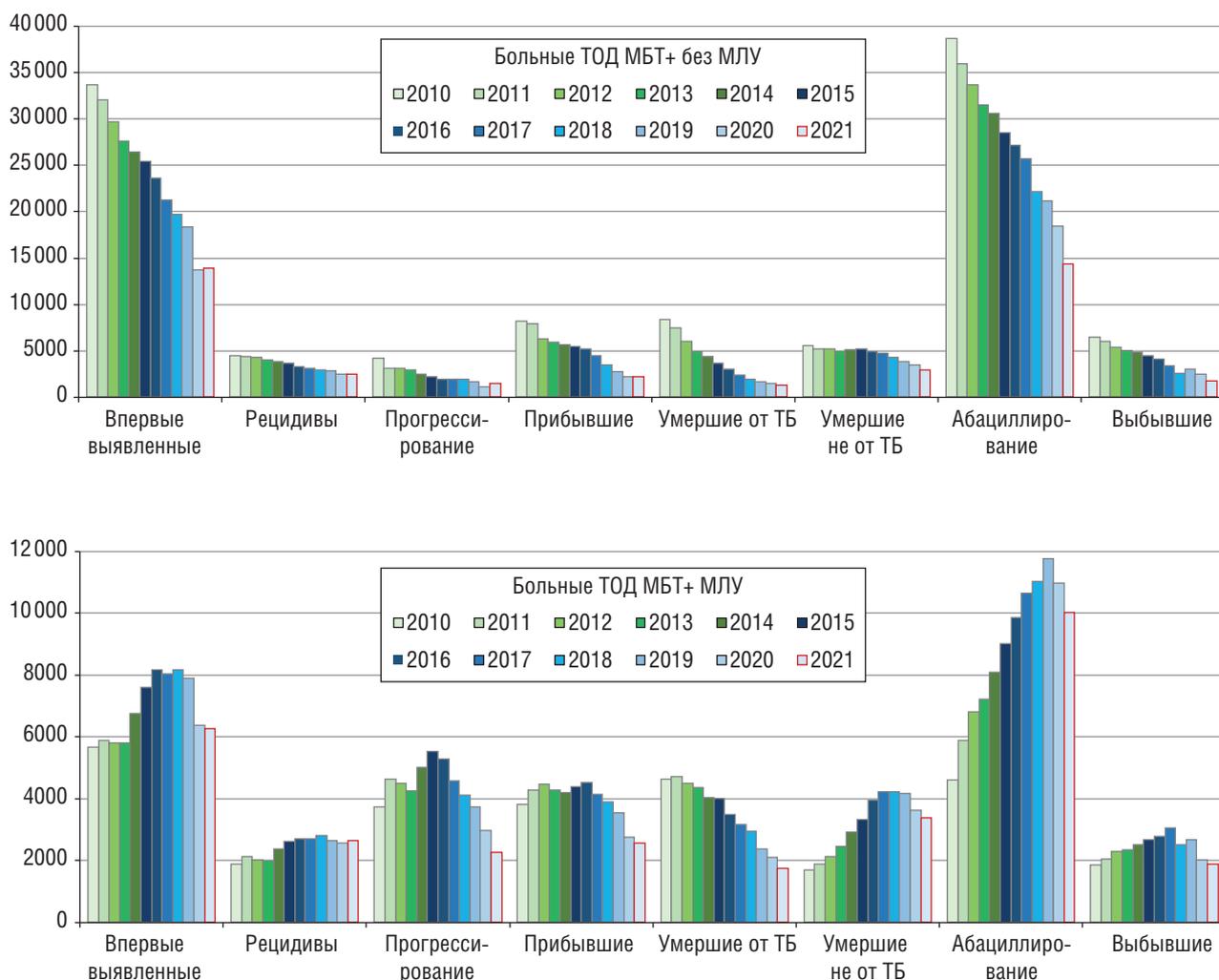


Рис. 8. Количество бактериовыделителей с туберкулезом органов дыхания, стратифицированных в зависимости от наличия МЛУ МБТ: пути взятия на учет и снятия с учета (ф. № 33, РФ, 2010–2021 гг.)

ухудшения эпидемической ситуации, это можно расценить в основном как следствие повышения резуль-

тативности работы бактериологических лабораторий. В 2020–2021 г. также отмечается значительное сниже-

ние впервые выявленных бактериовыделителей — на 40,4%, частоты рецидивов — на 35,7%, прогрессирования с появлением МЛУ — на 24,2%.

Успехи российской фтизиатрии в повышении эффективности лечения туберкулеза зримо проявляются в неуклонном снижении количества умерших от туберкулеза в течение 12 лет как среди бактериовыделителей без МЛУ — на 84,1%, так и среди ТОД МЛУ — на 62,1%. При этом количество абациллированных бактериовыделителей с ТОД без МЛУ также снижается, но меньшим темпом (–62,8%), пропорционально уменьшению количества взятых на учет, например, новых бактериовыделителей (–58,6%).

Рост результативности лечения в наибольшей степени проявляется среди больных ТОД с МЛУ: темп прироста числа абациллированных за 10 лет составил 156,1%, и только в последние 2 года отмечено снижение их количества пропорционально уменьшению количества взятых на учет.

Наибольшее негативное влияние на движение контингентов оказывает сопутствующая ВИЧ-инфекция, которая является основной причиной летального исхода не от туберкулеза. Это особенно заметно среди бактериовыделителей ТОД с МЛУ, среди которых количество умерших от других причин с 2010 по 2017 г. возросло на 148,1%, в то время как среди всех бактериовыделителей оно снизилось на 14,4%.

В путях снятия с учета преобладают две диаметрально противоположных причины: летальный исход от любой причины и прекращение бактериовыделения. Наиболее наглядно успешность лечебных мероприятий демонстрирует соотношение количества абациллированных больных и умерших. Среди бактериовыделителей без МЛУ этот показатель вырос в 1,4 раза — с 2,78 в 2010 г. до 3,82 в 2019 г. Среди больных ТОД с МЛУ за 12 лет показатель вырос значительно больше, в 2,7 раза — с 0,73 до 1,95, причем только в 2012 г. количество абациллированных превысило количество умерших (рис. 9).

Среди бактериовыделителей больных ТОД без МЛУ к 2021 г. соотношение несколько снизилось до 3,41, а среди больных ТОД с МЛУ в 2021 г. прирост значительно замедлился. Вероятно, снижение числа зарегистрированных новых случаев на фоне кризиса процесса выявления и диагностики ТБ из-за COVID-19 в первую очередь относится к случаям с относительно легким и, следовательно, наиболее курабельным течением процесса. Это сдвигает у них соотношение в сторону летального исхода.

Для изучения динамики распространенности ТОД с МЛУ в территориях с разным бременем туберкулеза сформированы рейтинговые списки по данным 2015 г. с выделением 10 субъектов РФ с наибольшим бременем ТБ (СНБТ) по числу больных ТОД с МЛУ (Топ-10):

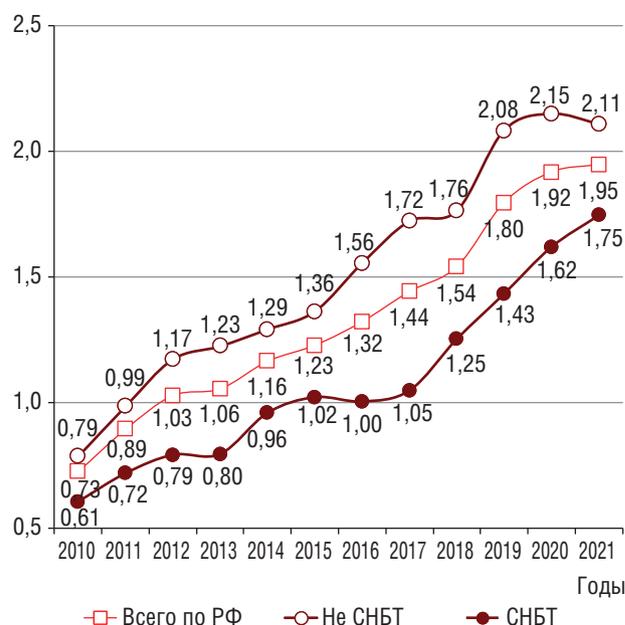


Рис. 9. Соотношение количества абациллированных и умерших больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ в РФ, в том числе в субъектах РФ: СНБТ и не СНБТ

Свердловская область (1666 больных), Кемеровская область (1631), Ростовская область (1630), Новосибирская область (1479), Краснодарский край (1478), Самарская область (1339), Красноярский край (1096), Иркутская область (1096), Алтайский край (1004), Волгоградская область (1002); и 5 территорий с наибольшим показателем распространенности ТОД с МЛУ на 100 тыс. населения (Топ-5): Республика Тыва (218,3), Еврейская АО (77,1), Хабаровский край (63,4), Кемеровская область (60,0), Республика Калмыкия (53,8). Таким образом перечень СНБТ по МЛУ-ТБ в 2015 г. вошли 14 территорий (Кемеровская область вошла как в Топ-10, так и в Топ-5), в которых состояло на диспансерном учете 40,8% от общего количества больных МЛУ-ТБ по РФ, в том числе в территориях Топ-10 — 35,9%. Показатель распространенности ТОД с МЛУ в целом по субъектам, входящим в Топ-5, составил 71,6 на 100 тыс., что в 2,8 выше его значения в целом по России (25,5).

Для сравнения составлены группы субъектов с минимальным бременем (СМБТ) МЛУ-ТБ по числу больных в 2015 г. (антиТоп-10): Республика Алтай (114), Калужская область (105), Карачаево-Черкесская Республика (99), Республика Ингушетия (64), Орловская область (49), Костромская область (43), Магаданская область (39), Республика Северная Осетия — Алания (27), Чукотский АО (11), Ненецкий АО (3); и по показателю на 100 тыс. населения (антиТоп-5): Ненецкий АО (6,8), Костромская область (6,6), Орловская область (6,4), Республика Северная Осетия — Алания (3,8), Москва (3,5). Всего выделено 11 территорий СМБТ, так

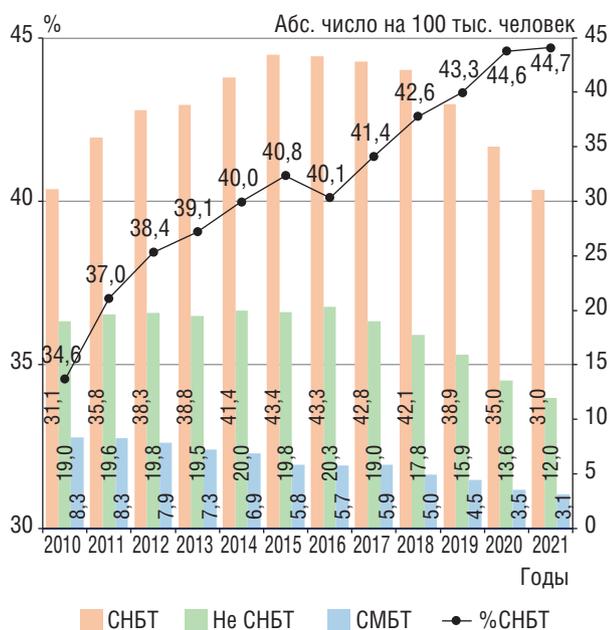


Рис. 10. Распространенность МЛУ-ТБ в субъектах РФ, входящих в СНБТ, не входящих в СНБТ и входящих в СМБТ. Доля больных МЛУ-ТБ, находящихся на учете в СНБТ

как из антиТоп-5 только Москва не вошла и в анти-Топ-10. Показатель распространенности ТОД с МЛУ в целом по СМБТ составил 5,8 на 100 тыс., что в 4,4 ниже среднероссийского уровня и в 12,3 раза ниже среднего уровня по Топ-5.

Доля больных МЛУ-ТБ, находящихся на учете в территориях, входящих в СНБТ, за 12 лет значительно выросла: с 34,6 до 44,7%, что обусловлено различием тенденций динамики распространения МЛУ-ТБ в территориях с высоким и низким бременем МЛУ-ТБ (рис. 10).

В 5 субъектах с наибольшей распространенностью ТБ (Топ-5) распространенность ТОД с МЛУ выросла на 15,7% с 61,9 на 100 тыс. в 2010 г. до 71,6 в 2015 г., а к 2021 г. снизилась на 22,4% до 55,5 на 100 тыс., причем основное снижение (на 18,6%) произошло после 2018 г. (68,2). Аналогичная тенденция характерна для территорий СНБТ в целом: рост с 31,1 до 43,4 до 2015 г., относительная стабилизация (43,4–42,1) до 2018 г. и дальнейшее снижение до 31,0 в 2021 г. (см. рис. 10).

В территориях, не относящихся к СНБТ («не СНБТ»), в первой половине изучаемого периода роста распространенности ТОД с МЛУ не наблюдалось (до 2016 г. он варьировал в пределах 19,0–20,3). В территориях с минимальным бременем МЛУ-ТБ (СМБТ) в течение 12 лет наблюдается постепенное снижение показателя с 8,3 до 3,5 на 100 тыс. (см. рис. 10).

Отмечается неуклонная поляризация уровня показателя распространенности ТОД с МЛУ в территориях СНБТ и СМБТ: если в 2010 г. распространенность ТОД с МЛУ в СНБТ была выше в 3,7 раза по сравнению с тер-

риториями СМБТ, то в 2015 г. — в 7,5 раз, а в 2021 г. — уже в 10,0 раз. Следовательно, несмотря на перелом тенденций развития эпидемической ситуации с переходом после 2015 г. к снижению показателя в территориях с высоким бременем МЛУ-ТБ, продолжается рост различия напряженности эпидемической ситуации в субъектах РФ с высоким и низким бременем МЛУ-ТБ.

Отмечаются также различия в динамике соотношения числа абациллированных к умершим. По территориям, входящим в СНБТ, за 12-летний период этот показатель хоть и вырос в 2,9 раза с 0,61 до 1,75, но каждый год был ниже, чем в среднем по прочим (не СНБТ) регионам, где он вырос в 2,7 раза с 0,79 до 2,11 (см. рис. 9). Отмеченный выше благоприятный перелом тенденций с 2015 г. также проявился в основном в не СНБТ территориях ускоренным ростом показателя с 1,36 в 2015 г. до 1,72 в 2017 г. (в СНБТ стабилизация на уровне 1,00–1,05).

Интересно, что в последние 2 года в территориях, не относящихся к СНБТ, рост соотношения абациллированных к умершим практически прекратился на уровне 2,08–2,15: их количество снизилось за 2 года на 21–22% пропорционально уменьшению числа учтенных бактериовыделителей с МЛУ. В среднем по СНБТ показатель продолжил рост до 1,75 за счет сохранения числа абациллированных (снижение только на 4%) на фоне снижения числа умерших на 21% (см. рис. 9).

В список СНБТ по МЛУ-ТБ по данным 2021 г. для мониторинга динамики бремени туберкулеза на следующие 5 лет вошли 14 субъектов РФ: 7 в СФО, 3 в ДФО, 2 в ПФО и по 1 в УФО и ЮФО (рис. 11).

Топ-10 по количеству больных МЛУ-ТБ (помечены звездочкой на рис. 11): Свердловская область (1563 больных), Кемеровская область (1257), Новосибирская область (1205), Краснодарский край (1019), Самарская область (914), Пермский край (805), Алтайский край (804), Иркутская область (726), Республика Башкирия (717), Красноярский край (710). В Топ-5 по показателю распространенности на 100 тыс. вошли: Республика Тыва (125,4), Еврейская АО (78,7), Чукотский АО (50,0), Хабаровский край (54,0), а также Кемеровская область (48,3), которая вошла и в Топ-10.

Обсуждение результатов

Российская система диспансерного наблюдения и статистического учета ТБ с бактериовыделением, включая случаи МЛУ-ТБ, имеет как свои достоинства, так и недостатки, а также ограничения.

Многолетняя подробная отчетность на основе форм федерального статистического наблюдения, как было продемонстрировано выше, дает возможность не только рассчитывать в динамике ряд интенсивных показателей распространения МЛУ-ТБ, но и изучать



Рис. 11. Распространенность МЛУ-ТБ в субъектах Российской Федерации (ф. № 33, 2021 г., на 100 тыс. населения). Города федерального значения: Мск — Москва, СПб — Санкт-Петербург, Сев — Севастополь. Звездочкой отмечены 10 субъектов РФ с наибольшим бременем МЛУ-ТБ

структурные характеристики для анализа тенденций и влияния различных факторов на эпидемический процесс.

В отличие от принятой ВОЗ привязки регистрации МЛУ к пациентам с подтвержденным диагнозом ТБ, в РФ статистическое слежение за лекарственно-устойчивым ТБ сцеплено с бактериовыделением, что имеет свои преимущества и недостатки. С одной стороны, бактериовыделение — важный динамический параметр, имеющий не только клиническое, но важное эпидемиологическое и юридическое значение. Возможность его уточнения и дифференциации по наличию лекарственной устойчивости имеет большое значение. С другой стороны, в отличие от перманентной характеристики — верификация диагноза, состояние бактериовыделения в процессе лечения прекращается, что приводит к снятию с учета по бактериовыделению («абациллирование») и изъятия случая лекарственной устойчивости из статистической отчетности. Кроме того, случай выявления лекарственной устойчивости, например, при молекулярно-генетическом исследовании, при отсутствии подтверждения бактериовыделения микроскопическим или культуральным методом существующей статистической отчетностью не может быть учтен. Также в данной системе не учитываются пациенты, у которых лекарственная устойчивость МБТ была выявлена, например, из послеоперационного материала, и они не являются бактериовыделителями.

Функционирующие формы федерального статистического наблюдения по туберкулезу не позволяют получить информацию о связи лекарственной устойчивости с ВИЧ-инфекцией, курательностью случая, клинической формой ТБ, в том числе фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, половозрастной характеристике и т.п. В этих формах отсутствуют сведения о широкой лекарственной устойчивости, определение которой уже претерпевает изменения. Новый порядок диспансерного наблюдения [14] предусматривает введение дополнительных параметров слежения и позволяет решить ряд подобных проблем.

Заключение

Анализ динамики «бациллярного ядра» продемонстрировал влияние пандемии COVID-19 на величину и структуру учтенных источников туберкулезной инфекции. Установлено, что в субъектах РФ с высоким бременем туберкулеза позитивная динамика распространенности МЛУ-ТБ началась позже по сравнению с регионами, не входящими в перечень субъектов с высоким бременем туберкулеза и, тем более, с регионами с низким бременем туберкулеза. Это свидетельствует о наличии проблем при организации борьбы с туберкулезом в регионах с высоким бременем туберкулеза, а также о влиянии на процесс популяционных особенностей (восприимчивость к туберкулезу) и состояния иммунитета (наличие ВИЧ-инфекции) у пациентов.

Список литературы

1. Stop Tuberculosis Initiative. Fifty-third World Health Assembly WHA53.1 https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA53/ea5.pdf.
2. Stop TB Partnership and World Health Organization. Global Plan to Stop TB 2006–2015. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35): 188. <https://www.who.int/publications/i/item/9241593997>.
3. The END TB strategy: WHO/HTM/TB/2015.19 (available at: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf).
4. Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva: WHO, 2016:201. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565394>.
5. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (11): 5–17 [Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. Tuberculosis and Lung Diseases 2017; 95 (11): 5–17 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17.
6. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020:232. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
7. Global tuberculosis control: WHO report 2021, WHO/HTM/TB/2021.11, 57 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
8. Зинченко Ю.С., Басанцова Н.Ю., Старшинова А.Я., Умутбаева Г.Б., Чурилов Л.П. Туберкулез сегодня: основные направления исследований по профилактике, диагностике и лечению. Российские биомедицинские исследования 2018; 3 (4): 24–34 [Zinchenko Yu.S., Basantsova N. Yu., Starshinova A.Ya., Umutbayeva G.B., Churilov L.P. Tuberkulez segodnya: osnovnyye napravleniya issledovaniy po istorii, diagnostike i opasnosti. Russian Biomedical Research 2018; 3 (4): 24–34 (In Russ.)].
9. О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза. Приказ Минздрава России от 13.02.2004 г. № 50. Тверь: Триада, 2004: 48 [On the introduction of accounting and reporting documentation for tuberculosis monitoring. Order of the Ministry of Health of Russia dated February 13, 2004 No. 50. Tver: Triada, 2004: 48 (In Russ.)].
10. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Баласанянц Г.С., Яблонский П.К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (3): 5–12 [Galkin V.B., Sterlikov S.A., Balasanyants G.S., Yablonsky P.K. Trends in the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases 2017; 95 (3): 5–12 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12.
11. Русакова Л.И., Пунга В.В. Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в некоторых регионах Российской Федерации. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза 2018; (1): 41–51 [Rusakova L.I., Punga V.V. The prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in some regions of the Russian Federation. Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis 2018; (1): 41–51 (In Russ.)]. doi: 10.7868/S2587667818010065.
12. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яблонский П.К. Бремя туберкулеза в Российской Федерации. Часть 1. Динамика распространенности туберкулеза. Медицинский альянс 2022; 10 (3): 6–17 [Galkin V.B., Sterlikov S.A., Yablonsky P.K. The burden of tuberculosis in the Russian Federation. Part 1. Dynamics of the prevalence of tuberculosis. Medical Alliance 2022; 10 (3): 6–17 (In Russ.)].
13. Бурыхин В.С., Тестов В.В., Стерликов С.А. Возрастные и гендерные особенности первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2022; (3): 271–286 [Burykhin V.S., Testov V.V., Sterlikov S.A. Age and gender characteristics of primary drug resistance of Mycobacterium tuberculosis. Current problems of health care and medical statistics 2022; (3): 271–286 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2312-2935-2022-3-271-286.
14. Приказ Минздрава России от 13.03.2019 № 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16–17 порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н» (Зарегистрировано в Минюсте России 19 июня 2019 г. № 54975) Режим доступа: <https://ptd11.ru/files/act-127H-13-03-2019.pdf> (дата обращения 11.08.2022) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 13, 2019 No. 127n “On approval of the procedure for dispensary observation of patients with tuberculosis, persons who are or were in contact with a source of tuberculosis, as well as persons suspected of having tuberculosis and cured of tuberculosis and recognizing paragraphs 16-17 as invalid the procedure for providing medical care to patients with tuberculosis, approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012 No. 932n” (Registered in the Ministry of Justice of Russia on June 19, 2019 No. 54975) Available at: <https://ptd11.ru/files/act-127H-13-03-2019.pdf> (cited 08-11-2022) (In Russ.)].

Поступила в редакцию 29.09.2022 г.

Сведения об авторах:

Галкин Владимир Борисович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vbgalkin@gmail.com; ORCID 0000-0003-0672-2816; SPIN-код: 9601-5362;

Стерликов Сергей Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: sterlikov@list.ru; ORCID: 0000-0001-8173-8055; SPIN-код: 8672-4853;

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, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

Результаты применения известных диагностических тестов и нового теста *in vitro* (TB-feron) с антигенами ESAT6-CFP10 у детей

М.Э. Лозовская, Н.А. Никифорова, Л.Н. Хамчиева, Е.Б. Васильева,
Ю.А. Яровая, О.П. Гурина, А.В. Шорина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Application results of known diagnostic tests and a new test *in-vitro* (TB-feron) with ESAT6-CFP10 antigens in children

M. Lozovskaya, N. Nikiforenko, L. Khamchiyeva, E. Vasilieva,
Yu. Yarovaya, O. Gurina, A. Shorina

St. Petersburg State Pediatric Medical University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Введение. В настоящее время диагностика туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у детей остается сложной. Исследование посвящено сравнению результатов кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), содержащим белки ESAT6 и CFP10, QuantiFERON (QFT) (Qiagen, Германия) и TB-Feron (TBF) (SD Biosensor, Корея). **Материалы и методы исследования.** Два теста (АТР и QFT) были параллельно поставлены 199 детям с различными формами туберкулезной инфекции, три теста (АТР, QFT и TBF) — 24 детям. **Результаты исследования.** Ответы на пробы с АТР и QFT совпадали у 164 детей (82,4%) случаев. Оба теста были положительны у 140 (70,4%) пациентов, оба отрицательны — у 24 (12,0%). Противоположные результаты тестов наблюдались у 35 (17,6%) детей. Среди них наиболее частой была комбинация результатов АТР-положительный/QFT-отрицательный — 23 (11,6%), реже встречалось сочетание АТР-отрицательный/QFT-положительный — 12 (6,0%). Среди пациентов с разнонаправленными результатами с большей частотой встречались дети раннего возраста (40,0%), а также дети с аллергическими

заболеваниями (37,1%) и имеющие сопутствующую ВИЧ-инфекцию (8,6%), по сравнению с пациентами с положительными результатами двух тестов ($p < 0,05$). Положительный тест TBF показал совпадение с АТР в 95,8% случаев, совпадение с QFT у детей в 91,7% случаев. **Заключение.** В сложных случаях диагностики дополнительно к тесту с АТР может применяться как QuantiFERON, так и TB-Feron.

Ключевые слова: туберкулез, дети, QuantiFERON-TB, TB-Feron, кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным

Summary

Introduction. Currently, diagnosis of tuberculosis and latent tuberculosis infection in children remains difficult. The study aimed to compare the results of a skin test with allergen tuberculosis recombinant (ATR), containing ESAT6 and CFP10 proteins, QuantiFERON (QFT) (Qiagen, Germany) and TB-Feron (TBF) (SD Biosensor, Korea). **Materials and methods.** Two tests (ATR and QFT) were performed in parallel on 199 children with various forms of tuberculosis infection, and three tests (ATR, QFT, and TBF)

on 24 children. **Results.** The ATR-test and QFT results coincided in 164 (82.4%) children. Both tests were positive in 140 (70.4%) patients, both tests were negative in 24 (12.0%). The opposite tests results occurred in 35 (17.6%) children. The ATR-positive/QFT-negative combination was the most frequent — 23 (11.6%), while the ATR-negative/QFT-positive combination was less frequent — 12 (6.0%). Among the patients with the opposite results, young children (40.0%), children living with HIV infection (8.6%), and allergic diseases (37.1%) were more common

compared to the patients with the positive results of the two tests, $p < 0.05$. The result of the TB-Feron test showed a match with the ATR-test in 95.8% of cases and with QFT in 91.7%. **Conclusion.** It was concluded that in difficult diagnostic cases in addition to the ATR-test either QuantiFERON or TB-Feron can be used.

Key words: tuberculosis, children, QuantiFERON-TB, TB-Feron, skin test with allergen tuberculosis recombinant

Введение

В настоящее время диагностика туберкулеза (ТБ) у детей остается сложной в связи с редкостью у них бактериовыделения и отсутствием «золотого стандарта» при выявлении латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). В течение последнего десятилетия в Российской Федерации для диагностики ЛТИ и ТБ у детей в составе скрининга используется внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР или Диаскинтест) [1–3], содержащая антигены микобактерии туберкулеза (МБТ): ESAT6 и CFP10. В зарубежных странах для выборочного обследования на туберкулез разработаны и производятся тесты *in vitro*, основанные на индукции интерферона-гамма (ИФН- γ) под воздействием тех же антигенов — Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) [4–6]. До 2021 г. в России было зарегистрировано два таких коммерческих диагностических теста, основанных на технологии IGRA. Один из них, QuantiFERON-TB (QFT), (Quigen, Германия), использует твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антиген-специфичной продукции ИФН- γ циркулирующими Т-клетками цельной крови (под влиянием антигенов ESAT-6, CFP-10 и TB7.7). Другой тест, T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Великобритания), с помощью техники *Elispot*, определяет количество мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих ИФН- γ в ответ на стимуляцию антигенами ESAT6 и CFP10. По данным некоторых исследований, тесты IGRA обладают большей чувствительностью и специфичностью [7] сравнению со своим аналогом *in vivo*, пробой с АТР. Другие авторы, напротив, полагают, что кожные пробы с АТР обладают лучшей способностью оценивать иммунный ответ на антигены ESAT6 и CFP10, поскольку в формировании реакции гиперчувствительности замедленного типа участвует каскад цитокиновых реакций, в отличие от тестов IGRA, которые оценивают только ответ в виде продукции ИФН- γ [8]. При сопоставлении двух IGRA тестов: T-SPOT.TB и QFT, отмечается преимущество первого, особенно у иммунокомпromетированных пациентов [9, 10]. Вместе с тем на

конечном этапе выполнения T-SPOT.TB присутствует субъективный метод оценки результата: количество мононуклеарных клеток определяется при помощи ручного считывания. Для выполнения T-SPOT.TB требуется уникальное дорогостоящее оборудование — термостат с CO₂-инкубатором и увлажнением, что повышает стоимость анализа. В 2021 г. в Российской Федерации зарегистрирована еще одна новая IGRA тест-система: TB-Feron (SD Biosensor, Корея). Как и в аналогичном тесте QuantiFERON-TB, в системе TB-Feron (TBF) используется автоматизированный протокол исследования, лишенный субъективной оценки результата, что исключает влияние «человеческого фактора» на интерпретацию результата. Отличие тест-системы TB-Feron состоит еще и в том, что в ней используются не фрагменты антигенов, как в QuantiFERON, а полноразмерные рекомбинантные антигены ESAT6, CFP10, TB 7.7, что может обеспечить более высокие чувствительность и специфичность при диагностике туберкулеза у пациентов с иммуносупрессией, а также у пациентов вне групп риска [11–13]. Хотя тесты IGRA в нашей стране не используются для массового скрининга из-за высокой стоимости, в ряде случаев (при наличии противопоказаний к введению аллергенов, иммунодефицитах, других сложных случаях диагностики) использование тестов *in vitro* показано и расширение их спектра целесообразно [14–16].

Цель исследования

Цель исследования: сопоставить результаты ответа детей на антигены микобактерий ESAT6-CFP10 *in vivo* и *in vitro* путем параллельного применения тестов АТР и QFT и двух IGRA-тестов: QuantiFERON-TB и TB-Feron.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе в исследование были включены 199 детей (100 мальчиков, 99 девочек) в возрасте от 6 мес до 14 лет с различными вариантами туберкулезной инфекции, в зависимости от которых они были разделены на три

группы: I группа — 78 детей с ЛТИ (без локальных изменений), II группа — 88 детей с активным ТБ, III группа — 33 ребенка с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) в виде кальцинатов в легочной ткани и/или внутригрудных лимфатических узлах. У детей, больных активным туберкулезом (II группа — 88 детей), отмечались следующие формы: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) — 54 (61,4%), в том числе осложненный (очаги отсева, туберкулез бронхов, бронхолегочное поражение) — 18 случаев (33,3%), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) — 18 (20,5%), инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ) — 4 (4,5%), плеврит — 4 (4,5%), генерализованный туберкулез — 8 (9%), в том числе менингит — 1 (1,1%). Сочетание ТБ/ВИЧ было у 9 больных. Все дети прошли комплексное фтизиатрическое обследование, включающее компьютерную томографию органов грудной полости. Бактериовыделение было обнаружено у 6 детей. Пробы с АТР и QFT проводились до начала химиотерапии с интервалом не более 1 нед, причем QFT выполнялся первым. Использовалась тест-система QuantiFERON-TB Gold (QFT), содержащая пептидные антигены ESAT6, CFP10 и TB7.7 (производство Qiagen, Германия).

На втором этапе в обследование включены другие 24 ребенка (13 девочек и 11 мальчиков) в возрасте от 1 года до 14 лет, которым были выполнены три теста: внутрикожная проба с АТР, QFT, и TB-Feron (SD Biosensor, Корея). Среди 24 детей, обследованных тремя тестами, пациентов с ЛТИ было 13, с локальными формами туберкулеза — 6, с ОПТИ — 5 детей, детей с ВИЧ/ТБ не было.

Необходимым соблюденным условием было получение информированного согласия на обследование.

Полученные данные обрабатывались при помощи лицензионной программы Statistica 6.1. При определении достоверности разности относительных величин применяли χ^2 -критерий Пирсона. При наличии наблюдаемых частот менее 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, если наблюдаемых частот было менее 5 — точный тест Фишера для таблиц сопряженности 2x2. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Взаимосвязь показателей изучалась методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции (r).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, заключение № 23 от 26.10.2021.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Результаты исследования

Положительные результаты пробы с АТР отмечались в целом у 163 детей (82,0%), в I группе у 74 (94,9%)

детей, во II группе у 72 детей (81,7%), в III группе у 17 (51,5%) детей. Положительные результаты QFT отмечались у 152 (76,4%) детей, в I группе у 66 (84,6%) детей, во II группе у 71 ребенка (80,6%), в III группе у 15 детей (45,7%). Сопоставление результатов пробы с АТР и QFT выявило их совпадение у 164 (82,4%) детей. Оба теста были положительными у 140 (70,4%) детей, отрицательными — у 24 (12,0%) детей. Разнонаправленными тесты были у 35 (17,6%) детей (табл. 1), они встречались во всех трех группах. Среди 35 детей с противоположными результатами двух тестов в большинстве случаев положительный тест с АТР сочетался с отрицательным QFT — 23 (11,6%): в I группе (ЛТИ) отличия между вариантами расхождения тестов были статистически значимы ($\chi^2=5,2$; $p < 0,02$). У 12 (6%) детей при отрицательной пробе с АТР наблюдался положительный QFT. Корреляция между пробами с АТР и QFT в их количественных значениях отсутствовала ($r=0,15$). В группе детей с отрицательным QFT и положительным АТР (23 ребенка) размеры папул в пробе с АТР были как гиперергическими — 6 (26,0%) и выраженными — 8 (34,8%), так и умеренно 5 (21,8%) и слабо выраженными — 4 (17,4%), сомнительных результатов не было.

Таким образом, преобладали гиперергические и выраженные реакции (60,8%). Средний размер папулы пробы с АТР при отрицательных значениях QFT составил $13,2 \pm 1,0$ мм. При отрицательных реакциях на АТР и положительных QFT (12 человек) мы рассмотрели количественные показатели уровня гамма-интерферона, они составили от 0,384 до 4,355 МЕ/мл. В «серую зону», которая составляет 0,2–0,6 МЕ/мл (при официальном пороговом значении 0,35МЕ/мл), вошли результаты двух детей (см. табл. 1).

Отрицательные результаты обоих тестов, у больных туберкулезом детей (II группа) — 10 (11,5%) наблюдались при сочетании ТБ/ВИЧ — 5, при генерализованных формах туберкулеза — 4, острой стадии плеврита — 1 и были связаны с анергией. У больных с остаточными посттуберкулезными изменениями (III группа) — 14 (42,2%) отрицательные результаты двух тестов были закономерно связаны с затиханием активности туберкулезного процесса. Наибольший интерес представляют случаи разнонаправленных результатов тестов *in vivo* и *in vitro*, так как от предпочтения одного из них зависит тактика ведения ребенка.

Сопоставлены данные детей с двумя положительными и разнонаправленными результатами тестов по возрасту, полу, туберкулезному контакту, сопутствующей патологии, клинической форме туберкулеза (для II группы), сроком инфицирования (для I группы). С этой целью было сформировано две группы: группа наблюдения (ГН) и группа сравнения (ГС) — табл. 2.

Детей раннего возраста (от 0 до 3 лет) среди пациентов с разнонаправленными результатами было 14/35

Проба с АТР и QFT у детей с различными вариантами туберкулезной инфекции

Варианты тестов	I группа (n=78) — ЛТИ, абс. число (%)	II группа (n=88) — больные ТБ, абс. число (%)	III группа (n=33) — ОПТИ, абс. число (%)	Всего
АТР (+) QFT (+)	62 (79,5) $p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,02$	65 (73,8) $p_{2-3}<0,02$	13 (39,4)	140 (70,4)
АТР (-) QFT (-)	0	10 (11,5) $p_{2-3}<0,02$	14 (42,2)	24 (12)
Разнонаправленные	16 (20,5) $p_{1-2,3}>0,05$	13 (14,8) $p_{2-3}>0,02$	6 (18,2)	35 (17,6)
АТР (+) QFT (-)	12 (15,4)	7 (7,9)	4 (12,1)	23 (11,6)
АТР (-) QFT (+)	4 (5,1)*	6 (6,8)	2 (6,1)	12 (6,0)

* Достоверные различия частот АТР (+) QFT (-) и АТР (-) QFT (+) в группе I ($p<0,02$, $\chi^2=5,2$).

Таблица 2

Соотношение детей по полу, возрасту, туберкулезному контакту и сопутствующей патологии в группах с дискордантными и однонаправленными результатами теста с АТР и QFT

Показатель	Группа наблюдения — тест с АТР и QFT дискордантные (n=35), абс. число (%)	Группа сравнения — тест с АТР и QFT положительные (n=140), абс. число (%)	Различия между группами наблюдения и сравнения
<i>Пол</i>			
Девочки	14 (40,0)	71 (50,7)	$\chi^2=1,26$ $p=0,26$
Мальчики	21 (60,0)	69 (49,3)	
<i>Возраст</i>			
До 3 лет	14 (40)	25 (17,9)	$\chi^2=8,43$ $p=0,004$
Старше 3 лет	21 (60)	115 (82,1)	
<i>Эпиданамнез</i>			
Туберкулезный контакт (+)	14 (40,0)	60 (42,9)	$\chi^2=0,101$ $p=0,750$
Туберкулезный контакт (-)	21 (60,0)	80 (57,1)	
<i>Сопутствующая патология</i>			
Аллергические заболевания/состояния	13 (37,1)	27 (19,3)	$\chi^2=5,55$ $p=0,018$
ЛОР-патология	4 (11,4)	19 (13,6)	$\chi^2=0,193$ $p=0,659$
Гельминтозы	6 (17,1)	32 (22,9)	$\chi^2=0,84$ $p=0,359$
Неврологические заболевания	2 (5,7)	5 (3,6)	$\chi^2=0,84$ $p=0,359$
ВИЧ-инфекция	3 (8,6)	1 (0,7)	$\chi^2=6,71$ $p=0,009$
Пороки развития	2 (5,7)	1 (0,7)	$\chi^2=5,15$ $p=0,023$

(40%) человек, с двумя положительными — 25/140 человек (17,9%; $\chi^2=8,5$; $p<0,003$). У детей из ГС и ГН туберкулезный контакт встречался примерно с одинаковой частотой — 46,4% (65/140) и 40% (14/35) соответственно.

Сопутствующая патология у детей в ГС была представлена: аллергической патологией — 27 (19,3%), ЛОР-патологией — 19 (13,6%), гельминтозами — 32 (22,9%), неврологической патологией — 5 (3,6%),

ВИЧ-инфекцией — 1 (0,7%), пороками развития — 1 (0,7%).

У детей в ГН аллергическая патология была у 13 (37,1%; $\chi^2=5,55$, $p<0,05$), ЛОР-патология — у 4 (11,4%), гельминтозы — у 6 (17,1%), неврологические заболевания — у 2 (5,7%), ВИЧ-инфекция — у 3 (8,6%; $\chi^2=6,71$, $p<0,05$), пороки развития — у 2 (5,7%; $\chi^2=5,15$, $p<0,05$).

Таким образом, у детей с разнонаправленными результатами тестов достоверно чаще встречались аллергические заболевания, ВИЧ-инфекция, пороки развития. Приводим пример разнонаправленных результатов пробы с АТР и QFT у ребенка с аллергическим заболеванием.

Клинический пример № 1

Девочка К., 14 лет (2006 г.р.). Туберкулезный контакт не установлен. Вакцинация БЦЖ, рубчик 4 мм. Динамика проб Манту 2ТЕ: 2007 р9, 2008 р10, 2009 р10, 2010 р11, 2011 р9, 2013 р10, 2014 р10, 2015 р9, 2016 р10, 2018 р10. Пробы с АТР: 2019 отр, 2020 отр.

Девочка наблюдалась аллергологом с диагнозом: бронхиальная астма атопическая, среднетяжелая, фармакологическая ремиссия с 5 лет на фоне базисной терапии (фликсотид). Последнее обострение бронхиальной астмы было год назад. Часто болеет ОРВИ, в анамнезе ангины и бронхиты.

Заболела остро: повышение температуры до 39 °С, головная боль, через неделю присоединился влажный кашель. Амбулаторно проведен курс супракса — 6 дней. На фоне проводимой терапии сохранялись фебрильная лихорадка, кашель. На обзорной рентгенограмме, сделанной в поликлинике (рис. 1): инфильтрация средней доли правого легкого с уменьшением доли, ателектаз. С диагнозом «острая правосторонняя пневмония» была госпитализирована в детский соматический стационар. В стационаре выполнена МСКТ органов грудной полости (рис. 2, 3), которая выявила массивную инфильтрацию и очаги в нижней доле правого легкого, инфильтративные изменения в S₁₋₂ правого и левого легких.

Проведено несколько курсов неспецифической антибактериальной терапии (цефтриаксон 9 дней, амоксиклав 14 дней, кларитромицин 14 дней, меропенем 5 дней на фоне отхаркивающей терапии и терапии бронхиальной астмы с использованием пульмикорта и фликсотида). Самочувствие девочки улучшилось, температура нормализовалась. На контрольной МСКТ органов грудной полости динамики отмечено не было, в связи с чем девочка переведена в туберкулезное отделение инфекционного стационара.

При поступлении: состояние девочки по совокупности данных средней тяжести. Активно жалоб не предъявляет. Повышенная сонливость и утомляемость. Кожа чистая, бледно-розовая. Зев умеренно гиперемирован, налетов нет. Дыхание жесткое справа,



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма девочки К., 14 лет. Инфильтрация в нижней доле правого легкого

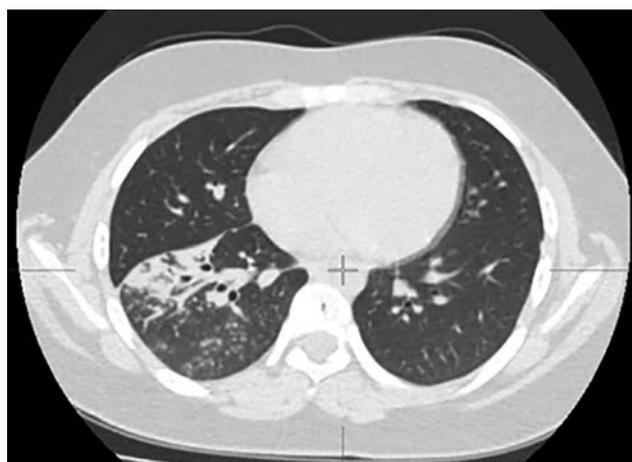


Рис. 2. МСКТ органов грудной полости при поступлении в стационар — массивная инфильтрация и очаги в нижней доле правого легкого

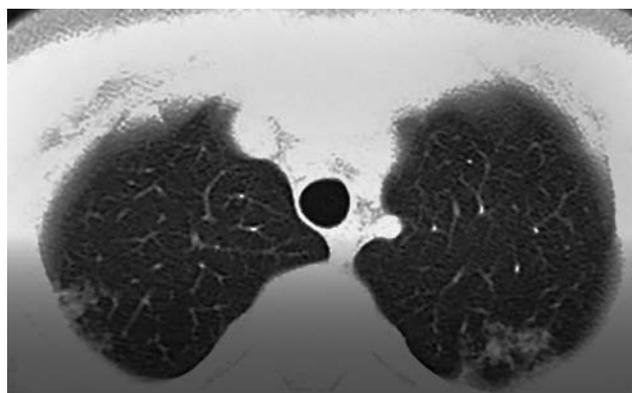


Рис. 3. МСКТ органов грудной полости при поступлении в стационар — инфильтративные изменения в S₁₋₂ правого и левого легких

хрипов нет. ЧД 18–20 в минуту. Тоны сердца чистые, ритмичные, ЧСС 76 в минуту. Живот безболезненный.

Анализ крови: Hb — 131 г/л, Эр — $4,78 \times 10^{12}$ /л, Тг — 200×10^9 /л, L — $5,9 \times 10^9$ /л, п/я — 1%, с/я — 55% эоз. — 3%, баз. — 0%, лимф. — 32%, мон. — 9%, СОЭ — 3 мм/ч. Общий анализ мочи — без патологии.

Биохимия: АЛТ — 21,9 ед./л, АСТ — 19,6 ед./л, общий билирубин — 4,0 мкмоль/л. СРБ — отр., β-ЛП — 327 усл.ед., общий белок — 72 г/л, сахар — 5,5 ммоль/л, мочевиная кислота — 317 мкмоль/л, креатинин — 63,6 мкмоль/л, альбумины 55,02%, глобулины: α₁ — 3,68%, α₂ — 17,19%, β — 13,28%, γ — 10,83%.

Иммунодиагностика: проба с АТР отрицательная. QuantiFERON — положительный.

Фибробронхоскопия выявила в области трахеи и медиальной стенки промежуточного бронха ограниченные инфильтративные изменения с изъязвлением центра и грануляционными разрастаниями по периферии.

Исследование смывов с бронхов методом GeneXpert — однократно выявлена ДНК МБТ, устойчивая к рифампицину. Методом посева выделена культура МБТ, устойчивая к H, S, R, E, Z.

Установлен диагноз: инфильтративный туберкулез S₁₋₂ правого и левого легких, нижней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, осложненный инфильтративно-эрозивным туберкулезом

Таблица 3

Результаты обследования 24 детей тремя тестами: проба с АТР, QFT, TBF

Варианты тестов	I группа (n=13) — ЛТИ	II группа (n=6) — больные ТБ	III группа (n=5) — ОПТИ	Всего (n=24)
АТР (+) QFT (+) TBF (+)	10	6	3	19 (79,2%)
АТР (–) QFT (+) TBF (+)	1	0	0	1 (4,2%)
АТР (+) QFT (–) TBF (+)	2	0	0	2 (8,3%)
АТР (–) QFT (–) TBF (–)	0	0	2	2 (8,3%)
<i>Итого</i>				
Совпадение всех тестов	10	6	5	21 (87,5%)
Расхождение	3	0	0	3 (12,5%)

Примечание. Пояснения в тексте.

трахеи и промежуточного бронха справа, МБТ(+). Проведен курс специфической терапии по IV режиму. Достигнуто клиническое излечение с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями. Обострений бронхиальной астмы не было.

Таким образом, особенность данного случая состоит в трудностях диагностики ТБ на начальном этапе: острое начало, пневмониеподобное течение на фоне отрицательной пробы с АТР. Результативным оказался тест QuantiFERON. В данном примере диагноз верифицирован бактериовыделением, что у детей моложе 15 лет встречается редко (менее 5% случаев), поэтому использование всего арсенала средств иммунодиагностики имеет первостепенное значение. Отрицательный результат пробы с АТР на фоне туберкулеза, наиболее вероятно был связан с дисбалансом иммунного ответа на фоне аллергического заболевания (бронхиальная астма), а также длительным приемом глюкокортикоидного препарата, хотя и местного применения.

Анализ клинических форм туберкулеза у детей в группе с разнонаправленными результатами тестов *in vivo* и *in vitro* и группе с двумя положительными результатами не выявил различий по их составу, за исключением того, что в ГН были 2 случая генерализованного туберкулеза (15,4%), тогда как в ГС их не было.

Сроки инфицирования рассмотрены у детей с ЛТИ (I группа, 78 человек). Установленный ранний период первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) со сроком инфицирования в пределах года, имел место у детей в ГН в 8 случаях из 16 (50,0%), а у пациентов в ГС только в 14 (22,5%; $p < 0,05$). У детей, которые находились в РППТИ (8), в равных пропорциях встречались результаты АТР (+) QFT (–) и АТР (–) QFT (+).

На втором этапе исследования 24 ребенка обследованы тремя тестами (табл. 3): с ЛТИ (I группа) — 13, активный туберкулез (II группа) — 6, ОПТИ (III группа) — 5. Все три теста были положительными у подавляющего большинства детей — 19 (79,2%) детей ($p < 0,05$). Все три теста были отрицательными у 2 детей (8,3%) с ОПТИ (неактивными). У остальных 3 детей тесты были разнонаправленными, у всех этих детей имела место ЛТИ. Из них у одного ребенка отсутствовало согласование между пробой с АТР и обоими IGRA-тестами (АТР — отрицательный, QFT и TBF — положительные). У двоих детей отмечено расхождение в результатах QFT- и TBF-тестов: при положительных пробах с АТР тест TBF был положительным, а QFT — отрицательным.

Клинический пример № 2

Девочка А., 11 лет (2010 г.р.), из неблагоприятных социально-бытовых условий жизни, двойного родственного туберкулезного контакта МБТ (+) с ШЛУ: с 2020 г. болели тетя и ее сожитель, последний умер от

ТБ. У ребенка проба Манту с 2 ТЕ: 2011 р4, 2014 р2, 2016 р5, 2018 р8, 2020 р 8, 2021 р10, 2022 р10. Проба с АТР: 2019 — отр., 2020 — отр., янв. 2021 — отр. По контакту в 2020 г. ребенок получил курс превентивного лечения двумя препаратами первого ряда (изониазид, пиразинамид) 180 дней. Настоящее обследование проведено в связи с появлением впервые в ноябре 2021 г. положительной пробы с АТР — папула 8 мм. QFT — отрицательный, однако другой тест IGRA, TBF, дал положительный результат. Полное фтизиатрическое обследование, включая МСКТ органов грудной полости, не выявило данных за локальную форму туберкулеза. Установлен диагноз латентной туберкулезной инфекции. С учетом резистогаммы источника и высокого риска перехода ЛТИ в локальную форму ТБ, ребенку назначен курс превентивного лечения двумя препаратами второго ряда (протионамид, циклосерин). В настоящее время девочка здорова. Таким образом, у ребенка во время появившейся впервые положительной пробы с АТР отмечались разнонаправленные результаты тестов IGRA, причем один из них (TBF) совпадал с положительным результатом кожной пробы с АТР, а другой (QFT) был отрицательным.

Оценивая в целом результаты нового теста TB-Feron, следует констатировать в подавляющем большинстве случаев их совпадение с результатами общепризнанных тестов: пробы с АТР у 95,8% и QFT у 91,7% детей.

Обсуждение результатов

Таким образом, у детей с различными вариантами туберкулезной инфекции результаты проб с АТР и QFT совпадают в большинстве случаев (82,4%). Среди разнонаправленных результатов преобладает вариант АТР-положительный/QFT-отрицательный, особенно в группе с ЛТИ, где он составляет 15,4% ($p < 0,05$). Кор-

реляции между количественными значениями двух тестов не прослеживаются. Среди пациентов с разнонаправленными результатами тестов с большей частотой встречаются дети раннего возраста (40,0%), с наличием аллергических заболеваний (37,1%) и ВИЧ-инфекцией (8,6%) по сравнению с пациентами, имеющими положительные результаты обоих тестов. У детей с ЛТИ при разнонаправленных результатах тестов достоверно чаще диагностируются ранний период первичной туберкулезной инфекции, чем у пациентов с двумя положительными результатами. Наиболее вероятная причина разнонаправленности результатов тестов с ESAT6 — CFP10 *in vitro* и *in vivo* состоит в том, что иммунный ответ на инфекцию не сформирован полностью, находится в состоянии дисбаланса или в процессе угасания (у пациентов с остаточными посттуберкулезными изменениями).

Заключение

Проба с АТР предпочтительна при массовом скрининге на туберкулез детского населения, так как она более простая, дешевая и в подавляющем большинстве случаев совпадает по результатам с тестами IGRA. Применение тестов IGRA, дополнительно или вместо пробы с АТР, показано в сложных диагностических ситуациях, в том числе при коротком сроке инфицирования, у детей раннего возраста, при наличии иммунодефицитов и аллергических заболеваний. Зарегистрированный в Российской Федерации в 2021 г. новый тест TB-Feron (Корея) может использоваться как равноценная альтернатива QFT и пробе с АТР, когда их постановка затруднена или невозможна, или результат вызывает сомнения. Также он может быть назначен в трудных диагностических случаях в качестве второго теста с ESAT6 — CFP10, когда первый тест дал отрицательный результат, а диагноз ТБ не исключен.

Список литературы

1. Аксенова В.А., Барышников Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России — прошлое, настоящее, будущее. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (9): 59–66 [Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia — past, present, future. Tuberkulez i bolezni legkih 2019; 9 (97): 59–66 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-66.
2. Лозовская М.Э., Никифорова Н.Н., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге. Педиатр 2018; № 5 (9): 5–12 [Lozovskaya M.E., Nikiforenko N.A., Klochkova L.V., Vasilyeva E.B., Mosina A.V. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in Saint Petersburg. Pediatr 2018; 9 (5): 5–12 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED955-12.
3. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Леви Д.Т., Сельцовский П.П. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту — сравнение эффективности. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17 (2): 67–77 [Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Levi D.T., Seltsovskiy P.P. 10 years of skin test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) and 110 years of Mantoux tuberculin test — comparison of effectiveness. Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye 2017; 17 (2): 67–77 (In Russ.)].
4. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization. Geneva, 2018.
5. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. Eur. Respir. J. 2016; 47 (3): 704–706. doi: 10.1183/13993003.01910-2015.
6. Zellweger J.P., Sotgiu G., Corradi M., Durando P. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests,

- future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *Med. Lav.* 2020; 111 (3): 170–183. doi: 10.23749/mdl.v111i3.9983.
7. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Довгалюк И.Ф. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких* 2017; 95 (5): 46–52 [Starshinova A.A., Ananyev S.M., Ovchinnikova Yu.E., Korneva N.V., Dovgalyuk I.F. Results of immunological testing of new generation in children under massive vaccination against tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2017; 95 (5): 46–52 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52.
 8. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких* 2020; 98 (8): 63–74 [Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020; 98 (8): 63–74 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74.
 9. Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Власова Б., Кузнецова А.Н. Возможности тестов *in vitro* в диагностике туберкулеза (обзор литературы). *Медицинский альянс* 2021; 9 (2): 15–21 [Borodulina E.A., Kudlay D.A., Vlasova B., Kuznetsova A.N. Potential use of *in vitro* tests in the diagnosis of tuberculosis. *Medicinskij al'yans*. 2021; 9 (2): 15-21 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2021-9-2-15-21.
 10. Еременко Е.Р., Бородулина Е.А., Сергеева И.А., Кудлай Д.А., Бородулин Б.Е. Рекомбинантный *in vitro* тест T-SPOT.TB как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких* 2020; 98 (4): 48–52 [Eremenko E.P., Borodulina E.A., Sergeeva I.A., Kudlay D.A., Borodulin B.E. Recombinant *in vitro* test T-SPOT.TB as a screening method of early diagnosis of tuberculosis infection. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2020; 98 (4): 48–52 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-48-52.
 11. Benachinmardi K., Sampath S., Rao M. Evaluation of a new Interferon Gamma release assay, in comparison to tuberculin skin tests and quantiferon tuberculosis Goldplus for the detection of latent tuberculosis infection in children from a high tuberculosis burden setting. *Int. J. Mycobacteriol.* 2021; 10: 142–148. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_44_21.
 12. Kweon O.J., Lim Y.K., Kim H.R. et al. Performance evaluation of newly developed fluorescence immunoassaybased interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2022; 55 (2): 328–331. doi: 10.1016/j.jmii.2021.05.007.
 13. Jung J., Jhun B.W., Jeong, M., Yoon S.J., Huh H.J., Jung, C.W., Kim K., Park J.B., Kim D.J., Huh W. et al. Is the New Interferon-Gamma Releasing Assay Beneficial for the Diagnosis of Latent and Active Mycobacterium tuberculosis Infections in Tertiary Care Setting? *J. Clin. Med.* 2021; 10 (7): 1376. doi: 10.3390/jcm10071376.
 14. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П., Васильева Е.Б., Ключкова Л.В. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей. *Педиатр.* 2014; 5 (3): 46–50 [Lozovskaya M.E., Belushkov V.V., Gurina O.P., Vasilyeva E.B., Klochkova L.V. Comparative evaluation of innovative diagnostic tests for latent and active TB infection in children. *Pediatr* 2014; 5 (3): 46–50 (In Russ.)].
 15. Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких* 2019; 97 (11): 46–58 [Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2019; 97 (11): 46–58 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58.
 16. Плеханова М.А., Аксенова В.А., Кривцова Л.А. Персонализированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулезной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких* 2021; 1 (99): 33–39 [Plekhanova M.A., Aksenova V.A., Krivtsova L.A. Personalized early diagnosis and prediction of the tuberculosis infection course in children identifying of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2021; 99 (1): 33–37 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-33-39.

Поступила в редакцию 06.08.2022 г.

Сведения об авторах:

Лозовская Марина Эдуардовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru; ORCID 0000-0001-5777-278X;

Никифоренко Наталья Александровна — аспирант кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: nia-nin@list.ru; ORCID 0000-0002-2896-2207;

Хамчиева Лейла Николаевна — ассистент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: khamchieva@yandex.ru; ORCID 0000-0002-7868-1163;

Васильева Елена Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: helenchern27@mail.ru; ORCID 0000-0002-9681-6551;

Яровая Юлия Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: julia-yarovaya@mail.ru; ORCID 0000-0001-8700-9267;

Гурина Ольга Петровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: ol.gurina@yandex.ru; ORCID 0000-0002-10665423;

Шорина Анастасия Владимировна — клинический ординатор кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: anastasiyashorina@mail.ru; ORCID 0000-0002-3690-949X.

Оценка клинической эффективности ингаляционного оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, в условиях торакального хирургического вмешательства на легочной ткани

К.И. Серебрянский, В.Ф. Ли

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Evaluation of the clinical efficacy of inhaled nitric oxide synthesized from natural air in conditions of thoracic surgical intervention on the lung tissue

K. Serebryansky, V. Lee

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© К.И. Серебрянский, В.Ф. Ли, 2022 г.

Резюме

Введение. Несмотря на значительное развитие анестезиологического пособия в XX–XXI вв., проблема оптимальной однолегочной вентиляции (ОЛВ) коморбидных пациентов остается нерешенной. Периодически возникает ситуация, когда пациент, являясь резектабельным, относится к функционально неоперабельным или к группе высокого риска интра- и постоперационных осложнений. В данной статье приводится один из возможных вариантов решения обозначенной проблемы. **Цель исследования:** провести анализ использования ингаляционного оксида азота (INO) на зависимом легком для повышения индекса оксигенации в клинической практике торакальных оперативных вмешательств. **Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное исследование выборки пациентов, у которых выполнялось оперативное вмешательство на органах дыхательной системы. Участники исследования были разделены на две группы по 10 человек в каждой: группа А получала INO интраоперационно в составе комбинированной многокомпонентной общей анестезии; в группе В проводилась стандартная комби-

нированная многокомпонентная общая анестезия. У всех пациентов выполнялся анализ газового состава артериальной крови в двух контрольных точках: первая — спустя 10 мин от момента начала ОЛВ; вторая — через 40 мин с момента поступления в дыхательный контур INO, введение которого начиналось сразу после получения результата первого анализа газов артериальной крови. **Результаты исследования.** В группе использования INO наблюдалось увеличение индекса оксигенации в 8 случаях из 10 ($p=0,022$); в контрольной группе — в 2 случаях из 10 ($p=0,037$). **Выводы.** На основе имеющихся данных выявлена положительная корреляция между повышением индекса оксигенации и случаями использования INO в условиях ОЛВ при торакальных вмешательствах, что потенциально может расширить число операбельных пациентов, снизить операционные риски и интраоперационное время для группы пограничной операбельности.

Ключевые слова: синтезированный ингаляционный оксид азота, оксигенация, однолегочная вентиляция, операбельность

Summary

Introduction. Despite the significant development of anesthetic procedures in the XX–XXI centuries the problem of optimal one-lung ventilation (OLV) of comorbid patients isn't resolved. Occasionally, there would be a situation when the resectable patient is functionally inoperable or has high risk of intra- and postoperative complications. This article provides one possible solution of this problem. Purpose of the study. To analyze the use of inhaled nitric oxide (INO) on the dependent lung in order to increase the oxygenation index in the clinical practice of thoracic surgery. Materials and research methods. This is a prospective study of the influence of INO on oxygenation during thoracic operations on the organs of the respiratory system. The study participants were divided into 2 groups, each comprised of 10 individuals. Group A received INO intraoperatively as part of a combined multicomponent general anesthesia; group B received standard combined

multicomponent general anesthesia. All patients underwent analysis of the gas composition of arterial blood at 2 control points: the 1st one was 10 minutes after the beginning of OLV; the 2nd — 40 minutes after INO entered the respiratory circuit (immediately after receiving the result of the 1st control point). Research results. In the INO group an increasing of oxygenation index was observed in 8 out of 10 cases ($p=0.022$). In the control group an increasing of oxygenation index occurred in 2 cases out of 10 ($p=0.037$). Conclusions. Based on the available data a positive correlation was found between the raise of oxygenation index and the use of INO in conditions of ALV for thoracic interventions. It could potentially help to increase the number of operable patients, reduce operative risks and intraoperative time for the borderline operability group.

Key words: Synthesized inhaled nitric oxide, oxygenation, one-lung ventilation, operability

Введение

Несмотря на значительное развитие анестезиологического пособия в XX–XXI вв., проблема оптимальной однолегочной вентиляции коморбидных пациентов остается нерешенной. Периодически возникает ситуация, когда пациент, являясь резектабельным, относится к группе функционально неоперабельных или к группе высокого риска интра- и постоперационных осложнений. Резерв развития функциональной адаптации к однолегочной вентиляции в условиях открытой плевральной полости у такой группы пациентов крайне снижен. Возникновение интраоперационной гипоксии неминуемо приводит к использованию вспомогательных методов вентиляции независимого легкого в виде мешка с клапаном постоянного положительного давления (CPAP), высокочастотной струйной вентиляции (HFJV) или к временной полноценной вентиляции. Независимо от выбранного метода, снижается эффективная площадь обзора и манипуляций для хирургической бригады, возрастают риски, суммарное время операции, проведение видеоассистированных малоинвазивных операций становится практически невозможным. Наиболее вероятной причиной гипоксии, без учета технических, является дисбаланс вентиляционно-перфузионного соотношения и/или шунтирование дезоксигенированной крови из независимого легкого в оксигенированное русло.

Определяющим фактором эффективной оксигенирующей функции легких является вентиляционно-перфузионное соотношение V/Q и его следствием в виде парциального давления кислорода артериаль-

ной крови PaO_2 . При проведении ОЛВ возникает обширная зона альвеолярной гипоксемии в независимом легком, при этом перфузия этой зоны остается на прежнем уровне некоторое время. Следствием этого будет шунтирование гипоксигенированной крови в оксигенируемое русло. В норме данный шунт компенсируется механизмом гипоксической легочной вазоконстрикции (рефлекс Эйлера–Лильестранда), при котором области с низким парциальным давлением кислорода подвергаются вазоконстрикции с перераспределением кровотока в область с высоким парциальным давлением. Предполагается, что эффективность данного рефлекса можно увеличить принудительной вазодилатацией при помощи включения в газовый состав контура зависимого легкого ингаляционного оксида азота (INO). Положительное его влияние было подтверждено у ряда пациентов кардиохирургического профиля [1, 2], а также при остром респираторном дистресс-синдроме [3, 4], CV19 [5], острой дыхательной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких [6].

Начиная с 1991 г. активно проводятся эксперименты с INO в качестве селективного легочного вазодилатора [7]. Несмотря на различие в качестве исследований и результатах, обращает на себя внимание факт, что испытуемые различались по степени выраженности ответной реакции. Не всегда очевидна закономерность, но, по всей видимости, чем более выражена гипоксия или легочная гипертензия, тем более выражен эффект [8]. Однако наличие гемодинамического ответа на INO является прогностически благоприят-

ным фактором в ряде случаев, таких как стандартный тест на реактивность при идиопатической легочной артериальной гипертензии [9, 10], положительная реактивность сосудов малого круга на INO может рассматриваться как один из критериев при отборе пациентов на трансплантацию сердца в США [11].

Попадая через легкие, INO реализует комплекс каскадных реакций, одна из которых проходит через активацию растворимой гуанилатциклазы (pGC). Это вызывает накопление циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) с дальнейшей активацией цГМФ-зависимой протеинкиназы G, которая, в свою очередь, приводит к смещению баланса ионов кальция и вазодилатации, активность цГМФ ограничивается путем гидролиза семейством фосфодиэстераз (ФДЭ) [12–15]. Помимо вазоплегии INO, также оказывает бронхолитическое [16, 17] и противовоспалительное действия [18], препятствует ремоделированию легочной ткани за счет ингибирования пролиферации клеток [19]. NO быстро метаболизируется супероксидным радикалом, белками, содержащими реактивные тиоловые группы, гемоглобином, что ограничивает эффект локально без значимого системного влияния.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное исследование выборки пациентов, у которых выполнялось оперативное вмешательство на органах дыхательной системы в ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России. Анестезиологическое пособие проводилось в виде комбинированной многокомпонентной анестезии. У всех пациентов использовались одинаковые наименования препаратов, дозировка подбиралась в зависимости от антропометрических данных и клинической ситуации. Во время индукции применяли пропофол 10 мг/мл в дозе 2,0–2,5 мг/кг в качестве гипнотического средства, фентанил 50 мкг/мл в дозе 0,1–0,2 мг в качестве анальгетика центрального действия, рокурония бромид 10 мг/мл в дозе 0,8–1,0 мг/кг в качестве периферического миорелаксанта. Во всех случаях осуществлялась оротрахеальная интубация двухпросветной трубкой, ИВЛ выполняли на контралатеральном операционному доступу легком. Поддержание гипнотического эффекта проводилось десфлюраном (5,0–6,0 об.% 0,8–1,0 МАК).

Пациенты в ходе исследования в случайном порядке распределялись на две группы: группа А получала ингаляционный оксид азота (INO) интраоперационно в составе комбинированной многокомпонентной общей анестезии; в группе В проводилась стандартная комбинированная многокомпонентная общая анестезия. Критерием исключения являлось наличие у пациента легочной гипертензии, инотроп-

ной и/или вазопрессорной поддержки, а также исключались пациенты, использующие препараты блокаторов кальциевых каналов и/или нитраты. Для введения в дыхательный контур оксида азота (NO) использовался аппарат «Тианокс АИТ-NO-01», линия подачи газовой смеси подключалась в дыхательный контур после фильтра клапана вдоха, линия газоанализатора подключалась непосредственно в отверстие газовой линии фильтра на клапане выдоха. Ввиду конструктивной особенности аппарата «Тианокс АИТ-NO-01» нагнетание NO в контур осуществляется с помощью воздушного компрессора. Для компенсации фракции кислорода на вдохе (FiO_2) после подключения проводилось увеличение потока свежего газа через аппарат ИВЛ. Среднее значение со стандартным отклонением FiO_2 составило для группы А — $0,64 \pm 0,07$, В — $0,75 \pm 0,03$.

Мониторинг витальных показателей осуществлялся согласно Гарвардскому стандарту (1986), дополнительно для группы А осуществлялся контроль поступающего в дыхательный контур NO и выдыхаемого пациентом диоксида азота (NO_2) газоанализатором аппарата «Тианокс АИТ-NO-01». Проводился анализ газового состава артериальной крови в двух контрольных точках: первая — спустя 10 мин от момента начала ОЛВ; вторая — через 40 мин с момента поступления в дыхательный контур NO, его введение начиналось сразу после получения результата первого анализа газов артериальной крови.

Все измерения были проведены за 1-й час оперативного вмешательства в каждом случае, до лигирования ветви ЛА независимого легкого, исключая возможность гемодинамического перераспределения.

В табл. 1 приведены данные оксигенации группы пациентов, которые получали INO в ходе исследования. В табл. 2 представлены данные оксигенации пациентов контрольной группы. В табл. 3 продемонстрировано итоговое усредненное значение индекса оксигенации и его стандартного отклонения для обеих групп.

Анализ данных проводился с помощью IBM SPSS Statistic 23, диаграммы составлены в Microsoft Excel 21, таблицы — в Microsoft Word 21.

Для оценки различий до и после использования INO применялся индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2 Ratio) как критерий ее эффективности. Расчет производился с использованием непараметрического Т-критерия связанных групп Уилкоксона (табл. 4 и 5).

Результаты исследования

В группе использования INO наблюдалось увеличение индекса оксигенации в 8 случаях из 10 (см. табл. 1; со значением $p=0,022$; см. табл. 4) при FiO_2

Таблица 1

Данные оксигенации пациентов, получавших INO

Пациент	Saturation, %		NO, ppm	FiO ₂		pO ₂ , мм рт. ст.		ΔpO ₂ , %	pO ₂ /FiO ₂ (PF ratio)		ΔPF ratio, %
	ОЛВ	ОЛВ+NO		ОЛВ	ОЛВ+NO	ОЛВ	ОЛВ+NO		ОЛВ	ОЛВ+NO	
№ 1	100	100	22,50	0,65	0,65	233	211	-9,44	358,46	324,62	-9,44
№ 2	97	96	22,40	0,70	0,65	90	72	-20,00	128,57	109,09	-15,15
№ 3	99	100	22,40	0,65	0,65	125	185	48,00	192,31	284,62	48,00
№ 4	97	100	22,40	0,70	0,70	101	177	75,25	144,29	252,86	75,24
№ 5	89	97	22,40	0,72	0,50	56	90	60,71	77,78	180,00	131,42
№ 6	94	99	30,20	0,50	0,50	61	203	232,79	122,00	406,00	232,79
№ 7	98	99	28,50	0,70	0,70	95	121	27,37	135,71	172,86	27,37
№8	99	99	22,60	0,65	0,65	130	137	1,48	200,00	210,77	5,39
№9	99	100	22,40	0,65	0,60	135	145	9,02	207,69	241,67	16,36
№ 10	99	99	24,60	0,70	0,62	151	167	142,03	215,71	269,35	24,87

Таблица 2

Данные оксигенации пациентов контрольной группы

Пациент	Saturation, %		FiO ₂		pO ₂ , мм рт. ст.		ΔpO ₂ , %	pO ₂ /FiO ₂ (PF ratio)		ΔPF ratio, %
	ОЛВ 10'	ОЛВ 55'	ОЛВ 10'	ОЛВ 55'	ОЛВ 10'	ОЛВ 55'		ОЛВ 10'	ОЛВ 55'	
№ 1	100	97	0,75	0,75	225	91	-59,56	300,00	121,33	-59,56
№ 2	100	100	0,75	0,75	136	172	26,47	181,33	229,33	26,47
№ 3	99	99	0,77	0,77	167	156	-6,59	216,88	202,60	-6,58
№ 4	100	98	0,77	0,75	295	120	-59,32	383,12	160,00	-58,24
№ 5	100	100	0,75	0,75	310	174	-43,87	413,33	232,00	-43,87
№ 6	100	100	0,77	0,77	296	280	-5,41	384,41	363,64	-5,40
№ 7	99	99	0,77	0,75	135	151	11,85	175,32	201,33	14,84
№ 8	100	100	0,75	0,75	284	197	-30,63	378,67	262,67	-30,63
№ 9	100	98	0,80	0,75	302	101	-66,55	377,50	134,67	-64,33
№ 10	100	100	0,70	0,67	314	223	-28,98	448,57	332,84	-25,80

Таблица 3

Итоговое усредненное значение индекса оксигенации и его стандартного отклонения для обеих групп

Группа	А		В	
	ОЛВ	ОЛВ+NO	ОЛВ 10'	ОЛВ 55'
Среднее значение P/F Ratio	178,25	245,18	325,91	224,04
Стандартное отклонение	77,54	84,04	100,54	79,25

0,64±0,07. В контрольной группе в 2 случаях из 10 (см. табл. 2; со значением p=0,037; см. табл. 5) при FiO₂ 0,75±0,03. Увеличение индекса оксигенации в контрольной группе может быть объяснено выраженным эффектом ГЛВ.

Выводы

На основе имеющихся данных выявлена положительная корреляция между повышением индекса оксигенации и случаями использования INO в условиях

Таблица 4

Ранги группы А

		N	Средний ранг	Сумма рангов
OLV_NO — OLV	Отрицательные ранги	2 ^a	2,50	5,00
	Положительные ранги	8 ^b	6,25	50,00
	Совпадающие наблюдения	0 ^c		
	Всего	10		
Примечание: ^a — OLV_NO < OLV; ^b — OLV_NO > OLV; ^c — OLV_NO = OLV.				
Статистические критерии ^a				
		OLV_NO — OLV		
Z		-2,293 ^b		
Асимптотическая значимость (двусторонняя)		0,022		
Примечание: ^a — критерий знаковых рангов Вилкоксона; ^b — на основе отрицательных рангов.				

ОЛВ при торакальных вмешательствах 8/10 для группы А (табл. 1; со значением $p=0,022$, табл. 4). Наиболее выраженное влияние оказывал ингаляционный оксид азота на пациентов, которые продемонстрировали наименьший индекс оксигенации при ОЛВ: пациент № 5 — 77,78; пациент № 6 — 122,0; прирост индекса оксигенации в процентном соотношении [Δ PF ratio(%)] для них составил 131,42 и 232,79% соответственно, что значительно больше среднего значения по группе 53,69%. Потенциально это может говорить о возмож-

Таблица 5

Ранги группы В

		N	Средний ранг	Сумма рангов
OLV_55 — OLV_10	Отрицательные ранги	8 ^a	6,00	48,00
	Положительные ранги	2 ^b	3,50	7,00
	Совпадающие наблюдения	0 ^c		
	Всего	10		
Примечание: ^a — OLV_55 < OLV_10; ^b — OLV_55 > OLV_10; ^c — OLV_55 = OLV_10.				
Статистические критерии ^a				
		OLV_55 — OLV_10		
Z		-2,090 ^b		
Асимптотическая значимость (двусторонняя)		0,037		
Примечание: ^a — критерий знаковых рангов Вилкоксона; ^b — на основе положительных рангов.				

ности оперативного использования ИНО на зависимом легком как замену дополнительных методов оксигенации независимого легкого (CPAP, HFJV, временной полноценной вентиляции) в ситуациях, когда интраоперационно планируется вероятность развития или развивается гипоксия, что снижает время операции и риск развития осложнений. Наибольшее значение это имеет для группы пограничной операбельности, выражено коморбидных пациентов, что потенциально позволяет расширить число операбельных пациентов.

Список литературы

1. Пичугин В.В., Вайдхас К., Домнин С., Гамзаев А.Б., Медведев А.П., Чигинев В.А. Первый опыт клинического применения нового аппарата для ингаляционной NO-терапии в кардиохирургии. Медицинский альманах 2018; 4 (55) [Pichugin V.V., Waidhas Ch., Domnin S.E., Gamzaev A.B., Medvedev A.P., Chiginev V.A. The first experience of clinical application of a new device for inhaled no-therapy in cardiac surgery. Medical Almanac 2018; 4 (55) (In Russ.)]. doi: 10.21145/2499-9954-2018-4-169-174.
2. Баутин А.Е., Селемир В.Д., Шафикова А.И., Афанасьева К.Ю., Курскова Е.С., Этин В.Л., Маричев А.О., Ташханов Д.М., Рубинчик В.Е., Кашерининов И.Ю., Морозов К.А., Никифоров В.Г., Бикташева Л.З., Ахимов П.С., Буранов С.Н., Карелин В.И., Ширшин А.С., Валуева Ю.В., Пичугин В.В. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Трансляционная медицина 2021; 8 (1): 38–50 [Bautin A.E., Selemir V.D., Shafikova A.I., Afanasyeva K. Yu., Kurskova E.S., Etin V.L., Marichev A.O., Tashkhanov D.M., Rubinchik V.E., Kasherininov I. Yu., Morozov K.A., Nikiforov V.G., Biktasheva L.Z., Akhimov P.S., Buranov S.N., Karelin V.I., Shirshin A.S., Valueva Yu.V., Pichugin V.V. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. Translational Medicine 2021; 8 (1): 38–50 (In Russ.)]. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50.
3. Rossaint R., Falke K.J., López F., Slama K., Pison U., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 1993 Feb 11; 328 (6): 399–405. doi: 10.1056/NEJM199302113280605. PMID: 8357359.
4. Sheridan R.L., Zapol W.M., Ritz R.H., Tompkins R.G. Low-dose inhaled nitric oxide in acutely burned children with profound respiratory failure. Surgery 1999 Nov; 126 (5): 856–862. PMID: 10568185.
5. Safaee Fakhr B., Di Fenza R., Gianni S., Wiegand S.B., Miyazaki Y., Araujo Morais C.C., Gibson L.E., Chang M.G., Mueller A.L., Rodriguez-Lopez J.M., Ackman J.B., Arora P., Scott L.K., Bloch D.B., Zapol W.M., Carroll R.W., Ichinose F., Berra L.; Nitric Oxide Study Investigators. Inhaled high dose nitric oxide is a safe and effective

- respiratory treatment in spontaneous breathing hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Nitric Oxide* 2021 Nov 1; 116: 7–13. doi: 10.1016/j.niox.2021.08.003. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34400339; PMCID: PMC8361002.
6. Yoshida M., Taguchi O., Gabazza E.C., Kobayashi T., Yamakami T., Kobayashi H., Maruyama K., Shima T. Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir Crit Care Med.* 1997 Feb; 155 (2): 526–529. doi: 10.1164/ajrccm.155.2.9032189. PMID: 9032189.
 7. Frostell C., Fratacci M.D., Wain J.C., Jones R., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991 Jun; 83 (6): 2038–2047. doi: 10.1161/01.cir.83.6.2038. Erratum in: *Circulation* 1991 Nov; 84 (5): 2212. PMID: 2040056.
 8. Rocca G.D., Passariello M., Coccia C., Costa M.G., Di Marco P., Venuta F., Rendina E.A., Pietropaoli P. Inhaled nitric oxide administration during one-lung ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001 Apr; 15 (2): 218–223. doi: 10.1053/jcan.2001.21972. PMID: 11312483.
 9. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н., Галевич А.С., Горбачевский С.В., Зелвеян П.А., Лазарева И.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В., Шмальц А.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал* 2020; (1): 78–122 [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Zelveian P.A., Lazareva I.V., Mukarov M.A., Nakonetchnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.S., Stukalova O.V., Shalaev S.V., Shmalts A.A. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal* 2020; (1): 78–122 (In Russ.)]. doi: 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
 10. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Sanchez M.A.G., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Europ. Resp. J.* 2015; 46: 903–975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.
 11. Fojón S., Fernández-González C., Sánchez-Andrade J., López-Pérez J.M., Hermida L.F., Rodríguez J.A., Juffé A. Inhaled nitric oxide through a noninvasive ventilation device to assess reversibility of pulmonary hypertension in selecting recipients for heart transplant. *Transplant Proc.* 2005 Nov; 37 (9): 4028–4030. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.09.151. PMID: 16386617.
 12. Ichinose F., Roberts J.D. Jr., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation* 2004 Jun 29; 109 (25): 3106–3111. doi: 10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62. PMID: 15226227.
 13. Rybalkin S.D., Yan C., Bornfeldt K.E., Beavo J.A. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. *Circ. Res.* 2003 Aug 22; 93 (4): 280–291. doi: 10.1161/01.RES.0000087541.15600.2B. PMID: 12933699.
 14. Cawley S.M., Sawyer C.L., Brunelle K.F., van der Vliet A., Dostmann W.R. Nitric oxide-evoked transient kinetics of cyclic GMP in vascular smooth muscle cells. *Cell Signal* 2007 May; 19 (5): 1023–1033. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.11.012. Epub 2006 Nov 28. PMID: 17207606.
 15. Mullershausen F., Lange A., Mergia E., Friebe A., Koesling D. Desensitization of NO/cGMP signaling in smooth muscle: blood vessels versus airways. *Mol. Pharmacol.* 2006 Jun; 69 (6): 1969–1974. doi: 10.1124/mol.105.020909. Epub 2006 Mar 1. PMID: 16510560.
 16. Dupuy P.M., Shore S.A., Drazen J.M., Frostell C., Hill W.A., Zapol W.M. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J. Clin. Invest.* 1992 Aug; 90 (2): 421–428. doi: 10.1172/JCI115877. PMID: 1644915; PMCID: PMC443117.
 17. Kacmarek R.M., Ripple R., Cockrill B.A., Bloch K.J., Zapol W.M., Johnson D.C. Inhaled nitric oxide. A bronchodilator in mild asthmatics with methacholine-induced bronchospasm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996 Jan; 153 (1): 128–135. doi: 10.1164/ajrccm.153.1.8542105. PMID: 8542105.
 18. Kinsella J.P., Parker T.A., Galan H., Sheridan B.C., Halbower A.C., Abman S.H. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr Res.* 1997 Apr; 41 (4 Pt 1): 457–463. doi: 10.1203/00006450-199704000-00002. PMID: 9098845.
 19. Roberts J.D. Jr., Chiche J.D., Weimann J., Steudel W., Zapol W.M., Bloch K.D. Nitric oxide inhalation decreases pulmonary artery remodeling in the injured lungs of rat pups. *Circ. Res.* 2000 Jul 21; 87 (2): 140–145. doi: 10.1161/01.res.87.2.140. PMID: 10903998.

Поступила в редакцию 08.09.2022 г.

Сведения об авторах:

Серебрянский Константин Игоревич — врач анестезиолог-реаниматолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: Serebryansky.Constantine@gmail.com; ORCID 0000-0002-4637-3887;

Ли Владимир Федорович — заведующий отделением анестезиологии и реанимации Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbnif_all@mail.ru; ORCID 0000-0002-6206-7214.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением легких и кожи

И.В. Двораковская, М.Г. Рыбакова, О.П. Баранова,
И.С. Платонова, А.В. Зинченко

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

Langerhans cell histiocytosis with lung and skin involvement

I. Dvorakovskaya, M. Rybakova, O. Baranova,
I. Platonova, A. Zinchenko

Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) является редкой системной патологией. Особенно редко приходится встречаться с поражением легких и кожи, доля случаев которого варьирует от 20 до 40% при мульти-системном ГКЛ. Представлены два клинических случая ГКЛ с поражением легких, кожи, гипофиза и костей, отличающихся началом (манифестацией) заболевания с различными темпами прогрессирования. Подробно рассмотрены наиболее характерные клинические, лучевые, функциональные и морфологические особенности ГКЛ. Клинические проявления гистиоцитоза кожи неспецифичны, что затрудняет диагностику ГКЛ. В настоящее время частота данной патологии увеличивается, что повышает ответственность за ее своевременную диагностику, основанную на проведении четких клинико-морфологических сопоставлений. Для правильной диагностики и своевременного лечения необходимо проведение биопсии патологического очага с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием с антителами к протеину S100, CD1a, CD68, CD207 (лангерин).

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса; поражение кожи, легких

Summary

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare orphan pathology. Even rarer the clinicians see histiocytic lesions of the lungs and skin, the share of cases varies from 20–40% in case of multisystem LCH. Two clinical cases of LCH with lesions of the lungs, skin, pituitary gland and bones which differ in the manifestation and progression speed of the disease, are presented. The most characteristic clinical, radiological and functional features of pulmonary LCH and morphological changes are reviewed in detail. The clinical manifestations of skin histiocytosis are nonspecific, making it difficult to diagnose LCH. Currently, the frequency of this pathology is on the grow, which increases the responsibility for its timely diagnosis, based on clear clinical and morphological comparisons. For proper diagnosis and timely treatment, a biopsy of the pathological focus is necessary, followed by histological and immunohistochemical examination with antibodies to protein S100, CD1a, CD68, CD207 (langerin).

Key words: Langerhans cell histiocytosis, skin, lung

Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (гистиоцитоз Х, лангергансоклеточный гранулематоз, гистиоцитарный ретикулез, эозинофильная гранулема и др.) — редкое системное заболевание, характеризующееся пролиферацией клеток Лангерганса, образующих множественные двусторонние инфильтраты или узелки, в центре которых, как правило, формируется полость. В соответствии с рекомендациями Международной группы экспертов (1989 г.), название «гистиоцитоз Х» заменено термином «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» (ГКЛ). Современное название является оптимальным, так как отражает происхождение клеток, предположительно из дендритных клеток или макрофагов [1–4]. Все гистиоцитозы разделяют на три группы заболеваний: I — лангергансоклеточный гистиоцитоз; II — нелангергансоклеточные, моноцитарно-макрофагальные пролиферирующие гистиоцитозы (болезнь Эрдгейма–Честера, болезнь Розаи–Дорфмана); III — злокачественные гистиоцитозы (1987). Лангергансоклеточный гистиоцитоз — единственный из гистиоцитозов, при котором возможно изолированное поражение легких [5]. Легочный ГКЛ взрослых — интерстициальное заболевание, которое выявляется, по мнению R. Vassalo и соавт. (2002), как изолированное самостоятельное заболевание в 15% случаев и примерно с такой же частотой служит проявлением мультисистемного заболевания [6]. Заболеваемость ГКЛ у детей от одного до трех лет (8) варьирует от 4 до 9 случаев на 1 млн в год [7], обычно в возрасте от одного до трех лет [8]. У взрослых заболевание возникает в возрасте от 20 до 40 лет, преобладают мужчины. Распространенность ГКЛ составляет 1 случай на 560 тыс. жителей, а среди больных интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) — 4% [6, 9, 10]. Среди 4596 больных ИЗЛ, наблюдавшихся в клинике пульмонологии НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, больные с легочным ГКЛ составили 4,1% [11]. Большинство исследователей отмечают преобладание лиц мужского пола [11–13]. Патогенез ГКЛ изучен недостаточно. В развитии ГКЛ ведущую роль связывают с нарушением иммунной системы [6, 14, 15]. Обсуждается роль курения, в связи с чем ряд исследователей относят ГКЛ к группе ИЗЛ, ассоциированных с воздействием табачного дыма (десквамативная интерстициальная пневмония и респираторный бронхолит с интерстициальным заболеванием легких) [6]. Предполагают, что сигаретный дым запускает цепь локальных воспалительных реакций с освобождением ряда цитокинов, что приводит к рекрутированию клеток Лангерганса и накоплению их в ткани легких. Как известно, клетки Лангерганса участвуют в процессах воспаления и экспрессии различных факторов, включая металло-

протеиназы и медиаторы воспаления. В то же время развитие у детей (включая новорожденных), наличие внелегочных проявлений позволяют предположить роль наследственности в возникновении ГКЛ. Отказ от курения у небольшой части больных приводит к обратному развитию изменений легких [16–18].

Наличие случаев гистиоцитоза у родственников свидетельствует о генетической детерминированности заболевания. Так, из 167 пациентов, наблюдавшихся в клинике пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, у 6 (4%) был диагностирован семейный ГКЛ (в двух семьях — у родных братьев, в третьей семье — у отца и сына) [11]. В настоящее время при генетическом анализе образцов с подтвержденным иммуногистохимическим исследованием (ИГХ) выявлены дефекты в 22Q, 9p 17p при минимальных гистологических изменениях [19]. Характер клональной пролиферации клеток Лангерганса в очагах поражения дал основание предположить опухолевую природу заболевания. Следует также отметить, что у 50–60% больных ГКЛ выявляется соматическая миссенс-мутация в гене *BRAF*, приводящая к замене валина на глутамин в 600 положении (обозначается как *BRAF V600E*) [20]. Описаны также соматические мутации в генах *MAP2K1*, *MAP3K1* [21, 22]. Согласно классификации опухолей легких (2015), ГКЛ относят к лимфогистиоцитарным опухолям (*Lymphohistiocytic tumors*) [23].

ГКЛ может поражать любой орган или систему органов, манифестация не всегда связана с легкими, имеются случаи первичного поражения других органов. Нередко кожа является первым проявлением болезни. Поражение кожи вариабельно — мелкие везикулы, пустулы с желтыми корочками, эритема, чаще на волосистой части головы. Дерматологи кожно-венерических диспансеров (КВД) и врачи общей практики обычно устанавливают ошибочный диагноз себорейного дерматита или экземы [24], и, несмотря на неадекватность терапии, своевременно не проводится биопсия кожи и диагноз ГКЛ, как правило, устанавливается поздно.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный клинко-морфологический анализ биопсийного материала, полученного при видеоторакоскопии (или открытой биопсии) легких и кожи у 67 из 167 больных ГКЛ (мужчины/женщины — 103/64 (62%/38%), средний возраст — 34,5±13,1 года, курильщики — 53%), наблюдавшихся в клинике пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 1982 по 2020 г. (Илькович М.М. и др.) [11]. У 32 из 67 больных (47%) с поражением легких, составивших основу исследования, были выявлены внелегочные изменения: поражение гипофиза — 17 (25,3%), кожи — 8 (11,9%), причем у двух больных первично

была поражена кожа; костей — 7 (10,4%). Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, азур-эозином. Иммуногистохимическое исследование проводилось с антителами к протеину S-100, CD 1a, CD68, CD207 (лангерин).

Результаты исследования

Обращает на себя внимание несоответствие субъективных жалоб и объективных клинических данных. При хроническом течении у большинства больных ГКЛ отмечается латентный — бессимптомный период. Так, у 27 больных (40,2%) заболевание было выявлено случайно при профилактическом флюорографическом исследовании. Остальные больные предъявляли жалобы на одышку смешанного характера (43,2%); сухой кашель (37,3%); часть больных (8,9%) — на повышение температуры тела, слабость, похудание. У 3 пациентов (4,4%) причиной обращения к врачу были жалобы на боли в грудной клетке и одышку, возникшие в связи с развитием спонтанного пневмоторакса. Почти половина больных (47%) предъявляла жалобы, обусловленные внелегочными поражениями ГКЛ (17 — поражение гипофиза, 8 — поражение кожи, 7 — поражение костей). У 13 больных (19,4%) отмечался акроцианоз, у 6 пациентов (8,9%) — «пальцы Гиппократ», выраженность этих проявлений зависела от степени и длительности дыхательной недостаточности.

При хроническом варианте течения отмечался длительный бессимптомный период с медленным появлением и нарастанием жалоб со стороны органов дыхания. Увеличение СОЭ, лейкоцитоз, реже анемия, тромбоцитопения были характерны при остром и подостром течении болезни. На ранней стадии заболевания на рентгенограммах органов грудной клетки определялись двусторонние мелкоочаговые затенения на фоне усиленного легочного рисунка за счет интерстициального компонента. На поздних стадиях ГКЛ на рентгенограммах органов грудной клетки появляется средне- и крупноочаговая деформация легочного рисунка, обусловленная кистозно-буллезной перестройкой легочной ткани, выявляемая у 53 больных (79,1%). При компьютерной томографии (КТ) легких на поздней стадии заболевания у больных определялись тонкостенные разной величины кистозно-буллезные образования, распространенные преимущественно в верхних и средних отделах. При перфузионной сцинтиграфии легких с ^{99m}Tc выявлялись различные по величине зоны, выключенные из кровотока на фоне разной степени выраженности нарушений микроциркуляции.

При комплексном исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) у 32 пациентов (48%) с легочным ГКЛ преобладал обструктивный синдром, у 14 (21%) — ре-

стриктивный, 3 (4%) — смешанный вариант. У 18 больных (27%) нарушения вентиляции отсутствовали. У 58 пациентов (86%) было выявлено снижение диффузионной способности легких при задержке дыхания. Аналогичные изменения функции были выявлены А. Тази и соавт. [25].

Особенность клинической картины ГКЛ придают признаки, характеризующие поражение других органов (костей, кожи, гипофиза). Болезнь Хенда–Шуллера–Крисчена (Hand–Schuller–Christian disease), характеризующаяся триадой признаков (деструктивный остеолитизис, экзофтальм, несахарный диабет) отмечалась у 6 пациентов (8,9%). Очаги деструкции турецкого седла нередко сочетаются с несахарным мочеизнурением. По результатам собственных наблюдений у 15 больных (22,4%) поражение гипофиза проявлялось признаками несахарного диабета: жаждой (больные выпивали до 10–12 л жидкости в сутки), полиурией, снижением удельного веса мочи до 1001–1003. У двух молодых женщин поражение гипофиза проявлялось стойкой аменореей. При рентгенологическом исследовании турецкого седла у этих больных признаков, указывающих на увеличение размеров гипофиза, не было получено.

Поражение плоских костей было выявлено у 7 больных (10,44%). Изменения локализовались в нижней и верхней челюсти — в 4 случаях, в ребрах — в 4 случаях, у 3 человек в костях мозгового черепа и по одному случаю — в лопатке и в позвоночнике. В единичных случаях отмечалось поражение нескольких костей. При рентгенологическом исследовании в костях определялись различной величины очаги деструкции округлой или овальной формы. Поражение ребер у 3 больных проявлялось беспричинными патологическими переломами. У одного больного в анамнезе был патологический перелом восходящей ветви нижней челюсти. Симптом «плавающих» зубов отмечался у 4 больных молодого возраста.

Поражение кожи было выявлено у 8 больных (11,9%), причем у 2 пациентов поражение кожи предшествовало поражению легких. Изменения кожи отличались в зависимости от их локализации. Так, на коже лба и висков по границе роста волос изменения представляли собой тесно расположенные узелки, покрытые корками серовато-коричневого цвета, а также узелково-пустулезные элементы и мелкие рубчики. В пахово-бедренных складках кожные изменения характеризовались болезненными уплотнениями синюшно-красного цвета с эрозивной поверхностью достигающие иногда 10 см в диаметре. У одной больной в подмышечных впадинах имелись конгломераты глубоко расположенных скрофулоподобных флюктуирующих узлов со свищевыми отверстиями на поверхности, из которых выделялась сукровично-гнояная жидкость.



а



б



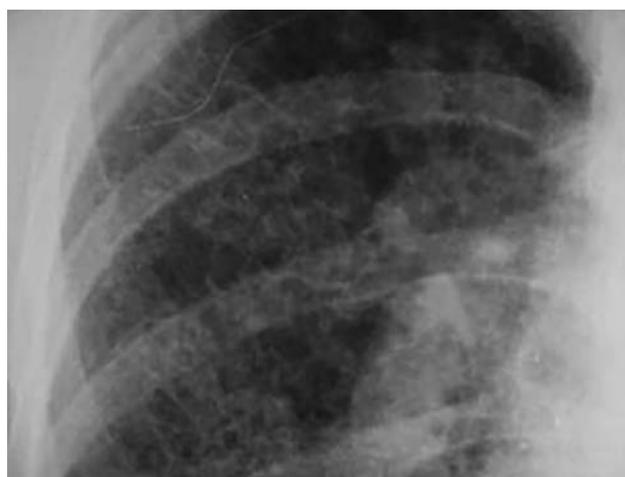
в



г



д



е

Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки в прямой проекции больной А., 1950 г.р.: а — усиление и умеренная деформация легочного рисунка; б — на фоне деформации легочного рисунка определяются единичные очаговые тени; в — мелко- и среднежесткая деформация легочного рисунка; г — распространенная крупножесткая деформация легочного рисунка, расширение тени легочной артерии в корнях легких; д, е — распространенная крупножесткая деформация легочного рисунка, еще большее расширение тени легочной артерии в корнях легких и увеличение сердечной тени в поперечном размере

В качестве демонстрации приводим собственные наблюдения.

Клинический пример № 1

Больная А., 49 лет, обратилась в клинику пульмонологии в феврале 2000 г. При опросе предъявляла жалобы на одышку смешанного характера при минимальной физической нагрузке, сухой кашель, отеки нижних конечностей, сердцебиение, снижение массы тела (на 10 кг за 1,5 года), полиурию (11–12 л мочи в сутки), жажду (выпивала 6–7 л воды в сутки), изменения на коже (волосистой части головы).

Больной себя считала с марта 1987 г., когда при контрольной ФЛГ были выявлены изменения в легких. На рентгенограммах органов грудной клетки выявлены усиление и деформация легочного рисунка (рис. 1, а). Несмотря на отсутствие жалоб, больной был установлен диагноз хронического бронхита. На рентгенограммах органов грудной клетки от 11.03.1991 г. в прямой проекции на фоне усиления легочного рисунка появились единичные очаговые тени (рис. 1, б). Больная жалоб не предъявляла, исследования ФВД не выполняли. В 1997 г. больная стала отмечать одышку при физической нагрузке, но к врачу не обращалась, продолжала работать. В декабре 1999 г. отмечалось нарастание одышки (при обычной физической нагрузке). Появились жалобы на полиурию (выделяла до 10–11 л мочи в сутки), изменения на коже волосистой части головы, снижение массы тела. На рентгенограммах органов грудной клетки была выявлена мелко- и средне-ячеистая деформация легочного рисунка (рис. 1, в).

В феврале 2000 г. отмечала нарастание одышки, появились отеки нижних конечностей, цианоз, сердцебиение, усилилась жажда, увеличилась полиурия. Пациентка не смогла работать и обратилась в клинику пульмонологии. Больная по тяжести состояния была госпитализирована в клинику пульмонологии с предварительным диагнозом: ГКЛ с поражением легких (рис. 1, г), кожи и гипофиза.

Наследственность по болезням органов дыхания неотягощена. Профессиональные вредности отрицает (работала экономистом в типографии). Не курит, алкоголем не злоупотребляет.

На момент осмотра состояние больной средней тяжести, определялся цианоз кожи и видимых слизистых оболочек. На волосистой части головы определялись папулезные пигментные высыпания. Пульс — 110 ударов в минуту. АД — 100/70 мм рт.ст. Тоны сердца ослабленные, выслушивался акцент II тона над легочной артерией. Частота дыханий 24–26 в минуту. Дыхание резко ослабленное. Печень выступала из-под реберной дуги на 2 см, плотная. Отмечались отеки на нижних конечностях. Анализ крови клинический: Hb — 172 гл, эритроциты — $5,6 \times 10^{12}/л$. Удель-

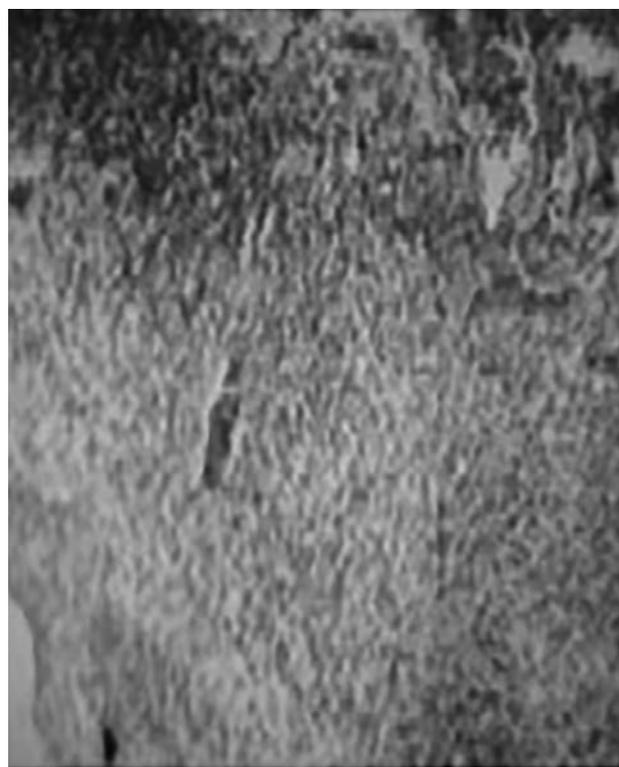


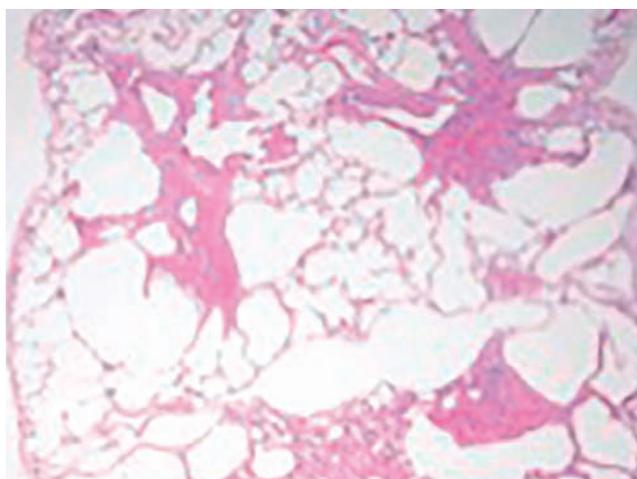
Рис. 2. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Гранулема в биоптате кожи, состоящая из скопления гистиоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, плазматических клеток. Покровный многослойный плоский эпителий резко истончен. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 120$

ный вес мочи: 1004–1006, диурез 9 л. На ЭКГ: синусовая тахикардия, отклонение ЭОС вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, высокие положительные зубцы $T_{V_1-V_6}$, признаки нагрузки на правое предсердие. Эхокардиография (ЭхоКГ): систолическое давление в легочной артерии — 50 мм рт.ст. При рентгенологическом исследовании в костях черепа определялись различной величины очаги деструкции костной ткани округлой или овальной формы.

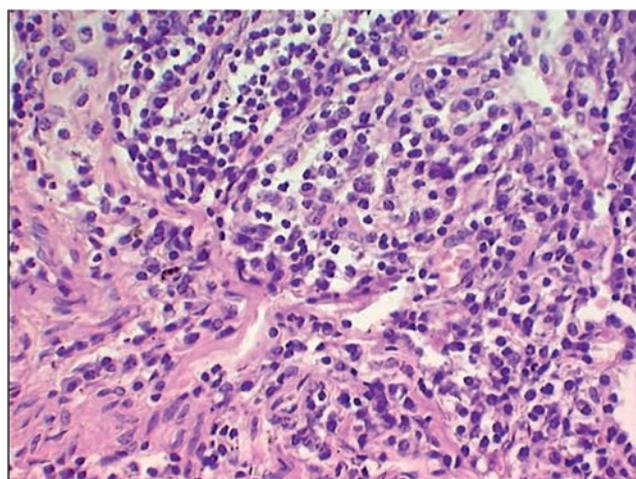
Была выполнена биопсия кожи, при гистологическом исследовании выявлены скопления гистиоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, покровный многослойный плоский эпителий резко истончен, местами обычного вида (рис. 2). Диагноз: гистиоцитоз кожи из клеток Лангерганса.

Клинический диагноз: системный гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением легких, кожи, гипофиза (несахарный диабет), костей черепа, хроническое прогрессирующее течение. Дыхательная недостаточность III ст. Хроническое легочное сердце декомпенсированное. Вторичная легочная гипертензия.

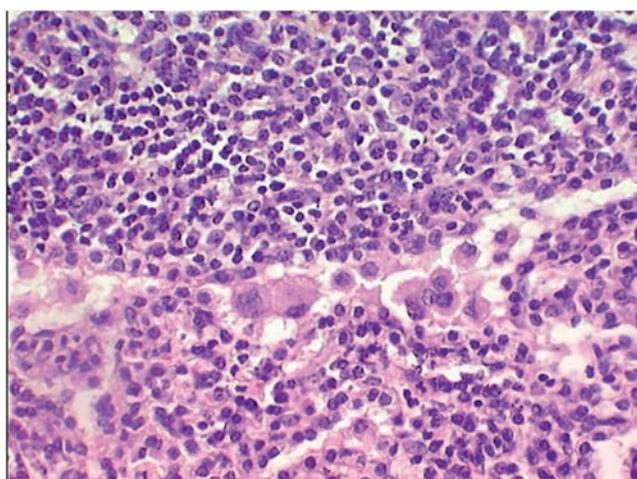
На фоне лечения системными кортикостероидами (СКК) — берликортом (20 мг/день в пересчете на преднизолон) с постепенным снижением дозы до 10 мг в день, миниринном 0,1 мг в день, коррекции сердечной недостаточности отмечалась положительная



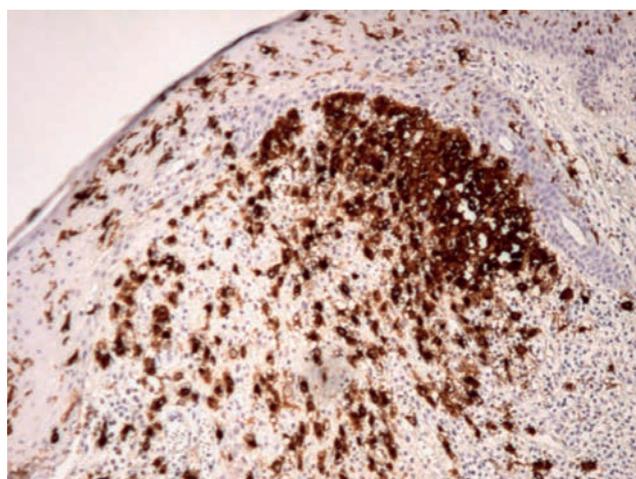
а



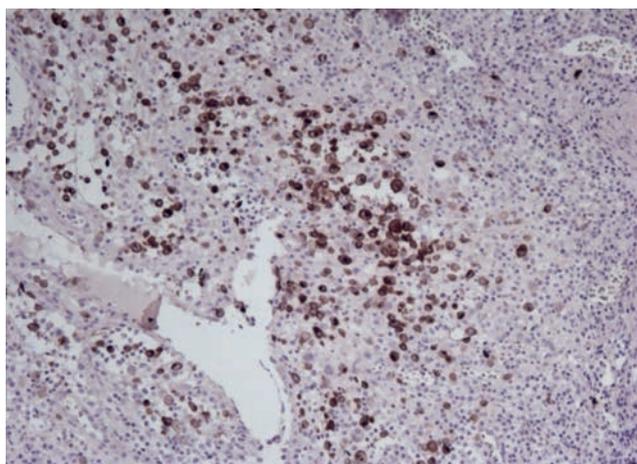
б



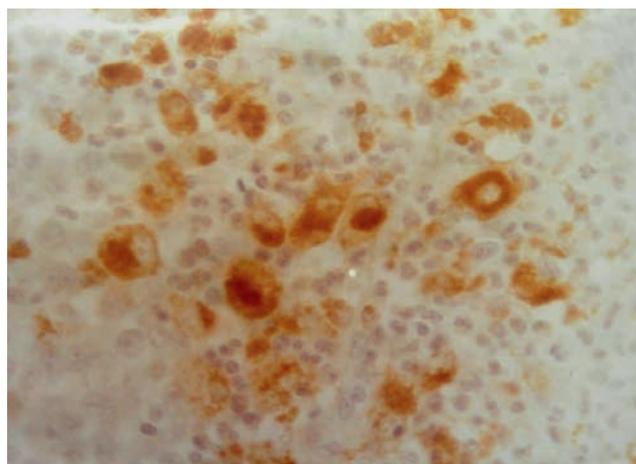
в



г



д



е

Рис. 3. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса: *а* — в легочной ткани звездчатой формы очаги, состоящие из гистиоцитов, в окружающей ткани участки эмфиземы, $\times 120$; *б* — инфильтрат гистиоцитарных клеток разной степени зрелости, местами разрастания соединительной ткани, $\times 140$; *в* — инфильтрат из гистиоцитов, лимфоцитов, эозинофилов и крупных макрофагов, $\times 180$; ИГХ; *г* — экспрессия антигена S100 в цитоплазме гистиоцитарных клеток, $\times 180$; ИГХ; *д* — экспрессия лангерина в гистиоцитарных клетках, $\times 140$; ИГХ; *е* — отложение CD1a на мембране клеток Лангерганса, $\times 240$

клиническая динамика в виде уменьшения одышки, отеков и проявлений несахарного диабета. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием СКС. Однако после выписки из стационара пациентка прекратила лечение. В январе 2002 г. состояние больной резко ухудшилось, в тяжелом состоянии пациентка была госпитализирована в реанимационное отделение клиники пульмонологии. На рентгенограммах органов грудной клетки в прямой проекции (рис. 1, д, е) определялась распространенная крупноочечистая деформация легочного рисунка, легочная артерия расширена, сердечная тень увеличена в поперечном размере. При ЭхоКГ: СДЛА составило 70 мм рт.ст. В феврале 2002 г. больная умерла на фоне рецидивирующих пневмотораксов и прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности. При гистологическом исследовании с применением ИГХ с антителами к протеину S100, CD1a, CD68, CD207 (лангерин) в легочной ткани выявлены звездчатой формы инфильтраты, состоящих из гистиоцитарных клеток разной степени зрелости с овальным или округлым ядром с нежным равномерно распределенным хроматином. Среди них встречаются «пенистые» крупные клетки со светлой цитоплазмой, клетки Лангерганса, лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы. Светлые «пенистые» клетки содержали суданофильные включения. Кроме того, выявлены очаговый фиброз, выраженная эмфизема, подплевральные кисты (рис. 3).

Особенностью приведенного наблюдения является развитие ГКЛ у некурящей женщины в 49 лет. Несомненный интерес вызывает также длительный бессимптомный период (с 1987 по 1997 г.) с последующим лавинообразным появлением клинической симптоматики: прогрессирующей одышки, несахарного диабета (в результате поражения задней доли гипофиза), поражения кожи и костей. Длительный период установления диагноза был обусловлен как объективными причинами (бессимптомное течение болезни, отсутствие специфических клинических, рентгенологических и функциональных признаков ГКЛ), субъективными факторами: характерологическими особенностями больной, недостаточной осведомленностью врачей амбулаторного звена об этой патологии и как следствие — недообследованностью пациентки (не были проведены комплексное функциональное исследование внешнего дыхания, КТ органов грудной клетки). Как известно, неблагоприятный прогноз ГКЛ чаще отмечается у лиц пожилого возраста с мультисистемными проявлениями заболевания, с крупными кистозными полостями в легких, резким снижением диффузионной способности легких и легочной гипертензией. По мнению К.С. Войтковской и А.Л. Черняева (2013), наиболее распространенной причиной смерти

у таких пациентов является дыхательная недостаточность [26]. В нашем случае фатальному исходу способствовали не только дыхательная недостаточность с рецидивирующими спонтанными пневмотораксами, но и, возможно, формирование высокой легочной гипертензии, которая может быть обусловлена как проявлением легочного сердца, так и васкулопатией — развитием гранулем в стенке легочных артерий, состоящих из клеток Лангерганса, эозинофилов, плазматических клеток и лимфоцитов [27].

Клинический пример № 2

Больной П., 21 год, учащийся, был направлен в клинику пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2006 г. дерматологом с диагнозом: гистиоцитоз кожи из клеток Лангерганса для исключения поражения легких. Считал себя больным с 1998 г., когда появились жажда и полиурия. В 2000 г. был обследован в Ленинградской детской областной клинической больнице, где установлен гипогонадотропный гипогонадизм и назначена гормонозаместительная терапия. В 2002 г. появились изменения кожи в паховой области, к врачу не обращался. В 2006 г. наблюдалось распространение изменений в подмышечных областях с изъязвлениями, на волосистой части головы справа, в области ушной раковины и гнойное отделяемое из слухового хода справа. В течение 6 мес лечился антибиотиками по поводу отита в различных ЛОР-клиниках без эффекта, и только в клинике дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, была проведена биопсия кожи и установлен диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса (см. рис. 2).

Из анамнеза жизни: больной курит, страдает эпилепсией. При КТ-исследовании легких каких-либо патологических изменений не выявлено, результаты КФВД не отличались от нормальных. Был назначен проспедин (4 г на курс) с хорошим эффектом: изменения кожи и гнойные выделения из правого слухового хода исчезли. Несмотря на рекомендации пройти контрольное обследование через 6 мес и прекратить курение, больной обратился только через 1,5 года в связи с развитием спонтанного пневмоторакса справа и появлением одышки при физической нагрузке. Был госпитализирован в клинику пульмонологии с подозрением на гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением легких и кожи. ДН 1 ст. Спонтанный пневмоторакс справа.

При обследовании в клинике пульмонологии показатели клинического и биохимического анализа крови не отличались от нормы. Выявлено повышение суточного диуреза (до 5560 мл) и снижение колебаний удельного веса мочи (1003–1006). ЭКГ не отличалась от нормы. При ЭхоКГ правые отделы были умеренно увеличены, размеры легочной артерии — 2,3 см (↑), СДЛА

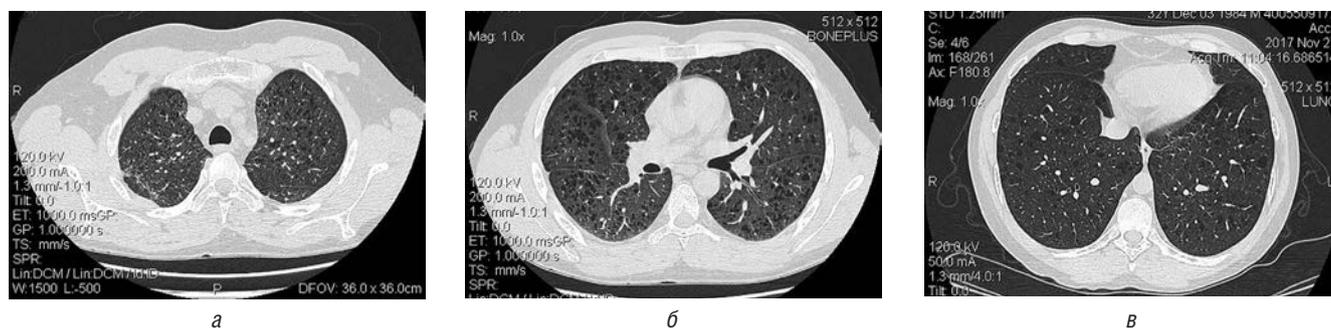


Рис. 4. Компьютерные томограммы больного П. в условиях высокого разрешения. На всем протяжении легочных полей: (а–в) с обеих сторон тонкостенные воздушные полости от 0,2 до 0,7 см в диаметре, преимущественно в верхних отделах

было умеренно повышено — 33 мм рт.ст. Выявлялась незначительная диастолическая дисфункция правого желудочка.

Проприходимость дыхательных путей на нижней границе нормы, умеренное снижение легочного газообмена в покое. По сравнению с КФВД от 10.06.2006 г. — отрицательная динамика (снижение ДСЛзд — 10,8% от Д, с коррекцией по гемоглобину — 11,9% от Д).

При мультиспиральной КТ легких с последующим пересмотром изображения в условиях высокого разрешения на всем протяжении легочных полей с обеих сторон определялись тонкостенные воздушные полости от 0,2 до 0,7 см в диаметре, преимущественно в верхних отделах. Органы средостения не смещены. В средостении увеличенные лимфатические узлы не выявлялись. Просветы трахеи, главных и долевых бронхов не изменены. Жидкость в плевральных полостях не определялась. Костных и деструктивных изменений в зоне сканирования не выявлено (рис. 4).

При рентгенографии турецкого седла патологии не выявлено. Костно-деструктивные изменения не определялись. При скинтиграфии легких с ^{99m}Tc выраженные нарушения микроциркуляции в верхних долях обоих легких. В правом легком кровоток был снижен в проекции S_1 , S_2 , S_3 , S_6 , в остальных отделах легкого определялись незначительные нарушения микроциркуляции. В левом легком перфузия была снижена в проекции S_1 – S_2 . Кровоток умеренно снижен в S_3 , S_6 . Такая картина характерна для гистиоцитоза. При скинтиграфии костей с ^{99m}Tc выявляется очаг патологического накопления метки в проекции акромиального отдела правой ключицы с градиентом накопления 1:1,9 (перелом в анамнезе). Определялся также участок гиперфиксации препарата в проекции поперечных отростков Th_1 – Th_{11} справа (градиент 1:1,5), что наиболее вероятно, является следствием посттравматических изменений. В проекции левой теменной кости и в области заднего отрезка X ребра справа выявлены участки повышенного накопления метки РФП без четкой фокальности.

В связи с появлением новых очагов поражения продолжена терапия кортикостероидами и цитоста-

тиками, которая оказалась неэффективной — в дальнейшем заболевание прогрессировало. Основными критериями прогрессирования были: ухудшение клинической симптоматики (усиление интенсивности одышки смешанного характера, нарастание изменений на коже, появление изменений костей), ухудшение показателей функции внешнего дыхания (снижение ОФВ₁, диффузионной способности легких), КТ-картины легких (увеличение числа и размеров кист) и формирование легочной гипертензии. Учитывая прогрессирование заболевания, согласно международным рекомендациям экспертов по диагностике и лечению ГКЛ [28], больной был направлен для проведения химиотерапии (противоопухолевой терапии кладрибином).

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует системный ГКЛ у молодого человека с поражением гипофиза, кожи в начале заболевания и последующим прогрессированием болезни (поражение легких на стадии развития пневмоторакса, костей и нарастание изменений на коже).

Заключение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — редкое заболевание, но в последнее время стало чаще диагностироваться в клинической практике. Так, в отечественной дерматологической периодике до 1984 г. не было выявлено ни одной публикации об этом заболевании, через 7 лет вышло три описания ГКЛ у 4 пациентов. В 1994 г. была опубликована совместная статья дерматологов и пульмонологов клиники ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова [29]. Длительное сотрудничество различных специалистов [30], изучающих ГКЛ, несомненно, позволяет улучшить выявление его мультисистемной формы. По данным М.М. Ильковича и соавт., именно наличие кожных изменений у 7 из 167 больных легочным ГКЛ, резистентным к проводимой местной терапии, послужило поводом для проведения биопсии кожи и установления диагноза ГКЛ [11].

Два приведенных нами наблюдения различаются по времени, в течение которого произошли большие

перемены в представлении о природе ГКЛ, а именно признание его лимфогистиоцитарной опухолью, что позволило применять таргетную терапию. Кроме того, согласно новым международным рекомендациям экспертов сейчас не выделяют ГКЛ с поражением органов риска в отдельную категорию из-за отсутствия данных о прогнозе и терапевтических последствиях на фоне таргетной терапии [28]. Новая классификация ГКЛ продолжает различать однофокальное (одиночное поражение), односистемное мультифокальное (более одного поражения) и мультисистемное заболевание, когда задействовано два органа и более. Также предлагается продолжить рассматривать ГКЛ как отдельную категорию изолированного поражения легких. Легочный ГКЛ с внелегочными проявлениями классифицируется как системное заболевание. Как известно, отсутствие клинически выраженной симптоматики поражения внутренних органов не исключает их вов-

лечения, что подтверждается результатами аутопсии. Новые международные рекомендации экспертов предлагают более широко применять ПЭТ/КТ всего тела с введением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) как для своевременного выявления системных изменений, так для и оценки эффективности лечения [28]. Морфологическое исследование позволяет дать объективную характеристику структурных изменений при легочных и внелегочных поражениях уже на ранних (до появления клинических симптомов) стадиях заболевания, т.е. задолго до развития фиброза (до кистозно-фиброзной трансформации легких).

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Лукина Е.А. Гистиоцитозы как заболевания макрофагальной системы. Терапевтический архив 1996; 1: 82–88 [Lukina E.A. Histiocytosis as a disease of the macrophage system. Terapevticheskij arhiv 1996; 1: 82–88 (In Russ.)].
- Двораковская И.В., Лисочкин Б.Г., Дембо Е.М., Лееман Е.Е. Гистиоцитоз X легких из клеток Лангерганса. Пульмонология 1997; 7: 68–72 [Dvorakovskaja I.V., Lisochkin B.G., Dembo E.M., Leeman E.E. Histiocytosis X of the lung from Langerhans cells. Pul'monologija 1997; 7: 68–72 (In Russ.)].
- Топленинова Д.Ю., Чергешков Ю.И., Бойкова С.П., Чумаков А.А. Результаты морфологического исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса в челюстных костях. Архив патологии 2003; 4: 32–36 [Topleninova D. Ju., Chergeshkov Ju.I., Bojkova S.P., Chumakov A.A. Results of a morphological study of histiocytosis from Langerhans cells in the jawbones. Arhiv patologii 2003; 4: 32–36 (In Russ.)].
- Рыбакова М.Г., Двораковская И.В., Байков В.В., Маркуевич Е.В. Иммуноморфологическая характеристика гистиоцитоза из клеток Лангерганса в легких. Архив патологии 2008; 70 (4): 3–5 [Rybakova M.G., Dvorakovskaja I.V., Bajkov V.V., Markusevich E.V. Immunomorphological characterization of histiocytosis from Langerhans cells in the lungs. Arhiv patologii 2008; 70 (4): 3–5 (In Russ.)].
- Favara B.E., Feller A.C., Pauli M. et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr. Oncol. 1997; 29 (3):157–166.
- Vassallo R., Ryu J.H., Schroeder D.R. et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. Engl. J. Med. 2002; 346 (7): 484–490.
- Salotti J.A., Nanduri V., Pearce M.S. et al. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. Arch. Dis. Child. 2009; 94 (5): 376–380.
- Howarth D.M., Gilchrist G.S., Mullan B.P. et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. Cancer 1999; 85 (10): 2278–2290.
- Colby T.V., Lombard C. Histiocytosis X in the lung. Hum. Pathol. 1983; 14 (10): 847–856.
- Aricò M., Girschikofky M., Gènereau T. et al. Langerhans cell histiocytosis in adults: report from the International Registry of the Histiocyte Society. Eur. J. Cancer 2003; 39 (16): 2341–2348.
- Илькович М.М., Новикова Л.Н., Зинченко А.В., Двораковская И.В. Глава 3.2. Гистиоцитозы с поражением легких в монографии Диффузные паренхиматозные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021: 297–315 [Il'kovich M.M., Novikova L.N., Zinchenko A.V., Dvorakovskaja I.V. Chapter 3.2. Histiocytosis with lung involvement in the monograph Diffuse parenchymal lung diseases / pod red. M.M. Il'kovicha. Moskva: GEOTAR-Media, 2021: 297–315. doi: 10.33.029/9704-5908-9-DPL-2021-1-440 (In Russ.)].
- Кузнецова В.К., Дембо Е.М., Яковлева Н.Г., Каменева М.Ю. Особенности изменений механики дыхания и условий легочного газообмена у больных гистиоцитозом X легких. Пульмонология 1998; (4): 53–58 [Kuznecova V.K., Dembo E.M., Jakovleva N.G., Kameneva M. Ju. Features of changes in respiratory mechanics and conditions of pulmonary gas exchange in patients with histiocytosis X of the lungs. Pul'monologija 1998; (4): 53–58 (In Russ.)].
- Watanabe R. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. Intern Med. 2001, 40 (10): 998–1003.
- Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur. Respir. J. 2006; (27): 1272–1285.
- Haroche J., Cohen-Aubart F., Rollins B.J. et al. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. Lancet Oncol. 2017; 18 (2):113–125.
- Corbeel L., Eggermont E., Desmyter J. et al. Spontaneous healing of Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X). Eur. J. Pediatr. 1988; (148): 32–33.
- Mogulkoc N., Veral A., Bishop P.W., Bayindir U., Pickering C.A., Egan J.J. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. Chest 1999; (115): 1452–1455.
- Von Essen S., West W., Sitorius M., Rennard S.I. Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. Chest 1990. Vol. 98. P. 765–767.
- Yousem S.A., Dacic S., Nikiforov Y.E., Nikiforova M. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: profiling of multifocal tumors using next-generation sequencing identifies concordant

- occurrence of BRAF V600E mutations. *Chest* 2001; (143): 1679–1684.
20. Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A. et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010; (116): 1919–1923.
 21. Nelson D.S., Halteren Astrid van, Quispel W.T., Bos Cor van den, Bovée J.V. M.G., Patel B., Badalian-Very G., Hummelen Paul van, Ducar M., Lin L., MacConaill L.E., Egeler R.M., Rollins B.J. MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis 2015 Jun; 54 (6): 361–368. doi: 10.1002/gcc.22247. Epub 2015 Mar 31.
 22. Hayase T., Saito S., Shioda Y., Imamura T., Watanabe K., Ohki K., Yoshioka T., Oh Y., Kawahara Y., Nijima H., Imashuku S., Morimoto A. Analysis of the BRAF and MAP2K1 mutations in patients with Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Int. J. Hematol.* 2020 Oct; 112 (4): 560–567. doi: 10.1007/s12185-020-02940-8.
 23. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al. 2015 WHO Classification of lung tumors. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10: 1243–1260.
 24. Girschikofsky M., Arico M., McClain K.L. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8: 72.
 25. Tazi A., de Margerie C., Naccache J.M., Fry S., Dominique S., JounEAU S., Lorillon G., Bugnet E., Chiron R., Wallaert B., Valeyre D., Chevret S. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015 Mar; 10: 30.
 26. Войтковская К.С., Черняев А.Л. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса. *Пульмонология* 2013; (1): 90–94 [Vojtkovskaja K.S., Chernjaev A.L. Histiocytosis of the lungs from Langerhans cells. *Pul'monologija* 2013; (1): 90–94 (In Russ.)].
 27. Lepavec J., Lorillon G., Jaïs X., Tcherakian C., Feuillet S., Dorf-müller P., Simonneau G., Humbert M., Tazi A. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012, Nov; 142 (5): 1150–1157. doi: 10.1378/chest.11-2490.
 28. Goyal G., Tazi A., Go Ronald S., Karen L. Rech R.K., Picarsic J.L., Vassallo R., Young J.R., Cox C.W., Laar J. Van, Hermiston M.L., Cao Xin-Xin, Makras P., Kaltsas G., Haroche J., Collin M., McClain K.L., Diamond E.L. and Girschikofsky M. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood* 2022. 28 Apr; E139 (17): 2601–2621.
 29. Разнатовский И.М., Мошкалова И.А., Дембо Е.М., Третьякова Н.Н., Варламов В.В. К клинике, патогенезу и лечению болезни Хенда–Шуллера–Крисчена. *Журнал дерматовенерологии и косметологии* 1994; 1: 35–38 [Raznatovskij I.M., Moshkalova I.A., Dembo E.M., Tret'jakova N.N., Varlamov V.V. To the clinic, pathogenesis and treatment of Hand-Schuller-Christian disease. *Zhurnal dermatovenerologii i kosmetologii* 1994; 1: 35–38 (In Russ.)].
 30. Ариэль Б.М., Двораковская И.В., Ковальский Г.Б. Интерстициальные пневмонии и другие диффузные паренхиматозные заболевания легких. Часть 2. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса. *Научно-практический журнал СПб.: ГБУЗ «ГПАБ», 2018; 184: 60 с.* [Arijel' B.M., Dvorakovskaja I.V., Koval'skij G.B. Interstitial pneumonia and other diffuse parenchymal lung diseases. Part 2. Gistiocitoz legkih iz kletok Langergansa. *Nauchno-prakticheskij zhurnal. SPb.: GBUZ «GPAB», 2018; 184: 60 (In Russ.)].*

Поступила в редакцию 30.09.2022 г.

Сведения об авторах:

Двораковская Иветта Владиславовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной патологии органов дыхания 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: i_dvorakovskaya@mail.ru; ORCID 0000-0002-0333-751X;

Рыбакова Маргарита Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: rybakova@spb-gmu.ru; ORCID 0000-0002-8404-1859;

Баранова Ольга Петровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: dr_baranova@mail.ru; ORCID 0000-0003-3861-2064;

Платонова Ирина Семеновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной патологии органов дыхания Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; e-mail: is_platonova@mail.ru; ORCID 0000-0003-1760-6212;

Зинченко Арина Вадимовна — врач-пульмонолог отделения респираторной терапии пульмонологического отделения № 1 клиники Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; e-mail: arina.zinchenko@mail.ru; ORCID 0000-0001-5087-0192.

Сложный случай диагностики генерализованного туберкулеза, длительно имитировавшего саркоидоз

В.В. Данцев¹, Б.В. Зарецкий¹, Р.Д. Мучаидзе¹, М.Г. Спицын¹,
И.С. Фигурин², О.В. Фоминых¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский медико-социальный институт

A complex case of diagnostics of generalized tuberculosis, long-term imitation of sarcoidosis

V. Dantsev¹, B. Zaretsky¹, R. Muchaidze¹, M. Spitsyn¹,
I. Figurin², O. Fominykh¹

¹Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

²St. Petersburg Medical and Social Institute

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Цель исследования: анализ сложного клинического случая и демонстрация наиболее рациональных методов исследования при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза.

Материалы и методы исследования. В статье представлен разбор сложного клинического случая генерализованного туберкулеза, который длительное время не удавалось верифицировать из-за отсутствия бактериовыделения и схожести клинических и рентгенологических проявлений с саркоидозом органов дыхания. **Результаты.** Заболевание у пациента развилось и протекало бессимптомно, было выявлено при профилактической флюорографии органов грудной полости. В дальнейшем молодой человек в течение примерно 18 мес периодически обследовался в различных медицинских организациях, туберкулез не диагностировался, заболевание протекало под «маской» саркоидоза. Такая ситуация привела к генерализации специфической инфекции. При этом даже после начала последовательного специализированного обследования с помощью современных методов диагностики понадобилось почти 4 мес для того, чтобы пройти путь от диагнозов «лакунарная ангина», «внебольничная пневмония», «саркоидоз органов дыхания 2-й стадии в сочетании с литической деструкцией 7-го грудно-

го позвонка», «лимфопролиферативное заболевание неясной этиологии», состояния «дифференциальной диагностики между саркоидозом, туберкулезом, лимфопролиферативным заболеванием» до диагноза «генерализованный туберкулез», подтвержденного гистологически. **Заключение.** В выявлении заболевания решающую роль сыграли методы биопсии с последующей гистологической верификацией диагноза. С учетом вышеизложенного всех пациентов с подозрением на саркоидоз, поступающих в медицинские организации, целесообразно вне зависимости от стадии процесса и результатов предшествующего обследования консультировать фтизиатром, выполняя перед этим диагностический минимум для исключения активного туберкулеза.

Ключевые слова: саркоидоз, туберкулез, верификация, генерализация, гранулематозное воспаление, дифференциальная диагностика, микобактерии туберкулеза, патоморфологические исследования

Summary

The aim of the study. To analyze a clinical case and demonstrate the most rational research methods for the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis. **Materials and methods of research.** The article presents

an analysis of a complex clinical case of generalized tuberculosis, which for a long time could not be verified due to the lack of bacterial excretion and the similarity of clinical and radiological manifestations with those of respiratory sarcoidosis. **Results.** The patient's disease developed and proceeded asymptotically, it was revealed during preventive fluorography of the UCP. Later, the young man was periodically examined in various medical institutions for about 18 months, tuberculosis was not diagnosed, the disease proceeded under the "mask" of sarcoidosis. This situation led to the generalization of a specific infection. At the same time, even after the start of a permanent specialized examination using modern diagnostic methods, it took almost 4 months starting from the diagnoses of "lacunar angina", "community-acquired pneumonia", "sarcoidosis of the respiratory organs stage 2 in combination with lytic destruction of the 7th thoracic vertebra",

"lymphoproliferative disease of unclear etiology", the state of "differential diagnosis between sarcoidosis, tuberculosis, lymphoproliferative disease" before the diagnosis of "generalized tuberculosis" was confirmed histologically. **Conclusion.** Biopsy methods with subsequent histological verification of the diagnosis played a decisive role in the detection of the disease. Considering the above, it is advisable for all patients with suspected sarcoidosis who are admitted to medical institutions, regardless of the stage of the process and the results of the previous examination, to consult a phthisiologist, to perform diagnosis minimum before this to exclude active tuberculosis.

Key words: sarcoidosis, tuberculosis, verification, generalization, granulomatous inflammation, differential diagnosis, mycobacterium tuberculosis, pathomorphological studies

Введение

В последнее время нередко случаи несвоевременного, в том числе посмертного, выявления туберкулеза. Такие случаи по понятным причинам неблагоприятно сказываются как на самом пациенте, так и на окружающих лицах. Несвоевременное выявление заболевания обусловлено целым рядом причин: бессимптомным или инапперцептным клиническим течением, отсутствием патогномичных рентгенологических, лабораторных, иммунологических признаков, необнаружением микобактерий туберкулеза (МБТ) в исследуемых материалах. В силу указанных причин эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России в настоящее время остается неустойчивой. Своевременное выявление туберкулеза затруднено также при дифференциальной диагностике с рядом схожих по характеристикам заболеваний. Особенно актуален этот вопрос при выявлении клинических, рентгенологических и даже патоморфологических (в виде гранулематозного воспаления) признаков, характерных для туберкулеза и саркоидоза. Схожесть морфологических изменений в виде гранулематозного воспаления при туберкулезе и саркоидозе в свое время заставила предполагать возможность общей этиологии этих заболеваний. Представленный клинический случай генерализованного туберкулеза, протекавшего под «маской» саркоидоза, является прекрасным примером, подтверждающим слова Роберта Хегглина: «При любом заболевании легких врач не должен исключать туберкулез, пока не будет установлен правильный диагноз».

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты исследования в динамике клинического случая генерализованного

туберкулеза, который длительное время не удавалось верифицировать из-за отсутствия бактериовыделения и схожести клинических и рентгенологических проявлений с саркоидозом органов дыхания.

Результаты

У молодого человека Ф., 1997 года рождения, увеличение внутригрудных лимфатических узлов было впервые выявлено в июле 2015 г. при проведении профилактической флюорографии органов грудной полости (ОГП). Тогда же при обследовании в противотуберкулезном диспансере по месту жительства: реакция на пробу Манту с 2 ТЕ — папула 15 мм, исследование промывных вод бронхов на МБТ — результат отрицательный. При компьютерной томографии (КТ) ОГП от 10.07.2015 выявлена симметричная двусторонняя лимфаденопатия с интерстициальной легочной реакцией, что расценено как саркоидоз органов дыхания 2-й стадии. С 27.08.2015 по 08.09.2015 пациент находился на стационарном обследовании в городской многопрофильной больнице г. Санкт-Петербурга.

При поступлении жалоб не предъявлял. Обще-клинические исследования крови и мочи — без патологических изменений. Уровень активности ангиотензинпревращающего фермента сыворотки крови — 68 ЕД. По результатам фибробронхоскопии от 31.08.2015: диффузный двусторонний умеренно выраженный катаральный эндобронхит, умеренная фиброзная деформация просвета правого верхнедолевого бронха. Выполнена чрезбронхиальная биопсия легкого, получены шесть биоптатов из S_{4,5,8,10} правого легкого. Гистологическое заключение: умеренная лимфоплазмозитарная инфильтрация и склероз, элементы респираторного эпителия без признаков атипии.

Исследование промывных вод бронхов на ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) — результат отрицательный. Консультация фтизиатра 07.09.2015: клинико-рентгенологическая картина соответствует саркоидозу внутригрудных лимфатических узлов. С учетом отрицательных результатов исследования мокроты и промывных вод бронхов на МБТ данных, подтверждающих туберкулез органов дыхания, нет. Выписан с диагнозом: саркоидоз органов дыхания 2-й стадии. Рекомендовано наблюдение у пульмонолога, явка на контрольное рентгенологическое обследование и осмотр через 3 мес.

Рекомендации больным не выполнены. В июне 2016 г. был призван на военную службу. При обследовании в военном комиссариате 15.06.2016 жалоб не предъявлял, факт заболевания и установленного диагноза саркоидоз 2-й стадии скрыл, представив чужую флюорограмму ОГП.

Находясь в воинской части, 17.08.2016 обратился за медицинской помощью к врачу медицинского пункта с жалобами на озноб, повышение температуры тела до 38,6° С, головную боль, першение и боли в горле. С диагнозом «лакунарная ангина» в тот же день госпитализирован в госпиталь.

Данные объективного обследования при поступлении: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожный покров обычной окраски, без высыпаний. Зев ярко гиперемирован, увеличение небных миндалин 1-й степени, в лакунах — гнойный секрет. Подчелюстные лимфатические узлы увеличены до 1,5 см, болезненны. Пульс ритмичный, 90 ударов в минуту, удовлетворительных свойств, АД — 100 и 60 мм рт.ст. Со стороны внутренних органов — без патологии. При рентгенологическом исследовании ОГП 18.08.2016: определяется инфильтрация легочной ткани в S₃ правого легкого, правый корень расширен в верхнем отделе.

В клиническом анализе крови: лейкоцитоз — 12,7×10⁹/л, СОЭ — 18 мм/ч. При других исследованиях — без патологии. Установлен диагноз: внебольничная правосторонняя верхнедолевая пневмония. Назначена антибактериальная терапия и патогенетическая терапия. На фоне лечения отмечались улучшение самочувствия, нормализация температуры тела, однако сохранялись изменения в клиническом анализе крови (таблица).

Показатели клинического анализа крови в динамике

Дата	Содержание лейкоцитов, лейкоцитарная формула, %					СОЭ, мм/ч
	лейкоциты	нейтрофилы	эозинофилы	моноциты	лимфоциты	
18.08.2016	12,7	63	–	2	35	18
23.08.2016	6,0	76	2	4	18	45



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной полости от 06.09.2016

По окончании курса антибактериальной терапии 06.09.2016 выполнена контрольная рентгенография ОГП: сохраняется расширение тени средостения в верхнем отделе справа с четким неровным контуром до уровня переднего отрезка II ребра (рис. 1).

Для уточнения диагноза рекомендована КТ ОГП (рис. 2).

Заключение КТ ОГП от 08.09.2016: определяются лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной группы, литическая деструкция 7-го грудного позвонка (Th₇). С учетом анамнеза и результатов дополнительного обследования установлен диагноз: саркоидоз 2-й стадии. Литическая деструкция 7-го грудного позвонка.

В связи с выявленным поражением грудного позвонка обследован в отделении травматологии и ортопедии многопрофильной военно-медицинской организации с 23.09.2016. Для уточнения характера изменений позвоночника 25.09.2016 выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) грудного отдела позвоночника с контрастированием (рис. 3).

Заключение: магнитно-резонансная картина новообразования тел позвонков Th₆ и Th₇, внутригрудная лимфаденопатия. Выявленные изменения могут быть обусловлены саркоидозом с поражением тел позвонков Th₆ и Th₇, однако нельзя исключить лимфопротиферативный процесс.

Таблица

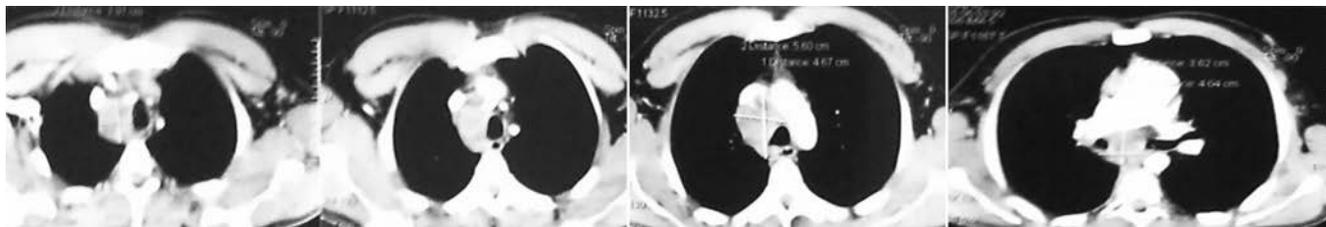


Рис. 2. КТ органов грудной полости от 08.09.2016



Рис. 3. МРТ грудного отдела позвоночника с контрастированием от 25.09.2016

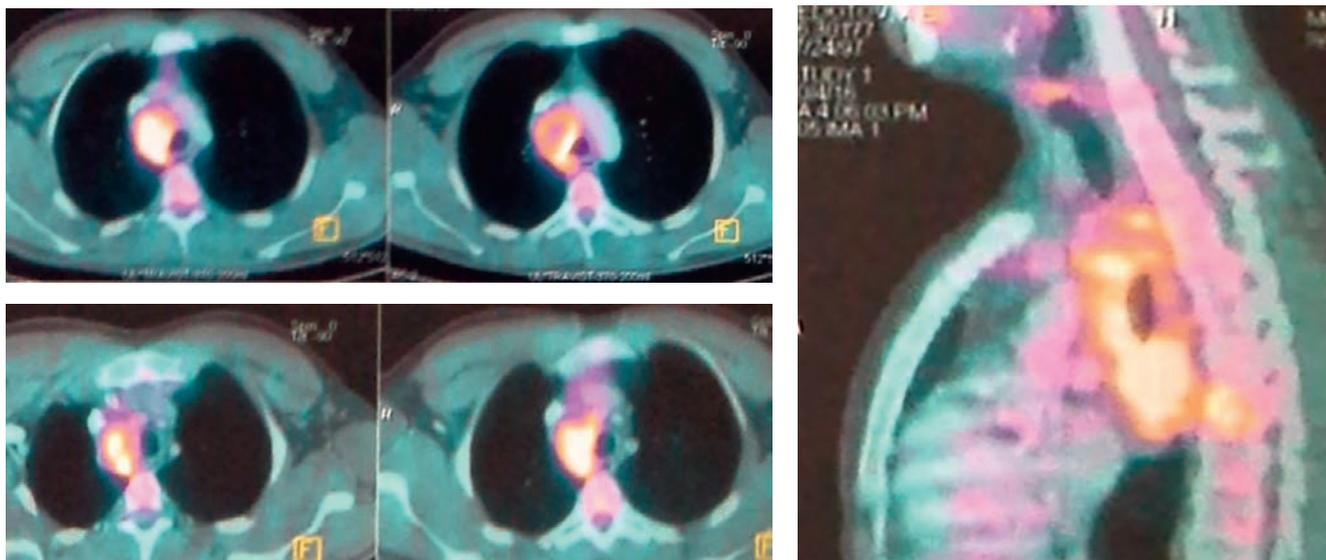


Рис. 4. ПЭТ/КТ органов грудной полости и позвоночника от 04.10.2016

04.10.2016 выполнена совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) ОГП и позвоночника (рис. 4).

Выявлено повышение метаболизма радиофарм-препарата (РФП) в глоточном лимфоидном кольце Пирогова–Вальдейера (SUV=8,4). В легочной паренхиме очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Лимфатические узлы паратрахеальной, бифуркационной групп увеличены, визуализируются как единый конгломерат общими размерами 13,4×5,6×4,6 см, в них отмечено неравномерное повышение уровня метаболизма РФП (SUV=4,8–6,2–9,6) за счет участков некротических изменений. Слева визуализируется единичный лимфатический узел бронхопульмональной группы до 11 мм в диаметре, где отмечен повышенный уровень метаболизма РФП

(SUV=4,1). Ход и проходимость трахеи, главных и долевых бронхов не нарушены. Жидкости в плевральных полостях нет. В правых отделах тела позвонка Th₇ структура костной ткани пониженной плотности за счет участка деструкции размером 24×15 мм, где отмечена гиперфиксация РФП (SUV=4,5) за счет некроза. Заключение: ПЭТ/КТ-картина лимфаденопатии паратрахеальной, бифуркационной групп, бронхопульмональной группы слева, лимфоидного кольца Пирогова–Вальдейера, деструкции тела позвонка Th₇ с метаболической активностью. Данные изменения наиболее характерны для лимфопролиферативного заболевания.

Консультация фтизиоостеологом 06.10.2016, заключение: больше данных, свидетельствующих о лимфопролиферативном заболевании; данных, подтвер-

ждающих туберкулезную этиологию поражения позвоночника, нет.

Консультация фтизиатром 06.10.2016, заключение: этиология изменений внутригрудных лимфатических узлов и позвоночника окончательно не ясна. Необходимо проводить дифференциальную диагностику между саркоидозом, туберкулезом и лимфопролиферативным заболеванием. Рекомендовано: проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, гистологическая верификация этиологии поражения обеих локализаций.

Реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным от 07.10.2016 — папула 14 мм. С учетом характера выявленных изменений и для определения тактики дальнейшего обследования больной представлен в врачебный консилиум с участием травматолога, торакального хирурга, фтизиатра, гематолога, пульмонолога.

По решению консилиума пациент для выполнения видеоторакоскопии с биопсией внутригрудных лимфатических узлов переведен в отделение торакальной хирургии с диагнозом: неуточненное лимфопролиферативное заболевание ОГП, деструкция тела Th₇, позвонка неясной этиологии.

В отделении торакальной хирургии 14.10.2016 выполнены диагностическая видеоторакоскопия, биопсия лимфатических узлов средостения.

По результатам гистологического исследования: материал представлен фрагментами лимфатического узла с ограниченными очагами воспаления в виде эпителиоидно-клеточных гранулем с казеозным некрозом в центре, единичными гигантскими многоядерными клетками Пирогова–Лангханса. При окраске по Цилю–Нельсену МБТ не обнаружены. Заключение: гистологическая картина гранулематозного воспаления, характерного для туберкулеза.

С учетом полученных результатов пациенту установлен окончательный диагноз: генерализованный туберкулез. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации, подтвержденный гистологически. Туберкулез тела Th₇, позвонка. МБТ (–).

Для продолжения обследования и лечения больной направлен в специализированный стационар, где начат основной курс противотуберкулезной химиотерапии. Выполнена биопсия тела грудного позвонка Th₇, при гистологическом исследовании биопсийного материала подтверждена туберкулезная этиология спондилита.

Обсуждение результатов

Трудности своевременного выявления туберкулезной этиологии при увеличении внутригрудных лимфатических узлов не представляются новостью. Отдельной давней проблемой является дифферен-

циальная диагностика туберкулеза и саркоидоза, в том числе из-за чрезвычайной схожести патоморфологической картины. Представленный клинический случай демонстрирует проблему, которая привела к тому, что туберкулез был выявлен на этапе генерализации процесса. В связи с этим обращают на себя внимание следующие факты.

В июне 2015 г. после выявления бронхоаденита не выполнено исследование мокроты (промывных вод бронхов) на ДНК МБТ методом ПЦР в специализированной противотуберкулезной организации.

В многопрофильном стационаре в августе 2015 г. выполнено гистологическое исследование легочной ткани, которое оказалось неинформативным. Биопсия внутригрудных лимфатических узлов не выполнена.

При прохождении медицинской комиссии в военном комиссариате в июне 2016 г. допущены дефекты оценки медицинской документации и результатов обследований из обязательного перечня (представлена подложная флюорограмма ОГП).

После ухудшения самочувствия в течение 4 мес при обследовании в различных медицинских организациях, несмотря на выполнение КТ, МРТ ОГП, ПЭТ/КТ, консультации специалистов различного профиля, единого мнения достигнуто не было. Окончательный диагноз установлен только в октябре–ноябре 2016 г. после гистологических исследований биоптатов внутригрудных лимфоузлов и тела 7-го грудного позвонка, при которых были выявлены патоморфологические признаки генерализованного туберкулеза.

Заключение

Представленный анализ клинического случая длительной верификации генерализованного туберкулеза должен оказаться полезным для выявления туберкулезной этиологии бронхоаденита на ранних этапах развития процесса без внелегочных поражений.

1. Для уменьшения количества диагностических ошибок установление диагноза «саркоидоз» должно обязательно сопровождаться гистологической верификацией.

2. Всех пациентов с подозрением на саркоидоз, впервые поступающих в медицинские организации, вне зависимости от стадии процесса и результатов предшествующего обследования, необходимо направлять на консультацию фтизиатра, выполняя перед этим диагностический минимум для исключения активного туберкулеза.

3. При курации больных с диагнозом «саркоидоз», в том числе установленным по результатам гистологического исследования, необходимо сохранять «фтизиатрическую настороженность», особенно при назначении системных глюкокортикостероидов.

Поступила в редакцию 01.11.2022 г.

Сведения об авторах:

Данцев Владимир Викторович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID 0000-0002-9621-5393;

Зарецкий Борис Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID 0000-0002-4002-1899;

Мучаидзе Рубен Девильевич — преподаватель кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID 0000-0002-1975-2136;

Спицын Михаил Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID 0000-0001-6722-359X;

Фигурин Игорь Стефанович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой организации здравоохранения и профилактической медицины Медико-социального института; 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; ORCID 0000-0001-8107-2062;

Фоминих Ольга Владимировна — клинический ординатор при кафедре терапии усовершенствования врачей № 1 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID 0000-0002-9256-6997.



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

Хирургическое лечение острого артериального тромбоза нижней конечности у пациента молодого возраста на фоне новой коронавирусной инфекции

Г.Г. Хубулава¹, К.Л. Козлов^{1,4}, Н.Н. Яковлев^{2,3,4}, Н.Г. Лукьянов¹,
А.Б. Тюменев², К.В. Китачев¹, В.Л. Магафуров¹, О.И. Кудрявцев^{2,4},
Д.А. Стрелков², А.В. Быковский², Е.О. Лебеденко⁴

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Мариинская больница, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский государственный университет

⁴Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Surgical treatment of acute arterial thrombosis of the lower limb in a young patient affected by a new coronavirus infection

G. Khubulava¹, K. Kozlov^{1,4}, N. Yakovlev^{2,3,4}, N. Lukyanov¹,
A. Tyumenev², K. Kitachev¹, V. Magafurov¹, O. Kudryavtsev^{2,4},
D. Strelkov², A. Bykovskiy², E. Lebedenko⁴

¹Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

²Mariinsky Hospital, St. Petersburg

³St. Petersburg State University

⁴St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

В данной статье представлен клинический случай лечения артериального тромбоза левой нижней конечности на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Вирус инфекции COVID-19 появился более двух лет назад и помимо основного патогенетического влияния вируса на легкие был выявлен системный характер воздействия на организм в целом, затрагивая в том числе и систему гемостаза. Были выявлены осложнения, отягощающие течение заболевания, такие как артериальные тромбозы и тромбозы артерий нижних конечностей на фоне антикоагулянтной терапии, в большем количестве случаев приводящие к ампутации конечностей. Данное клиническое наблюдение

демонстрирует отягощенное течение заболевания и комплексный хирургический подход, позволивший сохранить нижнюю конечность и жизнь больного на фоне новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: артериальный тромбоз, инфекция COVID-19, новая коронавирусная инфекция, острая ишемия конечности, тромбэмбоlectомия, тромбэкстракция

Summary

This article presents a clinical case of treating arterial thrombosis of the left lower limb against the background of a severe course of a new coronavirus infection.

The COVID-19 infection virus appeared more than two years ago, and in addition to the main pathogenetic effect of the virus on the lungs, the systemic nature of the effect on the body as a whole was revealed, including involvement of the hemostasis system. Complications aggravating the course of the disease were identified, such as arterial thrombosis and thromboembolism of the arteries of the lower extremities against the background of anticoagulant therapy, in many cases leading

to amputation. This clinical observation demonstrates the burdened course of the disease and a comprehensive surgical approach that allowed the patient's lower limb and life to be preserved against the background of a new coronavirus infection.

Key words: arterial thrombosis, COVID-19 infection, new coronavirus infection, acute limb ischemia, thromboembolism, thromboextraction

Введение

Впервые информация о новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) была получена после вспышки заболевания в городе Ухань (Китай) в 2019 г. [1].

По результатам исследований Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 11 июня 2020 г., общее число инфицированных составило более 7,1 млн человек с развитием летального исхода в более чем 400 тыс. случаев (расчетная смертность составила около 5,7%) [2]. Одним из тяжелых осложнений при новой коронавирусной инфекции является поражение сосудистой системы как из-за повреждения эндотелия самих сосудов, так и вследствие развития тромботических осложнений, в том числе в артериальной системе [3]. Данное поражение, как правило, встречается при средней и тяжелой формах заболевания, и в настоящее время этому вопросу посвящено небольшое количество рандомизированных клинических исследований [3, 4].

Анализ данных литературы показал, что частота встречаемости острых артериальных тромботических тромбозов варьирует от 0,39 до 11,1% [5–7].

Зависимость развития артериального тромбоза от степени тяжести COVID-19 пока остается предметом

дискуссии. В большинстве исследований отмечается, что тромботические поражения чаще развиваются при средней и тяжелой формах коронавирусной инфекции [8], в других работах продемонстрировано, что острая ишемия может иметь место и при легкой форме COVID-19 у пациентов молодого возраста [9]. F. Veure и соавт. (2020) наблюдали 24-летнего мужчину с тромбозом бедренной артерии после нетяжелой формы коронавирусной инфекции и отметили, что других этиологических факторов тромботического поражения сосудов у пациента не было. Тромботический процесс развился в интактном сосуде, в связи с чем авторы рекомендуют продленную антикоагулянтную терапию, даже если инфекция не тяжелая и пациенты молодые [10].

Таким образом, острая артериальная ишемия конечностей может манифестировать на фоне легкого течения новой коронавирусной инфекции у пациентов среднего возраста, что, в свою очередь, может привести к тяжелой, ранней инвалидизации и снижению качества жизни.

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 42 лет, поступил в инфекционный стационар СПб ГБУЗ «Мариинская больница» 25.12.2020. Из анамнеза известно, что с 17.12.2020 по 24.12.2020 находился на лечении в 7-м инфекционном отделении Мариинской больницы, где был установлен диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19, средне-тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония.

Выполнена КТ грудной клетки, выявлены признаки полисегментарной пневмонии КТ-1-2 (рис. 1).

17.12.2020. Описание компьютерной томографии грудной клетки. Выполнена МСКТ органов грудной полости с реконструкцией срезов по 1,0 мм без внутривенного контрастирования.

Во всех долях обоих легких, преимущественно в периферических отделах, на фоне ретикулярных изменений определяются участки понижения воздушности по типу «матового стекла» неправильной и округлой формы. Вовлечено в патологический процесс 44% легочной паренхимы. В S₁×2 слева булла/

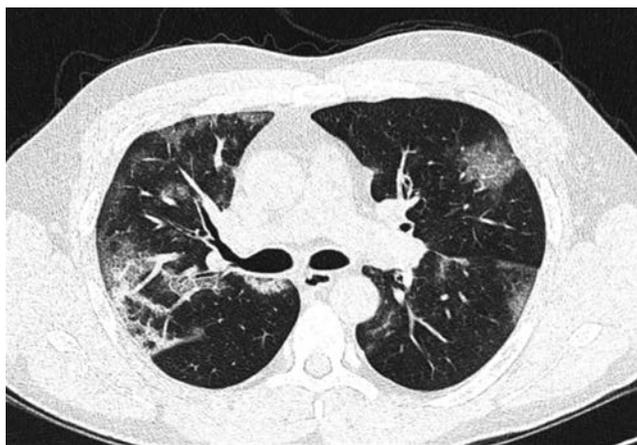


Рис. 1. КТ грудной клетки с признаками полисегментарной пневмонии КТ-1-2

воздушная киста диаметром 14 мм. В верхушке справа единичные участки парасептальной эмфиземы.

Трахея, главные, долевы́е и сегментарные бронхи проходимы, не деформированы, ход их не нарушен.

Аорта и легочные артерии не расширены. В полости перикарда жидкости нет.

В средостении патологические объемные образования и увеличенные лимфатические узлы не определяются. Над-, подключичные и подмышечные лимфатические узлы не увеличены.

В плевральных полостях жидкости нет.

Костных деструктивных изменений в зоне сканирования не выявлено.

Заключение: двусторонняя полисегментарная интерстициальная инфильтрация (высокая вероятность вирусной пневмонии COVID-19, распространенность КТ-2). Единичные эмфизематозные изменения в легких.

После проведенного курса противовирусной (фавипиравир 1800 мг 1 раз в сутки далее по 800 мг 2 раза в сутки), антикоагулянтной (клексан по 0,8 г 2 раза в сутки подкожно), дезагрегантной (плавикс по 75 мг в сутки) противовоспалительной (преднизолон 90 мг 2 раза в сутки внутривенно, таблетки ибупрофен 400 мг 2 раза в сутки внутрь) и симптоматической (ацетилцистеин 200 мг по 1 пакету 3 раза в день) терапии пациент был в удовлетворительном состоянии выписан по месту жительства (мазок ПЦР отрицательный) 24.12.2020.

Больному даны рекомендации по приему антикоагулянтной терапии (Ксарелто по 15 мг 1 раз в сутки), дезагрегантной (таблетки Плавикс 75 мг 1 раз в день), симптоматическая терапия (ацетилцистеин 200 мг по 1 пакету 3 раза в день, таблетки Ибупрофен 400 мг 2 раза в сутки внутрь).

Однако уже на следующий день 25.12.2020 г. на фоне общего благополучия у пациента резко появилась боль во всей левой нижней конечности, похолодел кожный покров, появилось онемение в стопе, голени и бедре.

С явлениями выраженного болевого синдрома в левой стопе и голени пациент был повторно госпитализирован в стационар в 8-е инфекционное отделение СПб ГБУЗ «Мариинская больница».

При осмотре сосудистым хирургом был установлен диагноз.

Основной: новая коронавирусная инфекция, среднетяжелое течение.

Осложнения: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония.

Острый артериальный тромбоз подвздошно-бедренно-подколенного-берцового сегмента левой нижней конечности, острая артериальная ишемия 2б стадии по В.С. Савельеву.

По результатам биохимического анализа крови при поступлении: Д-димер — 469 нг/мл, ферритин — 130,5 нг/мл, С-реактивный белок — 5,4 мг/л.

25.12.2020 при поступлении пациенту выполнена МСКТ-ангиография артерий нижних конечностей (омнипак 300–100 мл).

Данные протокола. В стенках дистальных отделов брюшной аорты, попавших в зону сканирования, определяются кальцинированные атеросклеротические бляшки, гемодинамически незначимые.

В дистальных отделах аорты определяется дефект контрастирования, обусловленный тромботическими массами, в просвете левой общей и наружной подвздошной артерии, окклюзируя ее просвет. Также тромботические массы определяются в дистальных отделах левой глубокой бедренной артерии, субокклюзируя ее просвет, распространяясь в ее ветви. Левая малоберцовая артерия дистальной трети не контрастируется (окклюзирована?). Левые внутренняя и наружная подвздошные артерии, общая, поверхностная бедренная артерия, подколенная, передняя и задняя большеберцовые артерии, а также ветви правой общей подвздошной артерии, артерии правой нижней конечности контрастируются удовлетворительно.

Заключение: КТ-картина тромбоза левой общей подвздошной, левой глубокой бедренной артерии. Отсутствие контрастирования левой малоберцовой артерии в нижней трети (тромбоз?). Атеросклероз брюшного отдела аорты.

С учетом острого характера ишемии пациент в экстренном порядке был взят в операционную и выполнена операция: тромбэмболектомия из подвздошно-бедренного и подколенно-берцового сегментов артерии левой нижней конечности

26.12.2020. 05:30–07:40. Протокол операции № 1. Под эндотрахеальным наркозом выполнен доступ с общей бедренной, поверхностной бедренной и глубокой бедренной артерии левого бедра. Артерии выделены, не пульсируют, взяты на держалки. Системно введено 5 тыс. ЕД гепарина, артерии пережаты, выполнена поперечная артериотомия, зонд Фогарти 8Fg заведен в проксимальном направлении и получены свежие тромботические массы из просвета левых подвздошных артерий. После этапа тромбэктомии получен удовлетворительный магистральный кровоток. Артериотомическое отверстие ушито нитью пролен 6.0, запуск кровотока. Артерии пульсируют. Интраоперационно выполнено ультразвуковое дуплексное ангиосканирование подколенной артерии и артерий левой голени, по результатам ЦДК кровотока на задней большеберцовой (ЗББА) и передней большеберцовой артерии (ПББА) не определяется. Принято решение о выполнении дополнительного доступа к дистальной порции подколенной артерии и артериям

левой голени. Артерии выделены, подколенная артерия пульсирует, ЗББА и ПББА не пульсируют. Сосуды взяты на держалки и пережаты. Выполнена поперечная артериотомия подколенной артерии на уровне ее бифуркации на переднюю большеберцовую артерию и тibiоперонеальный ствол. Зонд Фогарти 4Fr проведен в дистальном направлении, удалены свежие тромботические массы из просвета берцовых артерий, получен удовлетворительный ретроградный кровоток. Артериотомическое отверстие ушито нитью пролен 6/0, запуск кровотока. Пульсация на ЗББА и ПББА восстановлена. Гемостаз, дренирование, ушивание ран, наложение асептической повязки.

После операции пациент был переведен в палату инфекционного отделения, где получал реологическую (реополиглюкин 200,0 2 раза в день внутривенно) и антикоагулянтную (клексан 0,8 г 2 раза в день подкожно) терапию.

В показателях биохимического анализа крови отмечено увеличение уровня Д-димера до 469 нг/мл, С-реактивного белка до 38,8 мг/л, ферритина до 56,5 мг/л. При наблюдении больного в палате было отмечено потепление кожного покрова левого бедра и голени, появилась периферическая пульсация на подколенной артерии, однако сохранялись признаки некомпенсированной ишемии левой стопы (отсутствие активных движений и проприоцептивной чувствительности).

С учетом наличия некомпенсированной ишемии левой голени и стопы больной в экстренном порядке был доставлен в гибридную рентгеноперационную.

Первым этапом была выполнена селективная ангиография левой нижней конечности 26.12.2020 (13:50–14:10). При селективной ангиографии определяется окклюзия задней большеберцовой и малоберцовой артерии, передняя большеберцовая артерия контрастируется до уровня стопы, далее не визуализируется (рис. 2, 3).

Принято решение о выполнении оперативного вмешательства — тромбаспирации и тромбэктомии из артерий левой нижней конечности 26.12.2020 (14:10–16:30):

Протокол операции № 3. Под местной анестезией (2,0 мл 1,0% раствора лидокаина) пунктирована правая бедренная артерия. По опорному проводнику контралатерально в поверхностную бедренную артерию слева заведен доставочный катетер Destination 7,5F. Проводник Fielder 0,014 300,0 мм, при поддержке микрокатетера FineCross 150 проведен через заднюю большеберцовую артерию, артерии стопы в просвет передней большеберцовой артерии. В зоне нижней трети голени с переходом на стопу выполнена баллонная ангиопластика баллоном Amphirion 2,0 — 150 мм (8 атм.) в течение 60 с трижды. Второй проводник Fielder 0,014 300,0 мм проведен через зону окклюзии



Рис. 2. Передняя большеберцовая артерия в верхней трети голени



Рис. 3. Окклюзия берцовых артерий в нижней трети голени



Рис. 4. Проведение проводников по берцовым артериям

передней большеберцовой артерии через артерии стопы в просвет задней большеберцовой артерии (рис. 4, 5). В зоне окклюзии выполнена баллонная ангиопластика Amphirion 2,0 — 150 мм (8 атм.) в течение 60 с дважды. Кровоток восстановлен на задней большеберцовой артерии и передней большеберцовой артерии до уровня голеностопного сустава щели. Скорость кровотока увеличилась. Попытки тромбаспирации из артерий стопы катетером Sofia 5Fr без эффекта. Пункционное отверстие ушито устройством EchoSeal.

При пальпации определяется отчетливая пульсация на задней большеберцовой артерии.

После вмешательства явления острой ишемии левой голени и стопы купированы. Пациент получал антикоагулянтную терапию (клексан по 0,8 г 2 раза в сутки подкожно) и антиагрегантную терапию (плавикс по 75 мг в сутки внутрь), а также курс противовоспалительной терапии (преднизолон 90 мг 2 раза в день внутривенно).



Рис. 5. Проведение проводников до уровня плантарной дуги

09.01.2021 больной в удовлетворительном состоянии был выписан из отделения на амбулаторное лечение, осмотрен через год, кровообращение в конечности компенсировано.

Обсуждение

В данном клиническом случае отмечено влияние новой коронавирусной инфекции на систему гемостаза, коагуляции и тромбообразования у пациента молодого возраста на фоне пневмонии средней степени тяжести. Это отражается в количественных показателях содержания Д-димера, С-реактивного белка и ферритина. Увеличение этих показателей отмечено в момент прогрессирования острой ишемии левой нижней конечности. Необходимо отметить, что тромбоз артериального русла возник не только в крупных магистральных артериях, но и в артериях стопы, что, в свою очередь, потребовало применения катетерной тромбэкстракции из артерий голени и плантарной дуги, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395, (10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19). Dashboard 2020 [cited 2020 02.06]. Available at: <https://covid19.who.int/>.
3. Muñoz-Rivas N., Abad-Motos A., Mestre-Gómez B., Sierra-Hidalgo F., CortinaCamarero C., Lorente-Ramos R.M et al. Systemic thrombosis in a large cohort of COVID-19 patients despite thromboprophylaxis: A retrospective study. *Thrombosis Research* 2021; 199: 132–142. DOI: 10.1016/J.THROMRES.2020.12.024.
4. McBane R.D. 2nd. Arterial thrombosis and coronavirus disease 2019. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96 (2): 274–276. doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.12.009.
5. Etkin Y., Conway A.M., Silpe J., Qato K., Carroccio A., Manvar-Singh P. et al. Acute arterial thromboembolism in patients with COVID-19 in the New York City Area. *Ann. Vasc. Surg.* 2021; 70, P. 290–294. doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.085.
6. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G., Pegorer M.A., Attisani L., Cossu L.G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Vasc. Surg.* 2020; 72 (6): 1864–1872. doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.483.
7. Kashi M., Jacquin A., Dakhil B., Zaimi R., Mahé E., Tella E. et al. Severe arterial thrombosis associated with COVID-19 infection. *Thromb Res.* 2020; 192: 75–77. doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.025.
8. Ilonzo N., Rao A., Berger K., Phair J., Vouyouka A., Ravin R. et al. Acute thrombotic events as initial presentation of patients with COVID-19 infection. *J. Vasc. Surg. Cases Innov Tech.* 2020; 6 (3): 381–383. doi. org/10.1016/j.jvscit.2020.05.011.
9. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (20): e60. doi.org/10.1056/NEJMc2009787.
10. Veyre F., Poulain-Veyre C., Esparcieux A., Monsarrat N., Aouifi A., Lapeze J. et al. Femoral arterial thrombosis in a young adult after nonsevere COVID-19. *Ann. Vasc. Surg.* 2020; 69: 85–88. doi. org/10.1016/j. avsg.2020.07.013.

Поступила в редакцию 14.10.2022 г.

Сведения об авторах:

Хубулава Геннадий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, начальник первой кафедры и клиники усовершенствования врачей им. П.А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: ggkh07@rambler.ru; ORCID 0000-0001-9093-8024; SPIN 1007-8730;

Козлов Кирилл Ленарович — доктор медицинских наук, профессор первой кафедры и клиники усовершенствования врачей № 1 им. П.А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ORCID 0000-0001-7257-5768; SPIN 4652-6062;

Яковлев Николай Николаевич — кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением сосудистой хирургии Мариинской больницы; 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56; e-mail: yacovlevnn@mail.ru; ORCID 0000-0003-0980-4657; SPIN 9667-8347;

Лукьянов Николай Георгиевич — кандидат медицинских наук, доцент первой кафедры и клиники усовершенствования врачей им. П.А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ORCID 0000-0001-7257-5768 SPIN 9167-5756;

Тюменев Алексей Борисович — врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии Мариинской больницы; 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56; e-mail: atyumenev@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2468-8714;

Китачев Кирилл Витальевич — кандидат медицинских наук, начальник отделения сосудистой хирургии первой кафедры и клиники усовершенствования врачей им. П.А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kitachov@mail.ru; ORCID 0000-0002-3244-9561;

Магафуров Владик Лирикович — ординатор первой кафедры и клиники усовершенствования врачей им. П.А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: magafurov1997@list.ru; ORCID 000-0003-0036-0527;

Кудрявцев Олег Игоревич — кандидат медицинских наук, врач-хирург рентгенэндovasкулярных методов диагностики и лечения отделения рентгенэндovasкулярных методов диагностики и лечения Мариинской больницы; 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56; e-mail: olegkudriavcev47@gmail.com; ORCID 0000-0003-1030-5337; SPIN 2189-5152;

Стрелков Дмитрий Алексеевич — врач-хирург рентгенэндovasкулярных методов диагностики и лечения отделения рентгенэндovasкулярных методов диагностики и лечения Мариинской больницы; 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56; e-mail: dmitristrelkov11@gmail.com; ORCID 0000-0002-4273-5086;

Быковский Андрей Валерьевич — кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии Мариинской больницы; 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56; e-mail: andreibkovskiy@mail.ru; ORCID 0000-0001-5049-377X;

Лебеденко Евгений Олегович — научный сотрудник лаборатории патологической физиологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии; 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3; e-mail: lebedosnestle@gmail.com; ORCID 0000-0002-8449-8859; SPIN 5974-2679.

Когда требуется выполнение дополнительной остеотомии Akin при выполнении остеотомии scarf при легких и средних деформациях *hallux valgus*?

А.А. Акулаев¹, И.Г. Беленький^{1,2}, К.А. Тищенко¹, А.А. Повалий¹, А.А. Иванов¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет

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

When it is necessary to perform an additional akin osteotomy with a scarf osteotomy for mild and moderate deformities of *hallux valgus*?

A. Akulaev¹, I. Belen'kij^{1,2}, K. Tishchenkov¹, A. Povalij¹, A. Ivanov¹

¹St. Petersburg State University

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

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Актуальность. Сегодня остеотомия scarf является распространенной методикой лечения приобретенной деформации *hallux valgus* (HV). При этом в результате остеотомии scarf не устраняется патологический *hallux valgus* межфаланговый угол (interphalangeal angle — HVIPA). С целью коррекции последнего возможно выполнение остеотомии основания основной фаланги I пальца (osteotomy Akin). Имеется ограниченное количество объективных данных сравнения рентгенологических и функциональных результатов лечения больных с деформацией HV легкой и средней степени, которым выполнялась либо только остеотомия scarf, либо остеотомия scarf в сочетании с дополнительной остеотомией Akin. **Цель исследования:** сравнить клинические и рентгенологические результаты выполнения изолированной остеотомии scarf и двойной остеотомии scarf и Akin у пациентов с деформацией переднего отдела стопы HV легкой и средней степени тяжести. **Материалы и методы исследования.** В исследование вошли 187 пациентов (187 стоп) с деформацией переднего отдела стопы HV

легкой и средней степени тяжести, которые были разделены на две группы. В первую группу, где в дополнение к остеотомии scarf выполнялась операция Akin, вошло 86 пациентов (86 стоп). Во вторую группу, где выполнялась только остеотомия scarf, был включен 101 пациент (101 стопа). По всем показателям группы сопоставимы и не имели достоверных различий. Исключение составлял HVIPA, который был достоверно больше в первой, так как пороговым значением для выполнения дополнительной остеотомии Akin являлась его величина 9° и более. Все пациенты прошли клиническое обследование, рентгенологический контроль и анкетирование по шкалам AOFAS, VASi MOXFQ до операции, на 12-й и 24-й месяцы после операции. Объективную оценку качества устранения деформации *hallux valgus* проводили по трем угловым показателям: HVIPA, угол *hallux valgus* (*hallux valgus angle* — HVA), первый межплюсневый угол (1–2 intermetatarsal angle — 1–2 IMA). **Результаты.** Не получено статистически значимых различий анатомических и функциональных результатов лечения больных исследуемых групп. Не выявлено достоверно значимых

изменений исследуемых показателей на сроках 12 и 24 мес после операции как внутри каждой группы, так и в сравнении групп между собой. **Заключение.** Для достижения хороших результатов при коррекции вальгусной деформации I пальца следует учитывать анатомию фаланг I пальца. Коррекция вальгусной деформации межфалангового сустава при показателе HVIPA 9° и более рекомендуется для предотвращения потери коррекции после остеотомии первой плюсневой кости. Несмотря на увеличение травматичности вмешательства, остеотомия Akin, выполненная по показаниям в дополнение к остеотомии scarf, не требует коррекции программы послеоперационной реабилитации, не оказывает отрицательного влияния на анатомический и функциональный результаты лечения, не приводит к увеличению доли осложнений.

Ключевые слова: *hallux valgus*, остеотомия Akin, остеотомия scarf

Summary

Introduction. Scarf osteotomy is a common method of treating acquired hallux valgus deformity today. At the same time, as a result of scarf osteotomy, the pathological hallux valgus interphalangeal angle (HVIPA) is not eliminated. In order to correct the latter, it is possible to perform an osteotomy of the base of the main phalanx of the 1st finger (Akin osteotomy). There is a limited amount of objective data comparing the radiological and functional results of treatment of patients with mild and moderate HV deformity who underwent solely either scarf osteotomy or scarf osteotomy in combination with additional Akin osteotomy. The aim of the study was to compare the clinical and radiological results of isolated scarf osteotomy and a double scarf and Akin osteotomy in patients with mild and moderate HV forefoot deformity. **Materials and methods.** The study included 187 patients (187 feet) with HV anterior deformity of mild and moderate severity, who were divided into 2 groups. The first group, where Akin surgery was performed in addition to scarf osteo-

my, consisted of 86 patients (86 feet). 101 patients (101 feet) were included in the second group, where only scarf osteotomy was performed. According to all indicators, the patients of the groups were comparable and had no significant differences. The exception was the hallux valgus interphalangeal angle (HVIPA), which was significantly larger in the first group A, since the threshold value for performing an additional Akin osteotomy was the HVIPA value of 9° or more. All patients underwent clinical examination, X-ray control and questionnaires of AOFAS, VAS and MOXFQ scales before surgery, as well as on the 12th and 24th months after surgery. An objective assessment of the quality of hallux valgus deformation elimination was carried out according to three angular indicators: hallux valgus interphalangeal angle (interphalangeal angle — HVIPA), *hallux valgus* angle (*hallux valgus* angle — HVA), the first intermetatarsal angle (1–2 intermetatarsal angle — 1–2 IMA). **Results.** There was no statistically significant difference in anatomical and functional results of treatment of patients of the studied groups. In addition, there were no significant changes in the studied indicators at 12 and 24 months after surgery, both within each group and in comparison of the groups with each other. **Conclusion.** To achieve good results when correcting the hallux valgus of the first toe, the anatomy of the phalanges of the first toe should be taken into account. Literature data, as well as the results of our studies indicate that correction of valgus deformity of the interphalangeal joint with an HVIPA of 9° or more is recommended to prevent loss of correction after osteotomy of the first metatarsal. Despite the increase in the traumatic nature of the intervention, Akin osteotomy performed in addition to scarf osteotomy according to appropriate indications does not require correction of the postoperative rehabilitation program, does not adversely affect the anatomical and functional outcome of treatment, does not lead to an increase in the proportion of complications.

Key words: hallux valgus, Akin osteotomy, scarf osteotomy

Введение

Hallux valgus (HV) является сложной прогрессирующей приобретенной деформацией переднего отдела стопы, характерная особенность которой — отклонение кнутри первой плюсневой кости и пронация I пальца стопы. Хирургическое лечение деформации стопы, как правило, направлено на устранение болевого синдрома, в то же время косметический компонент также важен [1]. Сегодня общепринято, что для устранения деформации HV легкой и средней степени

обязательно выполнение остеотомии первой плюсневой кости на различных уровнях или артродеза первого плюсне-клиновидного сустава [2]. При этом предложено большое количество различных вариантов остеотомий, и наиболее часто применяемой методикой является остеотомия scarf [3]. Изначально scarf — это плотницкий термин, описывающий соединение концов двух деревянных деталей и надежное скрепление так, чтобы они перекрывали друг друга за счет увеличенной площади, создавая надежное соединение. Z-образная остеотомия первой плюсневой

кости впервые была описана Burtaran в 1976 г. Тем не менее термин «scarf» был впервые использован Weil, который в соавторстве с Borrelli в 1991 г. представил результаты более 1000 подобных операций [4]. Затем техника операции была изменена и популяризирована Barouk [5]. В настоящее время существуют как традиционные методы проведения остеотомии scarf, так и способы выполнения этих операций с применением индивидуальных шаблонов-направителей [6, 7].

Сегодня остеотомия scarf является универсальной методикой и включает в себя несколько этапов: релиз мягких тканей, коррекцию капсулы, остеотомию первой плюсневой кости. При этом в результате остеотомии scarf не устраняется патологический *hallux valgus* межфаланговый угол (*hallux valgus interphalangeal angle* — HVIPA). С целью коррекции последнего возможно выполнение остеотомии основания основной фаланги I пальца (Akin-osteotomy). Показания к дополнительному выполнению остеотомии Akin описаны в литературе [8]. Нередко решение о ее выполнении определяет хирург во время операции для достижения оптимальной коррекции костной деформации, а также получения удовлетворительного косметического результата [9, 10].

Несмотря на широкую распространенность операции Akin, на сегодняшний день имеется ограниченное количество объективных данных сравнения рентгенологических и функциональных результатов лечения больных с HV легкой и средней степени, которым выполнялась либо только остеотомия scarf, либо остеотомия scarf в сочетании с дополнительной проксимальной остеотомией Akin.

Цель исследования

Сравнить клинические и рентгенологические результаты выполнения изолированной остеотомии scarf и двойной остеотомии scarf и Akin у пациентов с деформацией переднего отдела стопы HV легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 187 пациентов (187 стоп) с деформацией переднего отдела стопы HV легкой и средней степени тяжести. Все пациенты были прооперированы в Клинике высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова на 2-м травматологическом отделении в период с 01.05.2017 по 28.06.2020.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст более 18 лет;
- деформация HV легкой и средней степени тяжести;
- наличие болевого синдрома;
- индекс массы тела менее 30;

- отсутствие ревматоидных заболеваний;
- отсутствие сосудистой и неврологической патологии;
- стабильный первый плюснеклиновидный сустав;
- отсутствие значимых функциональных нарушений голеностопных, коленных, тазобедренных суставов, а также отсутствие клинических проявлений ДДЗП;
- добровольное согласие на оперативное вмешательство и исследование;
- возможность оценки результатов лечения через 24 мес после операции.

Hallux valgus угол (HVA), первый межплюсневый угол (IMA), угол HVIPA определяли по прямой рентгенограмме стопы, выполненной с нагрузкой. HVA определяли как угол между продольными осями первой плюсневой кости и проксимальной фаланги большого пальца стопы. При этом за легкую степень деформации принимали величину угла HVA от 15 до 28°, за среднюю степень — от 29 до 40°. Первый межплюсневый угол (IMA) определяли как угол между продольными осями первой и второй плюсневых костей. Его величина колебалась от 9 до 18°. При этом легкую степень деформации определяли при показателях HVA от 9 до 12°, среднюю степень — от 12 до 20°. Угол HVIPA оценивали как угол между продольными осями проксимальной и дистальной фаланг I пальца. Нормальным считали угол менее 9° [11].

Определение стабильности первого плюснеклиновидного сустава определяли с помощью теста, при котором одной рукой удерживали 2, 3, 4 и 5-ю плюсневые кости, не позволяя им смещаться относительно друг друга, затем другой рукой производили качательные движения в сагиттальной плоскости первого плюснеклиновидного сустава, определяя его гипермобильность при смещении 30–35° и более в сагиттальной плоскости и 10–15° и более — в горизонтальной [12].

Все пациенты проходили рентгенологический контроль и анкетирование по шкалам AOFAS (максимально 100 баллов) [13], VAS (максимально 100 баллов) [14] и MOXFQ (максимально 100 баллов) [15] до операции, на 12-й и 24-й месяц после операции. Объективную оценку качества устранения деформации HV проводили по трем угловым показателям: *hallux valgus* межфаланговый угол (*interphalangeal angle* — HVIPA), угол *hallux valgus* (*hallux valgus angle* — HVA), первый межплюсневый угол (1–2 *intermetatarsal angle* — 1–2 IMA).

Через 24 мес наблюдения проводили оценку наличия боли в переднем отделе стопы при нормальной ходьбе (метатарзалгий) и тугоподвижности в первом плюснефаланговом суставе, которую определяли как

снижение тыльного сгибания более чем на 20% по сравнению с неповрежденной стопой или менее 60% объема движений от средней нормы, за которую принимали разгибание 70° и сгибание 35°, с общим объемом движений 105° [16].

Пороговым значением для определения показаний к выполнению остеотомии Akin считали предоперационный HVIPA 9° [17, 18].

Все пациенты были разделены на две группы: в первой группе в дополнение к остеотомии scarf выполнялась операция Akin, во второй — только остеотомия scarf.

В первую группу вошли 86 пациентов (86 стоп) — 82 женщины (95,35%), 4 мужчин (4,65%), у них зарегистрированы 21 деформация легкой степени (24,42%), 65 деформаций средней степени тяжести (75,58%). Средний возраст пациентов в группе составил 53,79±13,07 года. Во вторую группу был включен 101 пациент (101 стопа) — 97 женщин (96,04%) и 4 мужчин (3,96%), у них зарегистрированы 31 деформация легкой степени (30,69%), 70 деформаций средней степени тяжести (69,31%). Средний возраст пациентов в группе составил 55,38±11,67 года. Основные угловые показатели групп и данные анкетирования перед исследованием указаны в табл. 1.

По всем показателям пациенты группы были сопоставимы и не имели достоверных различий. Исключе-

ние составлял HVIPA, который был достоверно больше в первой группе ($p < 0,01$).

Хирургическая техника

Все операции выполнены одним и тем же хирургом под регионарной анестезией с блокадой седалищного нерва под ультразвуковой визуализацией. Все хирургические операции проводились в положении лежа на спине и при наложении пневматического турникета с использованием техники, описанной H.J. Trnka [3].

Послеоперационное ведение

Со второго дня после операции пациентам разрешали нагрузку на оперированную нижнюю конечность в послеоперационной обуви (ботинок Барука) в течение 4 нед с момента операции с последующим переходом на обычную обувь [19]. В течение первой недели после операции производили наложение корректирующей бинтовой повязки. Швы снимали на 14-е сутки после операции. С пятой недели после операции начинали занятия лечебной физкультурой [19], которые проводились специалистами ЛФК до 5–8 нед после операции. При этом выполняли активные упражнения, направленные на укрепление мышц голени, мануальную разработку движений в плюснефаланговых суставах.

Статистические методы

Анализ данных проведен с использованием программы Statistica 12 с применением встроенных пакетов расчетов по критериям. Для определения нормальности распределения выборки применяли критерии Колмогорова и Шапиро–Уилка. Для определения непрерывных величин использовали критерий Манна–Уитни для независимых непараметрических выборок и t-критерий Стьюдента для независимых параметрических выборок. Использовали критерий Вилкоксона для зависимых непараметрических выборок и t-критерий Стьюдента для зависимых параметрических выборок, для повторных наблюдений.

Достоверными считали значения статистического уровня значимости различий $< 0,05$.

Результаты исследования

В раннем послеоперационном периоде осложнения, связанные с заживлением раны и инфекцией, зарегистрированы не были. Все пациенты обеих клинических групп получили реабилитационное лечение в соответствии с описанным выше протоколом.

В дальнейшем нами были оценены среднесрочные и отдаленные результаты оперативного лечения. Сравнительный анализ функциональных результатов по шкалам AOFAS, VASFA, MOXFQ на всех сроках

Таблица 1

Характеристики исследуемых групп до оперативного вмешательства

Показатель	Группа		p
	первая	вторая	
<i>Пол</i>			
Женский (%)	82 (95,35)	97 (96,04)	0,82
Мужской (%)	4 (4,65)	4 (3,96)	
<i>Уровень деформации</i>			
Легкой степени (%)	21 (24,42)	31 (30,69)	0,34
Средней степени (%)	65 (75,58)	70 (69,31)	
<i>Угловые показатели</i>			
HVIPA	12,36±1,65	6,02±2,01	<0,01*
HVA	24,62±6,24	23,69±5,58	0,25
IMA	15,52±2,85	15,48±2,99	0,98
<i>Данные анкетирования</i>			
AOFAS	55,41±15,46	55,29±16,93	0,92
VASFA	64,9±15,16	63,96±17,17	0,82
MOXFQ	62,59±16,79	62,12±17,88	0,98

*Различия достоверны.

наблюдения показал отсутствие достоверных различий между подгруппами по признаку наличия или отсутствия дополнительных остеотомий в первой и второй группе. Анатомические результаты коррекции деформации, выраженные в величине углов HVIP, HVA и IMA, также не имели достоверных различий при сравнении подгрупп по признаку наличия остеотомий. Не отмечено достоверных различий во времени выполнения операции, количеству осложнений и рецидивов деформации. Результаты исследования представлены в табл. 2 и на рис. 1 и 2.

Сравнение динамики изменения изучаемых параметров производили на сроках 12 и 24 мес после операции. При этом не выявлено статистически значимых изменений HVIPA ($p=0,15$), HVA ($p=0,13$), IMA ($p=0,09$).

Анализ показал отсутствие статистически значимых различий анатомических и функциональных результатов лечения больных исследуемых групп. Кроме того, не выявлено достоверно значимых изменений исследуемых показателей на сроках 12 и 24 мес после операции как внутри каждой группы, так и при сравнении групп между собой.

Обсуждение результатов

Вопрос о необходимости выполнения дополнительной остеотомии Akin в дополнение к остеотомии scarf на сегодняшний день остается дискуссионным. С одной стороны, является очевидным желание пациента и хирурга получить оптимальное восстановле-

ние анатомии переднего отдела стопы, что предпочтительно как с ортопедических, так и с косметических позиций. Очевидно, что рентгенологический результат после scarf остеотомии лучше при выполнении остеотомии Akin [20]. С другой стороны, дополнительная остеотомия Akin увеличивает травматичность операции и теоретически может увеличить вероятность ранних послеоперационных осложнений.

Тем не менее ряд авторов опубликовали данные о положительных результатах подобных операций. Так, M. Lee и соавт. сообщают, что применение открытой остеотомии первой плюсневой кости в сочетании с остеотомией Akin дает хорошие результаты. Они отметили улучшение показателей AOFAS с 57,3 балла до операции до 84,1 балла после хирургического вмешательства в группе scarf+Akin, с 61,8 до 88,9 балла в группе чрескожной остеотомии Chevron+Akin при отсутствии разницы между группами ($p=0,560$). В отношении показателей HVA ($7,6\pm 1,2^\circ$ в группе Chevron+Akin $10,1\pm 1,9^\circ$ и в группе scarf+Akin) разница между группами отсутствовала ($p=0,520$). IMA в группе Chevron+Akin составил $6,4\pm 0,8^\circ$, в группе scarf+Akin — $7,6\pm 0,9^\circ$ также при отсутствии статистически значимых различий ($p=0,270$) [10].

I.M. Garrido и соавт. в своем исследовании провели радиологическую оценку проведенных двойных остеотомий scarf и Akin. Ими было выявлено значительное улучшение ($p<0,001$) HVA, который в среднем скорректирован на $17,4^\circ$. Коррекция IMA в среднем составила $5,8^\circ$. При анкетировании улучшение было

Таблица 2

Результаты исследуемых групп на 12-й и 24-й месяц по угловым показателям и данным анкетирования и осложнениям, зарегистрированным на 24-й месяц

Показатель	Группа				p	
	первая		вторая		12 мес	24 мес
Период	12 мес	24 мес	12 мес	24 мес	12 мес	24 мес
<i>Угловые показатели</i>						
HVIP	6,53±3,7	7,15±3,71	7,2±3,98	7,79±3,94	0,24	0,27
HVA	5,51±4,22	6,12±4,21	5,72±3,58	6,29±3,56	0,34	0,49
IMA	5,32±2,88	5,96±2,9	4,97±2,59	5,56±2,57	0,49	0,39
<i>Данные анкетирования</i>						
AOFAS	82,8±8,09	83,69±8,65	83,4±9,52	83,86±11,34	0,39	0,49
VASFA	85,59±7,94	83,97±8,41	85,35±11,36	83,73±12,42	0,45	0,51
MOXFQ	42,5±13,42	38,34±13,35	40,4±14,18	36,67±14,41	0,31	0,38
<i>Осложнения</i>						
	24 мес		24 мес		p	
Метатарзалгии (%)	6 (6,98)		9 (8,91)		0,76	
Тугоподвижность (%)	9 (10,47)		8 (7,92)			

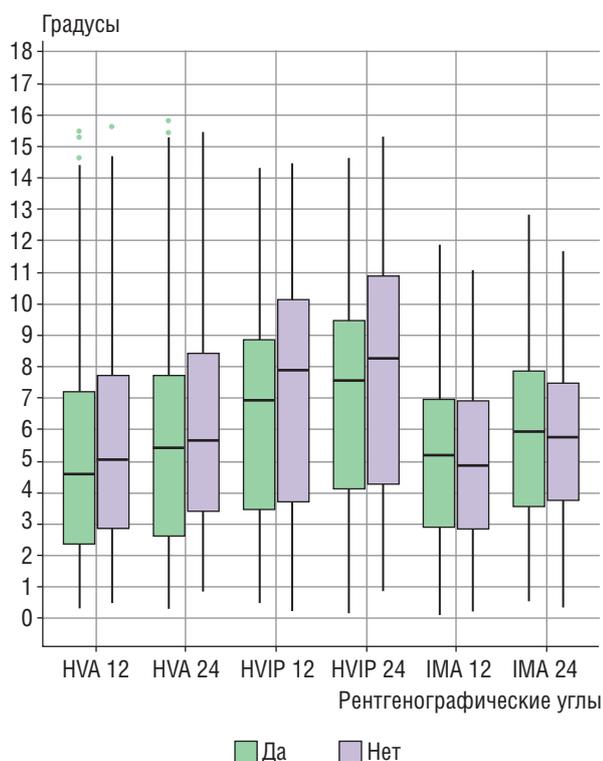


Рис. 1. Результаты сравнения групп по углам HVIPA, HVA, IMA на 12-й и 24-й месяц после операции

достигнуто по шкале AOFAS с 46 баллов до операции до 86 баллов после хирургического вмешательства ($p < 0,001$) [21]. Исследователи опирались на угол наклона дистальной суставной поверхности (Distal Methatarsal Articular Angle, DMAA) как ключевого показателя к остеотомии. Следует сказать, что оценка DMAA угла спорна, так как угол проекционный и разная методика его измерения может давать различные результаты. D.B. Frumberg и соавт. отметили, что DMAA не является постоянной величиной и зависит от проекции измерения [22].

A. Malviya и соавт. в своем исследовании показали, что группа, где выполнена scarf+Akin, двойная остеотомия показала сопоставимые результаты с группой, где выполнялась изолированная scarf-osteotomy, что согласуется с полученными нами результатами, но в группе изолированной scarf-osteotomy у 4% пациентов потребовалась дополнительная Akin-osteotomy, которая была выполнена вторым этапом [8]. Вероятно, это связано с тем, что авторами не были четко сформулированы показания к выполнению двойной остеотомии. Кроме того, ортопедами нередко недооценивается деформация межфалангового сустава I пальца стопы у пациентов с деформацией HV [23]. Это приводит к тому, что у пациентов, перенесших операцию по поводу деформации HV без дополнительной Akin-osteotomy, происходит увеличение HVIPA на 1,5° [17].

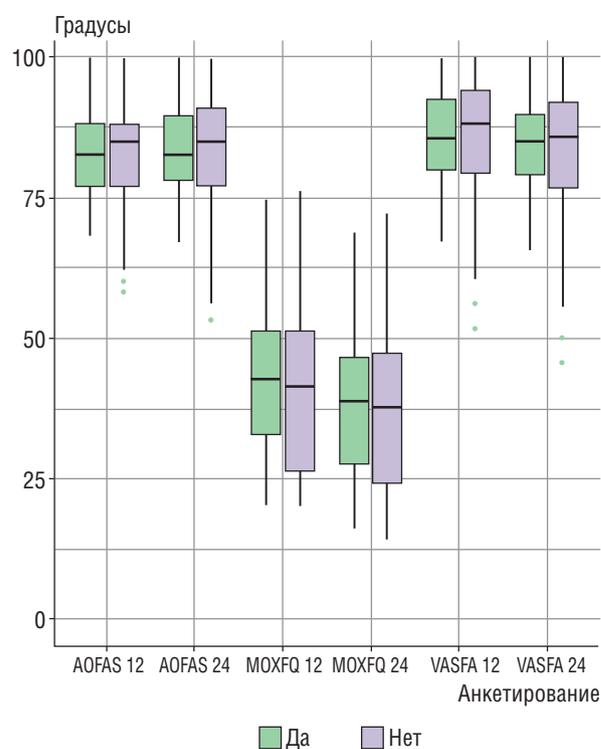


Рис. 2. Результаты сравнения групп по анкетированию AOFAS, VASFA, MOXFQ на 12-й и 24-й месяц после операции

Обнаруженные различия для HVIPA, как предполагается, возникают из-за гиперпронации проксимальной фаланги I пальца при деформации HV, приводящей к неправильной проекции на рентгенограмме стоя с нагрузкой [17].

Помимо костной коррекции деформации фаланг с помощью Akin остеотомии, на качество устранения деформации влияет баланс мягких тканей. Изменения натяжения тканей приводят к дополнительному корректирующему эффекту и приводят к лучшим значениям HVA [24]. Патомеханическая значимость мягких тканей при развитии вальгусной деформации стопы достаточно велика, поэтому удаление гипертрофированных мягких тканей, а также формирование капсульного шва играют важную роль в стабилизации сустава и должны быть частью всех корректирующих операций коррекции вальгусной деформации I пальца стопы [24].

Важным является вопрос о том, какой уровень деформации I пальца является пороговым для постановки показаний к остеотомии Akin. Ряд авторов рекомендуют выполнение этой операции при HVIPA выше 10° [1], другие исследователи в качестве порогового значения принимают 9° [17]. Именно последнее значение HVIPA выбрано нами в качестве ориентира при постановке показаний к дополнительному выполнению остеотомии Akin. Этот подход в полной мере доказал

свою состоятельность, на что указывают отсутствие достоверных различий в анатомических и функциональных результатах лечения между группами через 12 и 24 мес после операции, а также отсутствие прогрессирования деформации после операции.

Заключение

Для достижения хороших результатов при коррекции вальгусной деформации I пальца следует учитывать анатомию его фаланг. Данные литературы, а также результаты наших исследований указы-

вают на то, что коррекция вальгусной деформации межфалангового сустава при показателе HVIPA 9° и более может быть выполнена для предотвращения потери коррекции после остеотомии первой плюсневой кости. Несмотря на увеличение травматичности вмешательства, остеотомия Akin, выполненная в дополнение к остеотомии scarf по соответствующим показаниям, не требует коррекции программы послеоперационной реабилитации, не оказывает отрицательного влияния на анатомический и функциональный результат лечения, не приводит к увеличению доли осложнений.

Список литературы

1. Kaufmann G., Hofer P., Braitto M., Bale R., Putzer D., Dammerer D. Effect of Akin Osteotomy on Hallux Valgus Correction After Scarf Osteotomy With Hallux Valgus Interphalangeus. *Foot Ankle Int.* 2019; 40 (10): 1182–1188. doi: 10.1177/1071100719855043.
2. Бельский И.Г., Сергеев Г.Д., Олейник А.В., Майоров Б.А. Современные взгляды на хирургическое лечение hallux valgus. *Современные проблемы науки и образования* 2021 (6) 2021: 7–7 [Belenkiy I.G., Sergeev G.D., Oleynik A.V., Maiorov B.A. Modern views on surgical treatment of hallux valgus. *Modern Problems of Science and Education* 2021 (6) 2021: 7–7 (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31199>.
3. Trnka H.J., Bock P. SCARF-Osteotomie [SCARF osteotomy]. *Orthopade* 2017; 46 (5): 408–413. doi: 10.1007/s00132-017-3423-5.
4. Molloy A., Widnall J. Scarf osteotomy. *Foot Ankle Clin.* 2014; 19 (2): 165–180. doi: 10.1016/j.fcl.2014.02.001.
5. Samaras D., Gougoulis N., Varitimidis S. et al. Midterm experience of Scarf osteotomy as a new technique in a General Orthopaedic Department. *Foot (Edinb.)* 2019; 40: 68–75. doi: 10.1016/j.foot.2019.04.002.
6. Акулаев А.А., Повалий А.А. Опыт применения трехмерного предоперационного планирования и резекционных шаблонов-направителей при остеотомии scarf при легких и средних деформациях Hallux Valgus // *Кафедра травматологии и ортопедии* 2021; 2 (44): 41–48 [Akulaev A.A., Povalij A.A. Experience in using three-dimensional preoperative planning and resections guides templates for scarf osteotomy in mild and moderate deformities of Hallux Valgus. *Department of Traumatology and Orthopedics* 2021; 2 (44): 41–48 (In Russ.)]. doi: 10.17238/issn2226-2016.2021.2.
7. Акулаев А.А., Повалий А.А. Практическое применение навигационных шаблонов в обучении хирурга технике корригирующей остеотомии scarf. *Современные проблемы науки и образования* 2021 (2): 155 [Akulaev A.A., Povalij A.A. Practical application of navigation templates in the training of the surgeon technique of corrective osteotomy scarf. *Modern problems of science and education* 2021 (2): 155 (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.30685.
8. Malviya A., Makwana N., Laing P. Scarf osteotomy for hallux valgus — is an Akin osteotomy necessary? *Foot and ankle surgery* 2007; 13 (4): 177–181. doi: 10.1016/j.fas.2007.05.002.
9. Ferreira G.F., Borges V.Q., Moraes L.V.M., Stéfani K.C. Percutaneous Chevron/Akin (PECA) versus open scarf/Akin (SA) osteotomy treatment for hallux valgus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16 (2): e0242496. Published 2021 Feb 17. doi: 10.1371/journal.pone.0242496.
10. Lee M., Walsh J., Smith M.M., Ling J., Wines A., Lam P. Hallux Valgus Correction Comparing Percutaneous Chevron/Akin (PECA) and Open Scarf/Akin Osteotomies. *Foot Ankle Int.* 2017; 38 (8): 838–846. doi: 10.1177/1071100717704941.
11. Strydom A., Saragas N.P., Ferrao P.N. A radiographic analysis of the contribution of hallux valgus interphalangeus to the total valgus deformity of the hallux. *Foot Ankle Surg.* 2017; 23 (1): 27–31. doi: 10.1016/j.fas.2015.12.005.
12. Doty J.F., Coughlin M.J. Hallux valgus and hypermobility of the first ray: facts and fiction. *Int. Orthop.* 2013; 37 (9): 1655–1660. doi: 10.1007/s00264-013-1977-3.
13. Pinsker E., Daniels T.R. AOFAS position statement regarding the future of the AOFAS Clinical Rating Systems. *Foot Ankle Int.* 2011; 32 (9): 841–842. doi: 10.3113/FAL.2011.0841.
14. Мо Ц., Ризин Н.В., Бобров Д.С., Слияков Л.Ю. Анкеты и шкалы для оценки состояния стопы и голеностопного сустава. *Кафедра травматологии и ортопедии* 2016 (4), 5–11 [Mo J., Rigin N.V., Bobrov D.S., Slinyakov L.Y. Outcome rating scales for clinical evaluation of foot and ankle. *Department of traumatology and orthopedics* 2016 (4): 5–11 (In Russ.)].
15. Dawson J., Doll H., Coffey J., Jenkinson C. Oxford and Birmingham Foot and Ankle Clinical Research Group. Responsiveness and minimally important change for the Manchester-Oxford foot questionnaire (MOXFQ) compared with AOFAS and SF-36 assessments following surgery for hallux valgus [published correction appears in *Osteoarthritis Cartilage* 2011 Jul. 19 (7): 920]. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (8): 918–931. doi: 10.1016/j.joca.2007.02.003.
16. Ho B., Baumhauer J. Hallux rigidus. *EFORT Open Rev.* 2017; 2 (1): 13–20. Published 2017 Mar 13. doi: 10.1302/2058-5241.2.160031
17. Dixon A.E., Lee L.C., Charlton T.P., Thordarson D.B. Increased Incidence and Severity of Postoperative Radiographic Hallux Valgus Interphalangeus With Surgical Correction of Hallux Valgus. *Foot Ankle Int.* 2015; 36 (8): 961–968. doi: 10.1177/1071100715579905.
18. Lau B.C., Allahabadi S., Palanca A., Oji D.E. Understanding Radiographic Measurements Used in Foot and Ankle Surgery. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2022; 30 (2): e139-e154. doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00189.
19. McDonald E., Shakked R., Daniel J. et al. Driving After Hallux Valgus Surgery. *Foot Ankle Int.* 2017; 38 (9): 982–986. doi: 10.1177/1071100717711926.
20. Kaufmann G., Hofmann M., Ulmer H., Putzer D., Hofer P., Dammerer D. Outcomes after scarf osteotomy with and without Akin osteotomy a retrospective comparative study. *J. Orthop. Surg. Res.* 2019; 14 (1): 193. Published 2019 Jun 26. doi: 10.1186/s13018-019-1241-7.

21. Garrido I.M., Rubio E.R., Bosch M.N., González M.S., Paz G.B., Llabrés A.J. Scarf and Akin osteotomies for moderate and severe hallux valgus: clinical and radiographic results. *Foot Ankle Surg.* 2008; 14 (4): 194–203. doi: 10.1016/j.fas.2008.02.003.
22. Frumberg D.B., Naziri Q., Pivec R., Bloom L., Freeman B., Uribe J.A. Rotational Deformity of the First Ray Precludes Accurate Distal Metatarsal Articular Angle Measurement in Hallux Valgus. *J. Long. Term. Eff. Med. Implants* 2018; 28 (1): 41–46. doi: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2017020615.
23. Park J.Y., Jung H.G., Kim T.H., Kang M.S. Intraoperative incidence of hallux valgus interphalangeus following basilar first metatarsal osteotomy and distal soft tissue realignment. *Foot Ankle Int.* 2011; 32 (11): 1058–1062. doi: 10.3113/FAI.2011.1058.
24. Grle M., Vrgoc G., Bohacek I. et al. Surgical Treatment of Moderate Hallux Valgus: A Comparison of Distal Chevron Metatarsal Osteotomy With and Without Lateral Soft-Tissue Release. *Foot Ankle Spec.* 2017; 10 (6): 524–530. doi: 10.1177/1938640016687369.

Поступила в редакцию 12.08.2022 г.

Сведения об авторах:

Акулаев Антон Андреевич — заведующий отделением, врач травматолог-ортопед 2-го травматологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154; e-mail: antonakulaev@gmail.com; ORCID 0000-0002-0502-8120;

Беленький Игорь Григорьевич — доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3; e-mail: belenkiy.trauma@mail.ru; ORCID 0000-0001-9951-5183;

Тищенко Константин Александрович — врач травматолог-ортопед 2-го травматологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154; e-mail: drmutabor@yandex.ru; ORCID 0000-0003-3756-7281;

Повалий Андрей Александрович — врач травматолог-ортопед 2-го травматологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 190103, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154; e-mail: povandrey16@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1389-6489;

Иванов Александр Александрович — студент V курса педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: 3447014@gmail.com; ORCID 0000-0002-8227-5424.



**Подписчики 2022 года
получат 4 номера за 2021 год
бесплатно!**

Научно-практический медицинский журнал
МЕД АЛЪЯНС ISSN 2307-6348

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

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

Клинический эффект электромиостимуляции в периоперационном периоде операций на голеностопном суставе

Ж. Ван¹, И.Ф. Ахтямов^{1,3}, Б.Г. Зиятдинов^{1,2}, Г.М. Файзрахманова^{1,3}

¹Казанский государственный медицинский университет

²Городская клиническая больница № 7, Казань

³Республиканская Клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

Clinical effect of electromyostimulation in the perioperative period of operations on the ankle joint

R. Wang¹, I. Akhtyamov^{1,3}, B. Ziatdinov^{1,2}, G. Faizrakhmanova^{1,3}

¹Kazan State Medical University

²Kazan Clinical Hospital N 7

³Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Актуальность. Пациенты с остеоартрозом голеностопного сустава третьей или четвертой стадии могут облегчить болевые симптомы и улучшить функцию голеностопных суставов с помощью хирургического лечения. Однако частота венозных тромбозных осложнений в ортопедической хирургии составляет 45–70%. **Цель исследования:** изучить эффект результатов лечения пациентов в периоперационном периоде после операций на голеностопном суставе за счет применения электроимпульсной миостимуляции (ЭМС), а также возможность профилактики тромбоза глубоких вен. **Материалы и методы исследования.** 42 пациента с остеоартрозом голеностопного сустава третьей и четвертой стадий были разделены на основную группу и группу сравнения, где пациентам была назначена процедура электромиостимуляции. Основные элементы наблюдения: предоперационные и послеоперационные показатели анализа коагуляции крови, продолжительности операции, интраоперационной кровопотери, оценки по ВАШ и качества оказания помощи в группах. **Результаты.** Показатель

коагулограммы и оценка по ВАШ в группе сравнения на 7-й день после операции были значительно лучше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Однако между двумя группами не было статистической разницы в продолжительности операции, интраоперационной кровопотере и качестве оказываемой помощи ($p > 0,05$). **Заключение.** Электромиостимуляция оказывает значительное влияние на профилактику венозных тромбозных осложнений, является безопасной и эффективной и может применяться в клинической практике.

Ключевые слова: венозные тромбозные осложнения, электромиостимуляция, коагулограмма, голеностопный сустав, артроз

Summary

Introduction. Surgical procedures can relieve pain symptoms and improve function in patients with middle or late stage ankle osteoarthritis. However, the incidence of venous thromboembolic complications in orthopedic surgery is 45–70%. **Aim of the study.** To study the effect of

period treatment results after ankle joint surgery due to the use of electromyostimulation, as well as the possibilities to prevent deep vein thrombosis. **Methods.** 42 patients with osteoarthritis of the ankle joint of the middle or late stage were divided into the control group and electromyostimulation group. The changes of preoperative and postoperative measures of coagulation analysis, duration of surgery, intraoperative blood loss, VAS score and quality of aid were observed between the two groups. **Results.** The coagulation analysis value and VAS score in the electromyostimulation group on the 7th day

after surgery were significantly better than in the control group ($p < 0.05$). However, there was no statistical difference between the two groups in the duration of surgery, intraoperative blood loss, and quality of aid ($p > 0.05$). **Conclusions.** Electromyostimulation has a significant impact on the prevention of venous thromboembolic complications, and it is safe and worthy of clinical application.

Key words: venous thromboembolic complications, electromyostimulation, coagulation analysis

Введение

Остеоартроз голеностопного сустава является потенциально инвалидизирующим заболеванием, поражающим примерно 1% взрослых во всем мире [1]. Пациенты с остеоартрозом голеностопного сустава третьей или четвертой стадии могут облегчить болевые симптомы и улучшить функцию голеностопных суставов с помощью хирургического лечения. Но все же более 50% операций на голеностопном суставе характеризуются выраженным послеоперационным болевым синдромом и высокой травматичностью [2]. Более серьезные венозные тромбозоэмболические осложнения (ВТЭО) возникают в 45–70% ортопедических вмешательств [3].

Профилактика ВТЭО часто включает медикаментозную терапию и неспецифическую профилактику, в том числе раннюю активизацию пациента, применение эластичного трикотажа, лечебной физкультуры (ЛФК), систем перемежающейся компрессии [4].

Уже с середины прошлого века были предприняты попытки, направленные на профилактику тромбозоэмболических осложнений путем ускорения венозного кровотока посредством электрической стимуляции мышц нижних конечностей в периоперационном периоде [5].

A.N. Nicolaidis добился значительных результатов, определив стимулирующий электрический импульс оптимальной формы [6]. Но в тот период ЭИМС не нашла широкого применения из-за интенсивных болевых ощущений у пациентов во время мышечного сокращения, это требовало проведения адекватной анестезии. Этот весомый недостаток был устранен благодаря разработке портативного аппарата нового поколения Veinoplus [6].

Электромиостимуляция — это влияние импульсными токами на нервы и мышцы с целью их возбуждения или усиления деятельности определенных органов и систем [7].

Анализ научных работ отечественных и зарубежных авторов показывает, что многие проведенные

исследования подтвердили увеличение объемной скорости кровотока в 12 раз и пиковой линейной скорости кровотока в 10 раз при использовании ЭИМС, что является ключевым фактором в предупреждении венозного застоя и тромбоза глубоких вен. Более того, ЭИМС улучшает артериальный приток и уровень оксигенации тканей [6, 8].

Также, по данным научных исследований, ЭИМС уменьшает болевой синдром у больных и улучшает венозный отток, что успешно используется в лечении посттромбофлебитического синдрома и трофических язв [9].

В связи с этим актуальность нашего исследования заключалась в оптимизации применения ЭИМС у пациентов с остеоартрозом голеностопного сустава и получении новых экспериментальных данных по выявленному клиническому эффекту.

Цель исследования

Цель исследования: изучить эффект результатов лечения пациентов в периоперационном периоде после операций на голеностопном суставе за счет применения электроимпульсной миостимуляции, а также возможность профилактики тромбоза глубоких вен.

Материалы и методы исследования

Исследование было одобрено региональным этическим комитетом, и все участвующие пациенты дали информированное согласие.

В качестве объектов исследования были выбраны 42 пациента с третьей и четвертой стадиями остеоартроза, которым проводилось оперативное лечение в двух стационарах с января 2018 по февраль 2022 г. Среди них 22 пациента, которые соответствовали критериям включения с января 2018 по февраль 2021 г., были определены в качестве контрольной группы. У этих больных применялись традиционные методы профилактики ВТЭО. Для этих пациентов было рекомендовано использование градуированных компрессионных трикотажей (ГКТ) на обеих нижних конечностях в пе-

риоперационном периоде и во время операции. Согласно рекомендациям NICE, пациентам с риском ВТЭО рекомендуется постоянное ношение компрессионного трикотажа 1 класса в течение всего пребывания в стационаре [10]. Также пациентам был назначен прием Прадаксы в объеме 110 мг внутрь через 1–4 ч после операции, затем по 220 мг 1 раз в сутки [11].

20 пациентам, которые соответствовали критериям включения, с марта 2021 по февраль 2022 г. с целью сокращения сроков реабилитации, помимо традиционного лечения, проводили электромиостимуляцию (ЭМС) мышц голени. Средний возраст больных в группе ЭМС $58,80 \pm 6,14$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) $27,70 \pm 2,12$, средний возраст больных контрольной группы $60,00 \pm 6,16$ года, средний ИМТ $27,23 \pm 2,72$. Данные были проанализированы с использованием t-критерия независимых выборок. В результате не было статистически значимых различий в возрасте и ИМТ между двумя группами ($p=0,532$; $p=0,540$).

Критерий согласия Пирсона (χ^2) использовался для сравнения пола и пораженной конечности в обеих группах.

Следует также определить структуру операций, проводимых пациентам, а именно: остеотомия (операция по изменению положения кости и сустава), артродез (операция с целью сращения между собой костей, образующих голеностопный сустав, вследствие чего происходит обездвиживание сустава). Также важно, что частота различных видов операций в обеих сравниваемых группах пациентов одинакова ($p=0,592$).

ЭМС мышц голени проводили с помощью аппарата «Veinoplus-DVT» (Ad Rem Technology, Франция). Устройство обеспечивает импульс прямоугольной формы длительностью 0,5 мс и частотой 10 Гц. При этом электроды устанавливали на обе голени, в про-

екции головки малоберцовой кости, где проходит общий малоберцовый нерв. Это оптимальное место для размещения электродов к нижней конечности [12]. Интенсивность стимуляции устанавливали за 15 мин до анестезии таким образом, чтобы можно было наблюдать слабые сокращения мышц голени и поддерживать их до конца операции (рис. 1, 2).

На обе нижние конечности после операции был наложен градуированный компрессионный трикотаж, и в течение последующих 7 дней применяли ЭМС каждые 3 ч. Интенсивность послеоперационной ЭМС была установлена на максимальный тремор, который пациент мог переносить, в связи с чем наблюдалось ритмическое сокращение мышц голени без раздражающей боли. Каждая процедура длилась 30 мин.

Критерии включения и исключения

Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- пациенты с третьей или четвертой стадией остеоартроза голеностопного сустава, нуждающиеся в хирургическом лечении.

Критерии исключения:

- нарушение свертывания крови;
- гематологические или неврологические заболевания;
- злокачественные заболевания;
- инфекционные заболевания;
- наличие в анамнезе заболеваний сосудов нижних конечностей.

Индикатор наблюдения

Сравнивали изменения в продолжительности операции, оценке по ВАШ (визуальная аналоговая шкала, которая предназначена для измерения интенсивности



Рис. 1. Электромиостимуляция аппаратом «Veinoplus-DVT» на ротируемой кнудри нижней конечности (вид сбоку)



Рис. 2. Интраоперационная электромиостимуляция (вид сверху)

боли), интраоперационной кровопотере и качестве оказываемой помощи, а также активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), уровень фибриногена, Д-димера до операции, через 24 ч после операции, через 3 и 7 дней после операции у пациентов обеих групп.

Также важным критерием исхода лечения является «удовлетворенность» пациента. Существует множество подходов к ее оценке. Нами использовалась субъективная оценочная шкала Макнаб (Macnab). По этой шкале пациент оценивает результат своего лечения как отличный, хороший, удовлетворительный либо неудовлетворительный. Шкала отличается тем,

что каждому из уровней удовлетворенности пациента соответствуют критерии. Анализ проводился методом анкетирования.

Статистический метод

Данные этого исследования были проанализированы с помощью программного обеспечения SPSS 6.0. ($\bar{X} \pm S$) представляют данные измерений и используют t-критерий. Данные подсчета выражали в виде частоты или процента, использовали критерий χ^2 . Дисперсионный анализ с повторными измерениями для непрерывных переменных. Результаты были статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты показали, что различия между двумя группами не были статистически значимыми по возрасту, ИМТ, полу, пораженной конечности и видам операций (табл. 1).

Различия показателей АЧТВ, ПВ, ПТИ, МНО, фибриногена, Д-димера до операции и через 24 ч после операции не были статистически значимыми между двумя группами ($p > 0,05$). Однако различия показателей АЧТВ, ПВ, ПТИ, МНО между двумя группами на 3-и сутки после операции были статистически значимыми ($p < 0,05$). На 7-й день после операции были выявлены различия всех показателей свертывания крови между двумя группами ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 3).

Также нами не было обнаружено значительных различий в продолжительности операции, интраоперационной кровопотере и предоперационной оценке по ВАШ между двумя группами с использованием t-критерия независимых выборок. Однако на 7-е сутки после операции оценка по ВАШ в группе ЭМС была значительно лучше, чем в контрольной группе ($p = 0,040$) (табл. 3).

Удовлетворенность пациентов на 7-й день после операции показана в табл. 4 и на рис. 4. Для анализа использовали критерий согласия Пирсона (χ^2), соотношения «Отличный», «Хороший» и «Удовлетворительный», «Неудовлетворительный», согласно шкале

Таблица 1

Сравнение общих данных двух групп пациентов

Показатель	Контрольная группа	Группа ЭМС	t, χ^2	p
Возраст	60,00±6,16	58,80±6,14	t=0,631	0,532
Индекс массы тела	27,229±2,72	27,697±2,12	t=-0,618	0,540
Пол (мужчины:женщины)	7:15	9:11	$\chi^2=0,772$	0,380
Пораженная конечность (левая:правая)	9:13	10:10	$\chi^2=0,349$	0,554
Виды операций (остеотомия:артродез)	4:18	6:14	$\chi^2=0,287$	0,592

Таблица 2

Сравнение анализа коагуляции между двумя группами до и после операции

Показатель	Группа	Количество пациентов	До операции	Через 24 ч после операции	3-й день после операции	7-й день после операции
АЧТВ	Контрольная группа	22	30,42±1,05	27,53±1,11	26,87±0,74	28,11±0,98
	Группа ЭМС	20	30,69±1,00	27,74±0,90	27,28±0,52	28,97±1,07
t			-0,842	-0,662	-2,040	-2,700
p			0,405	0,512	0,048	0,010
ПВ	Контрольная группа	22	11,32±0,59	9,66±0,65	9,96±0,66	10,20±0,76
	Группа ЭМС	20	11,24±0,67	9,61±0,64	10,40±0,64	10,69±0,61
t			0,429	0,246	-2,186	-2,309
p			0,670	0,807	0,035	0,026
ПТИ	Контрольная группа	22	91,95±4,78	107,91±7,06	104,61±6,83	102,36±7,70
	Группа ЭМС	20	92,69±5,31	108,45±6,83	100,18±6,34	97,41±5,73
t			-0,475*	-0,248	2,173	2,377
p			0,637	0,805	0,036	0,023
МНО	Контрольная группа	22	1,11±0,06	0,92±0,09	0,91±0,07	0,94±0,10
	Группа ЭМС	20	1,10±0,07	0,92±0,08	0,96±0,08	1,00±0,07
t			0,478	0,055	-2,239	-2,429
p			0,635	0,956	0,031	0,020
Фибриноген	Контрольная группа	22	2,92±0,38	4,64±0,33	4,07±0,36	3,49±0,38
	Группа ЭМС	20	3,01±0,35	4,62±0,29	3,92±0,33	3,27±0,25
t			-0,766	0,268	1,478	2,202
p			0,448	0,790	0,147	0,034
Д-димер	Контрольная группа	22	127,27±20,86	232,45±12,23	253,82±10,00	215,23±11,34
	Группа ЭМС	20	124,30±22,30	225,75±14,50	248,40±10,17	207,35±11,63
t			0,446	1,625	1,739	2,221
p			0,658	0,112	0,090	0,032

Макнаб, различия между двумя группами не были статистически значимыми ($\chi^2=0,757$; $p=0,384$).

Обсуждение результатов

Триада Вирхова в настоящее время признана основной причиной венозных тромбозов, что связано с гиперкоагуляцией крови, повреждением эндотелия сосудов и замедлением тока крови [7, 13]. В нормальных физиологических условиях механизм свертывания крови и фибринолитическая система организма поддерживают динамическое равновесие, при нарушениях этого равновесия, таких как операция, кровь находится в состоянии гиперкоагуляции, что повышает риск тромбоза глубоких вен, который, в свою очередь, может привести к тромбоемболии и гибели пациента [13].

Таким образом, риск развития ВТЭО нижних конечностей можно эффективно оценить с помощью анализа коагуляции. Кроме того, когда операция вызывает кровотечение, в организме возникает ряд стрессовых реакций, активируются различные тромбины, аномально агрегируется фибриноген и превращается в нерастворимый фибрин, что увеличивает вязкость крови.

АЧТВ используется в качестве репрезентативного показателя свертывающей системы внутреннего пути, а ПВ и МНО — как показатели коагуляционной активности внешнего пути [14]. ПТИ и МНО являются производными от ПВ. В то же время подтверждена важная роль Д-димера как специфического продукта деградации фибрина в диагностике ВТЭО [15]. Некоторые ученые даже используют Д-димер в качестве «золотого стандарта» для исключения венозного тромбоза [16].

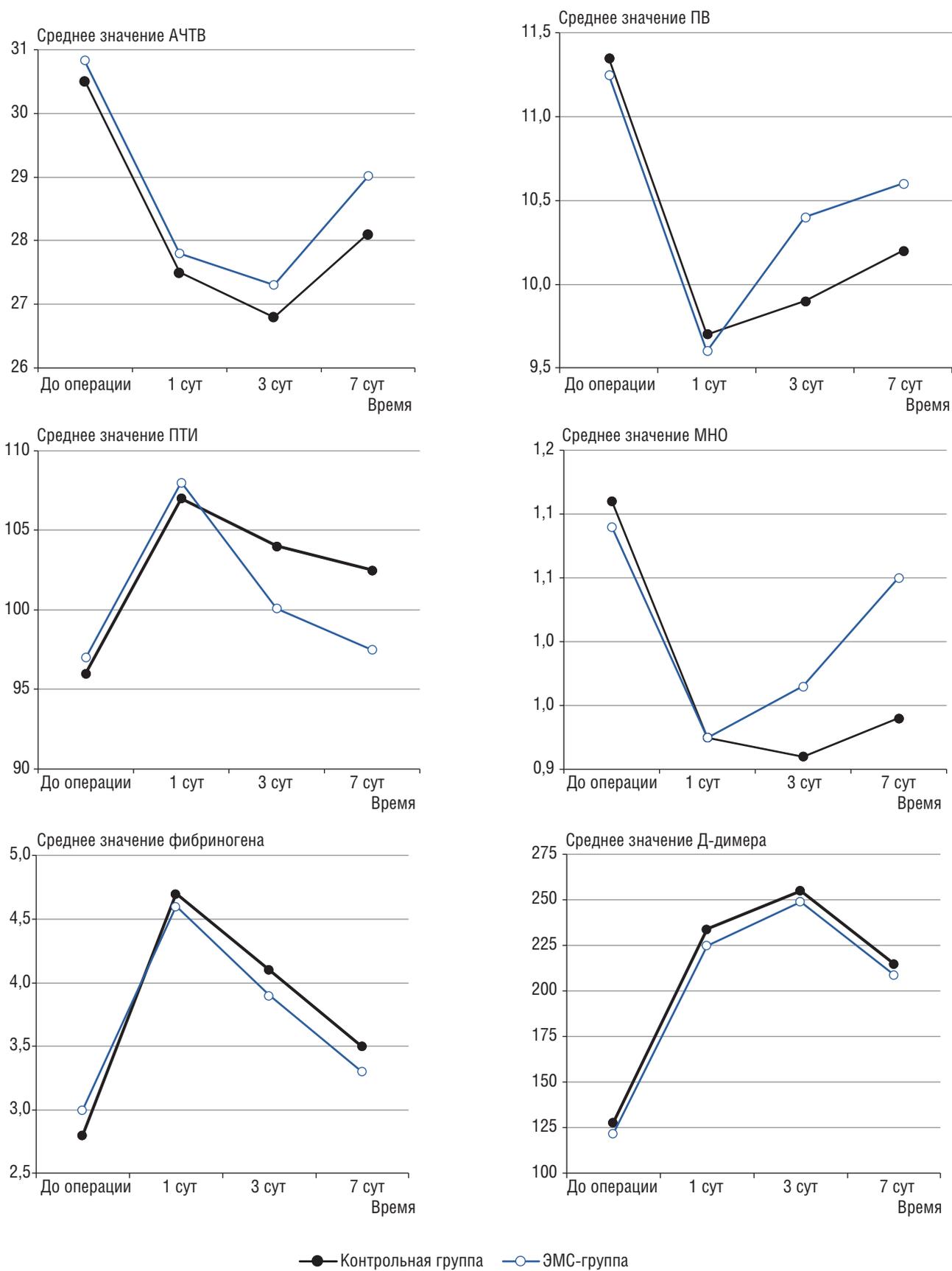


Рис. 3. Тенденции показателей анализа коагуляции до и после операции. Пояснения в тексте

Таблица 3

Продолжительность операции, операционная кровопотеря и оценка по ВАШ у пациентов обеих групп после операции

Группа	Число пациентов	Продолжительность операции	Интраоперационная кровопотеря	Оценка по ВАШ	
				предоперационная	на 7-й день после операции
Контрольная группа	22	148,18±11,603	117,05±12,971	7,27±0,767	3,64±0,902
Группа ЭМС	20	150,75±9,072	121,50±13,582	7,25±0,851	3,10±0,718
t		-0,793	-1,087	0,091	2,117
p		0,432	0,284	0,928	0,040

Таблица 4

Удовлетворенность пациентов в двух группах

Группа	Отличный	Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
Контрольная группа	4	11	4	3
Группа ЭМС	6	10	3	1

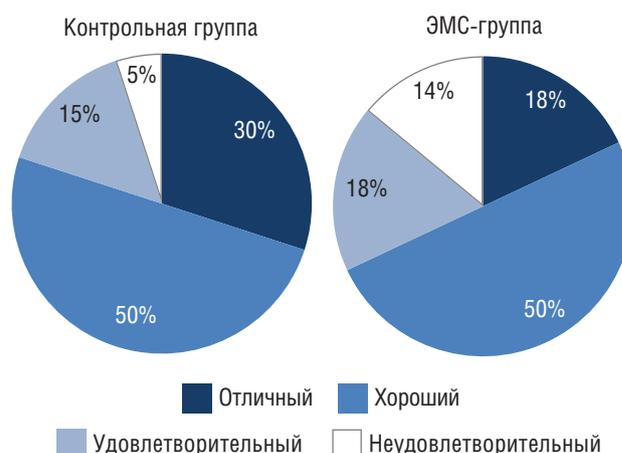
Таким образом, определение АЧТВ, ПВ, ПТИ, МНО, уровня фибриногена и Д-димера может отражать состояние свертывания крови после операции и позволит оценивать риск ВТЭО нижних конечностей. Все вышеперечисленные показатели подтверждают значительное улучшение на 7-е сутки после операции, что подтвердило клиническую эффективность ЭМС в профилактике ВТЭО после операции на голеностопном суставе [16].

В качестве показателей исхода лечения использовались интраоперационная кровопотеря и продолжительность операции. В связи с этим между двумя группами не было значительной разницы. В исследовании наглядно продемонстрирована ЭМС и подтверждено, что она не оказывает негативного влияния на хирургическую процедуру [17].

Значительных различий в качестве оказываемой помощи между двумя группами не было, но ЭМС снижала оценку по ВАШ у пациентов в группе ЭМС на 7-й послеоперационный день, улучшала субъективные ощущения пациентов после операции и способствовала ранней послеоперационной активации.

Кроме того, многими авторами доказана эффективность ЭМС в предотвращении атрофии мышц у пациентов в раннем восстановительном периоде после реконструктивных операций на голеностопном суставе, что, в свою очередь, оказывает положительное влияние на профилактику образования тромбоза глубоких вен нижних конечностей, и данное исследование наглядно это доказывает [6, 9].

Результаты проведенного исследования показали, что электромиостимуляция может эффективно улучшать гемореологию пациентов является хорошей профилактикой образования тромбоза глубоких вен нижних конечностей [4, 18].

**Рис. 4.** Процент послеоперационного удовлетворения в двух группах пациентов**Заключение**

В ходе клинико-экспериментального исследования нам удалось подтвердить, что при подготовке пациентов с остеоартрозом голеностопного сустава к оперативному лечению использование метода ЭМС позволит сократить количество тромбозомболических и других осложнений, которые обусловлены нарушением микроциркуляции, а также значительно улучшить результаты оперативного лечения пациентов.

В статье было проведено сравнение предоперационных и послеоперационных показателей коагулограммы, оценки по ВАШ и качество оказываемой помощи. Было доказано, что ЭМС может эффективно уменьшить послеоперационную боль, улучшать гиперкоагуляционное состояние крови и повышать эффективность профилактики ВТЭО нижних конечностей.

По данным проведенного исследования было установлено, что ЭМС не оказала негативного влияния на продолжительность операции и интраоперационное кровотечение.

Кроме того, ЭМС улучшает субъективные ощущения пациентов после операции и способствует ранней послеоперационной активации. Разработанная на основании выполненного клинико-экспериментального исследования методика применения электромиостимуляции проста в использовании и эффективна.

Согласно нашему исследованию у пациентов, которым проводилась ЭМС, тромбоэмболических ослож-

нений не выявлено. В связи с этим считаем, что ЭМС голени в периоперационном периоде достойна внедрения в клиническую практику.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в возможности внедрения метода ЭМС в целом при подготовке пациентов с остеоартрозом голеностопного сустава к оперативному лечению. Впоследствии это позволит сократить количество тромбозов и отклонений, обусловленных нарушением микроциркуляции, а также значительно улучшит результат оперативного лечения.

Список литературы

1. *Abdel-Hakeem R.A., Shaban W., Ismail M.A.* Management of Ankle and Hindfoot Deformities by Supramalleolar Osteotomy: Systematic Review Al-Azhar University. *Journal of Virus Researches and Studies* 2022; 4 (1): 40–47.
2. *Мурашова Н.А.* Изменения параметров микрогемодиализации под влиянием разных вариантов анестезии у пациентов с травмой дистального отдела нижней конечности. *Ярославский педагогический вестник* 2013; 3 (1): 118–122 [*Murashova N.A.* Changes in microcirculation parameters under the influence of different types of anesthesia in patients with injuries of the distal lower limb. *Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik* 2013; 3 (1): 118–122 (In Russ.)].
3. *Суковатых Б.С., Суковатых М.Б., Перьков С.О.* Результаты профилактики венозного тромбоэмболизма после ортопедических операций. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2017; 176 (5): 16–20 [*Sukovatykh B.S., Sukovatykh M.B., Perkov S.O.* Results of prevention of venous thromboembolism after orthopedic operations. *Vestnik hirurgii imeni I. I. Grekova* 2017; 176 (5): 16–20 (In Russ.)].
4. *Ахтямов И.Ф., Колесников М.А., Шигаев Е.С., Зиятдинов Б.Г., Гатина Э.Б., Короткова О.С.* Первый опыт сочетанной тромбопрофилактики при артропластике нижних конечностей: перспективы и варианты использования. *Травматология и ортопедия России* 2012; 1: 98–103 [*Akhtyamov I.F., Kolesnikov M.A., Shigaev E.S., Ziatdinov B.G., Gatina E.B., Korotkova O.S.* The first experience of combined thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty: prospects and options for use. *Travmatologija i ortopedija Rossii* 2012; 1: 98–103 (In Russ.)].
5. *Бурская С., Белецкая О., Шумилова М.* Электромиостимуляция как часть реабилитационного процесса. *Врач* 2018; 29 (10): 84–87 [*Burskaya S., Beletskaya O., Shumilova M.* Electromyostimulation as part of the rehabilitation process. *Vrach* 2018; 29 (10): 84–87 (In Russ.)].
6. *Vogachev V.Y., Golovanova O.V., Kuznetsov A.N., Shekoyan A.O., Vogacheva N.V.* Electromuscular stimulation with VEINOPLUS® for the treatment of chronic venous edema. *Int. Angiol.* 2011; 30 (6): 567–590.
7. *Шуваев Д.Б., Бирюкова Ю.И., Ермолаев В.А.* Профилактика тромбоэмболических осложнений в условиях отделения травматологии. *Многопрофильный стационар* 2021; 8 (1): 36–40 [*Shuvaev D.B., Biryukova Yu.I., Ermolaev V.A.* Prevention of thromboembolic complications in the traumatology department. *Mnogoprofil'nyj stacionar* 2021; 8 (1): 36–40 (In Russ.)].
8. *Nicolaidis A.N., Kakkar V.V., Field E.S., Fish P.* Optimal electrical stimulus for prevention of deep vein thrombosis. *Br. Med. J.* 1972; 23; 3 (5829): 756–758.
9. *Электростимуляция.* Большая российская энциклопедия. 2017: 334–335 [Electrical stimulation. *Great Russian Encyclopedia* 2017: 334–335. ISBN 978-5-85270-373-6 (In Russ.)].
10. *Hill J., Treasure T.* Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *BMJ* 2010; 334 (334): 1053–1054.
11. *Андряшкин А.В., Андряшкин В.В., Арутюнов Г.П., Баринов В.Е., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К., Бритов А.Н., Бутенко А.В., Вавилова Т.В., Воробьева Н.А., Восканян Ю.Э.* Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология* 2015; 2 (4): 2 [*Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P., Barinov V.E., Bitsadze V.O., Bodykhov M.K., Britov A.N., Butenko A.V., Vavilova T.V., Vorobieva N.A., Voskanyan Yu.E.* Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologija* 2015; 2 (4): 2 (In Russ.)].
12. *Izumi M., Ikeuchi M., Aso K., Sugimura N., Kamimoto Y., Mitani T., Ueta T., Sato T., Yokoyama M., Sugiura T., Tani T.* Less deep vein thrombosis due to transcutaneous fibular nerve stimulation in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2015; 23 (11): 3317–3323.
13. *Byrnes J.R., Wolberg A.S.* New findings on venous thrombogenesis. *Hämostaseologie* 2017; 37 (01): 25–35.
14. *Шлык И.Ф.* Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Медицинский вестник Юга России* 2019; (2): 48–54 [*Shlyk I.F.* Informativeness of the method of thrombodynamics in assessing the state of hemostasis in patients with coronary heart disease. *Medicinskij vestnik Juga Rossii* 2019; (2): 48–54 (In Russ.)].
15. *Егорова М.О., Старцева О.Н., Власенко Е.Ю.* Скрининговый тест выявления тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2018; 3: 72–77 [*Egorova M.O., Startseva O.N., Vlasenko E. Yu.* Screening test for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Tromboz, gemostaz i reologija* 2018; 3: 72–77 (In Russ.)].
16. *Favresse J., Lippi G., Roy P.M., Chatelain B., Jacqmin H., Ten Cate H., Mullier F.* D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 2018; 55 (8): 548–577.

17. *Obolenskiy V.N., Leval P.S., Karpenko A.V., Petrushin K.V.* Electromyostimulation in treatment of patients with diabetic foot syndrome. Abstracts of 7th international symposium on the diabetic foot 2015; 11.
18. *Obolenskiy V.N., Karpenko A.V., Zagorodnyi N.* Indirect Electromyostimulation and Its Role in Treatment of Patients with Shin Bone Fractures. Journal of Traumatology and Orthopedics 2015; 22 (4): 21–21. doi: 10.32414/0869-8678-2015-4-21-25.

Поступила в редакцию 02.08.2022 г.

Сведения об авторах:

Ван Жоши — аспирант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний Казанского государственного медицинского университета; 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: yalta60@mail.ru; ORCID 0000-0002-7497-2684;

Ахтямов Ильдар Фуатович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний Казанского государственного медицинского университета; 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: yalta60@mail.ru; ORCID 0000-0002-4910-8835;

Зиатдинов Булат Гумарович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний Казанского государственного медицинского университета; 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: ziatdinov.b86@yandex.ru; ORCID 0000-0003-4003-4283;

Файзрахманова Гульнара Мубараковна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний Казанского государственного медицинского университета; 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: fagumi69@mail.ru; ORCID 0000-0001-7538-7906.

Оценка вегетативной регуляции сердечного ритма у больных туберкулезом легких

А.И. Нагаев, Е.А. Шергина, Н.Л. Карпина

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

Assessment of vegetative regulation of the heart rate in patients with pulmonary TB

A. Nagaev, E. Shergina, N. Karpina

Central TB Research Institute, Moscow

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Цель. Оценить особенности вегетативной регуляции сердечного ритма больных туберкулезом легких. **Материалы и методы исследования.** Проведен анализ результатов обследования 109 больных туберкулезом органов дыхания с различными клиническими формами (основная группа). Группу сравнения составили 63 человека без туберкулеза и заболеваний сердца. Для выявления особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма всем обследуемым было выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы продолжительностью не менее 24 ч с использованием 3 отведений и проведена оценка показателей ВСП по результатам временного и спектрального анализов. Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS Excel 2016 для Windows и Statistica 10, использовались непараметрические методы. **Результаты.** По данным проведенного исследования, больные туберкулезом имели достоверно более низкие значения показателей временного анализа вариабельности сердечного ритма (ВСП): SDNN — в 28% случаев ($p < 0,05$); RMSSD в 22% ($p < 0,05$); показателей спектрального анализа: HF — в 91% ($p < 0,05$), LF — в 61% ($p < 0,05$); ригидный циркадный профиль частоты сердечных сокращений (ЧСС) — в 55% случаев ($p < 0,05$), а также повышение индекса вагосимпатического баланса — в 93% наблюдений ($p < 0,05$). Симпатикотонический тип вегетативной регуляции был выявлен в 93% случаев, сбалансированный исходный вегетативный тип ВСП — в 5%,

парасимпатикотонический тип — в 2% наблюдений. Между показателями RMSSD и HF была установлена прямая сильная корреляционная связь, $r = 0,81$ ($p < 0,05$). Характер изменения параметров ВСП не зависел от клинической формы заболевания ($p > 0,05$). **Вывод.** У больных туберкулезом легких преобладает исходная симпатикотония, что свидетельствует о напряженной работе сердечно-сосудистой системы, в связи с чем повышается риск неблагоприятных кардиальных событий. Больным туберкулезом органов дыхания необходимо проведение динамического исследования электрокардиограммы по Холтеру для своевременной коррекции выявленных изменений вегетативной регуляции ритма сердца.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, туберкулез легких

Summary

Aim. To evaluate features of vegetative regulation of the heart rate in patients with pulmonary TB. **Methods.** The authors analyzed examination results of 109 patients with different forms of pulmonary TB (the main group). The comparison group consisted of 63 individuals without TB or heart disease. To identify features of vegetative regulation of the heart rate, all patients underwent 3-lead 24-hour ECG monitoring and assessment of heart rate variability (HRV) indices using spectral and time-domain analyses. The results were processed using MS Excel 2016 for Windows and Statistica 10 software programmes;

nonparametric methods were used. **Results.** According to our research data, pulmonary TB patients had significantly lower values of the time-domain analysis of HRV: SDNN in 28% of cases ($p < 0.05$); RMSSD in 22% of cases ($p < 0.05$). The spectral analysis data showed HF in 91% of cases ($p < 0.05$), LF in 61% of cases ($p < 0.05$), a rigid circadian rhythm of the heart rate in 55% of cases ($p < 0.05$), and the increased index of vagosympathetic balance in 93% of cases ($p < 0.05$). The sympathicotonic type of vegetative regulation was detected in 93% of cases, the balanced initial vegetative type of HRV — in 5% of cases, and the parasympathicotonic type — in 2% of cases. The

authors established a direct strong correlation between indices of RMSSD and HF, $r = 0.81$ ($p < 0.05$). The changes in HRV parameters were not linked with clinical forms of TB ($p > 0.05$). **Conclusion.** Initial sympathicotonia prevails in patients with pulmonary TB, which indicates intensive work of the cardiovascular system, which in its turn leads to the increased risk of adverse cardiac events. Patients with pulmonary TB should undergo dynamic 24-hour Holter monitoring for timely correction of vegetative regulation of the heart rate.

Key words: heart rate variability, pulmonary TB

Актуальность

Значительную роль в осуществлении приспособительных реакций организма играет вегетативная нервная система. Именно она обеспечивает адаптацию к различным факторам внешней среды, в том числе и к состоянию болезни. Вегетативный ответ на воздействие реализуется и через реакции сердечно-сосудистой системы.

Многообразие клинических форм туберкулеза легких, рост числа форм с широкой и множественной лекарственной устойчивостью, длительность течения заболевания, лечение с применением большого числа противотуберкулезных препаратов вызывают различные функциональные изменения систем организма, в том числе и сердечно-сосудистой [1].

Накоплено большое количество данных по всестороннему изучению вариабельности сердечного ритма (BCP) у больных с различными заболеваниями. Однако в доступной нам литературе публикаций, посвященных анализу BCP при туберкулезе, не найдено.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: изучение вариабельности и особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма у больных туберкулезом легких.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи:

- 1) проанализировать показатели вариабельности сердечного ритма в группе больных туберкулезом легких и контрольной группе здоровых лиц;
- 2) установить характер и выявить особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у больных туберкулезом легких;
- 3) изучить особенности интегративного взаимодействия различных показателей вариабельности сердечного ритма у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования

Когортное ретроспективное исследование проводилось на базе отделения функциональной диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Проанализированы истории болезней в период с 2016 по 2022 г.

Обследовано 427 человек, сформирована база данных. Из историй болезни в базу данных вносили гендерные и возрастные параметры, клинические данные, результаты суточного мониторирования ЭКГ. Критерии включения: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз туберкулеза легких по общепринятым критериям.

Из исследования исключались больные с сердечной недостаточностью, гипертонической болезнью, желудочковой и наджелудочковой экстрасистолией с количеством эктопических комплексов 10% и более от суточного количества комплексов QRS, с искусственным водителем ритма, с установленным диагнозом постинфарктного кардиосклероза. Не допускалось наличие у обследуемых лиц обострений хронических заболеваний, гемодинамически значимых пороков сердца, клинически выраженной ИБС, почечной и печеночной недостаточности. При выявлении у обследуемых на ЭКГ перманентной формы фибрилляции или трепетания предсердий, нарушений атриовентрикулярной проводимости, блокады ножек пучка Гиса — эти пациенты также не включались в исследование в связи с невозможностью достоверной оценки параметров BCP.

Учитывая критерии исключения, основную группу составили 109 больных с верифицированным туберкулезом легких, из них 51 мужчина, 58 женщин в возрасте 18–75 лет, средний возраст $46 \pm 14,8$ года. Клинические формы туберкулеза легких: туберкулема — 23 (21,1%) случая, очаговый туберкулез — 13 (11,9%), инфильтративный туберкулез — 25 (22,9%), диссеминированный

туберкулез — 8 (7,3%), фиброзно-кавернозный туберкулез — 31 (28,4%), цирротический туберкулез — 6 (5,5%), эмпиема плевры — 3 (2,8%) случая.

Группу сравнения составили 63 человека, сотрудники ЦНИИТ, без заболеваний органов дыхания и сердца, из них: 48 мужчин и 15 женщин в возрасте 18–80 лет, средний возраст $50,3 \pm 18,9$ года.

Суточную регистрацию ЭКГ-сигнала больным проводили после подтверждения диагноза в первый месяц госпитализации, здоровым — в день обращения, в течение не менее 24 ч с расположением электродов на грудной клетке для получения модифицированных отведений V_2 , V_5 и AVF. Для регистрации использовали аппаратно-программный комплекс суточного мониторирования ЭКГ и АД «Холтеровский анализ — АСТРОКАРД» (АО «Медитек», Россия).

Оценка вариабельности сердечного ритма проводилась по показателям временного и спектрального анализов.

Использовалась оценка ритма по функциям разброса (SDNN, мс) и концентрации (RMSSD, мс). Кроме того, оценивался циркадный индекс (ЦИ). Границы нормальных значений временных характеристик ВСП SDNN 141 ± 39 мс, RMSSD 27 ± 12 мс. Величина ЦИ считалась нормальной при значениях 1,22–1,44 ед. При спектральном анализе оценивались: мощность в диапазоне низких частот (LF, мс²), мощность высокочастотной составляющей спектра (HF, мс²) и индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF ед.). Границы нормальных значений спектральных характеристик ВСП HF 772–1178 мс², LF 754–1586 мс². Коэффициент вагосимпатического баланса считался нормальным (эйтония) при значениях 0,7–1,5 ед. При симпатикотонии индекс вагосимпатического взаимодействия принимает значения >1,5, при ваготонии <0,7 [2, 3].

При проведении исследований тщательно соблюдались национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [4].

Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS Excel 2016 для Windows и Statistica 10. Исследуемые данные представлены в виде медианы и 25 нижнего и 75 верхнего квартилей, Me (Q25–75%). Характер распределения данных оценивался по критерию Колмогорова–Смирнова и с использованием квантильных диаграмм Q–Q plots. Для сравнения групп наблюдения по количественным признакам использовали критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни. Достоверными считались различия при уровне $p < 0,05$. Наличие и силу корреляционной связи проверяли с использованием коэффициента Кендалла.

Результаты исследования

Проведен анализ параметров ВСП у больных и здоровых, а также попарный сравнительный анализ с использованием критерия Манна–Уитни, результаты которых представлены в табл. 1.

Результаты исследования вегетативного статуса контрольной группы показывают достаточно выраженные колебания значений показателей вариабельности ритма сердца.

Медиана значений параметров ВСП (SDNN/RMSSD/ЦИ) в группе здоровых лиц при временном анализе находится в пределах нормы (145; 29 и 1,28 мс соответственно). При спектральном анализе нормальные значения медианы определяются только для низкочастотного компонента модуляций сердечного ритма (960 мс²). Показатель высокочастотного спектра был сниженным на 37% от нижней границы нормального значения (286 vs 772 мс²). Показатель вагосимпатического баланса был повышенным (LF/HF 3,28 ед). Изменения вегетативной регуляции ритма обнаружены у 62% здоровых лиц. Симпатикотонический тип вегетативной регуляции ВСП выявлен у 34 человек (54% случаев), сбалансированный вегетативный тип ВСП —

Таблица 1

Показатели вариабельности сердечного ритма у больных туберкулезом легких и контрольной группе здоровых субъектов, Me (Q25–75%)

Показатель	Значения		Референсные значения
	1-я группа (больные), n=109	2-я группа (здоровые), n=63	
SDNN, мс	123 (97–157)*	145 (124–167)	102–180
RMSSD, мс	23,5 (16–36)*	29 (23–29)	15–39
Циркадный индекс, ед	1,2 (1,14–1,26)*	1,28 (1,19–1,36)	1,22–1,44
LF, мс ²	452 (268,5–987,5)*	960 (557–1261)	754–1586
HF, мс ²	143 (72–349)*	286 (135–546)	772–1178
LF/HF, ед	3,58 (2,37–5,11)*	3,28 (0,8–4,7)	0,7–1,5

* Статистически значимые различия значений параметров ВСП между основной группой и группой контроля, $p < 0,05$.

у 24 человек контрольной группы (38% случаев), парасимпатикотонический тип — у 5 человек (8% случаев). Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными литературы [5].

Фоновая вариабельность ритма сердца при проведении временного анализа у больных туберкулезом легких в целом была сходной, однако изменения были более выраженными. Как видно из табл. 1, медианы значений демонстрируют тенденцию к снижению по отношению к нижним границам нормальных значений как по функции разброса (123 мс vs 102 мс), так и по значению функции концентрации ритма (23,5 мс vs 15 мс). Медиана циркадного индекса снижена (1,2).

При спектральном анализе медианное значение высокочастотного компонента спектра было сниженным более чем в 5 раз от нормальных значений (143 мс^2 vs 772 мс^2), а медианное значение низкочастотного компонента спектра оказалось сниженным в 1,5 раза от нижней границы нормы (452 мс^2 vs 754 мс^2).

Соотношение LF/HF, отражающее симпато-парасимпатический баланс, оказалось повышенным более чем в 2 раза (3,58 vs 1,5) у 93% больных.

Все значения проанализированных показателей ВСП достоверно различались между 1-й и 2-й группами, $p < 0,05$.

Анализ частоты выявления изменений значений параметров ВСП в основной группе выявил, что уменьшение функции разброса ритма наблюдалось у 30 (28%) больных, увеличение этой функции — у 11 (10%). Увеличение функции концентрации ритма определялось у 27 (25%) человек, снижение функции концентрации — у 24 (22%). В целом значения показателей функции разброса и концентрации были измененными в 38 и 47% случаев соответственно (рис. 1).

Вегетативная «денервация» сердца (ригидный профиль ЧСС) определялась у 60 больных (55%).

В спектре нейрогуморальной регуляции в основной группе определялись сниженные значения высокочастотного и низкочастотного компонентов модуляций сердечного ритма у 67 (61%) и 99 человек (91%) соответственно.

Типы вегетативной регуляции СР представлены в следующем соотношении: у 101 (93%) обследованного выявлен симпатикотонический тип вегетативной регуляции ВСП, со сбалансированным исходным вегетативным типом ВСП было 6 (5%) больных, парасимпатикотонический тип определялся у 4 (2%) человек (рис. 2).

Проведен сравнительный анализ показателей ВСП в зависимости от клинических форм туберкулеза легких. Результаты представлены в табл. 2.

При проведении анализа показателей вариабельности сердечного ритма у больных туберкулезом легких различных локализаций определяются однотипные

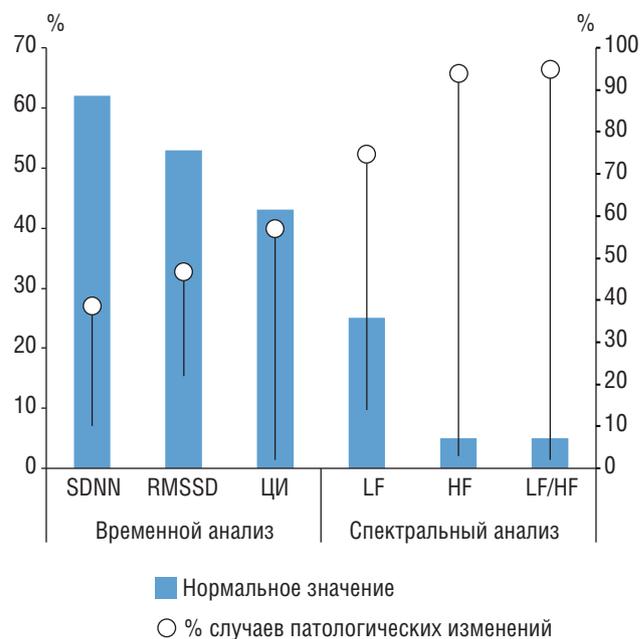


Рис. 1. Частота выявления изменений значений параметров вариабельности сердечного ритма у больных туберкулезом

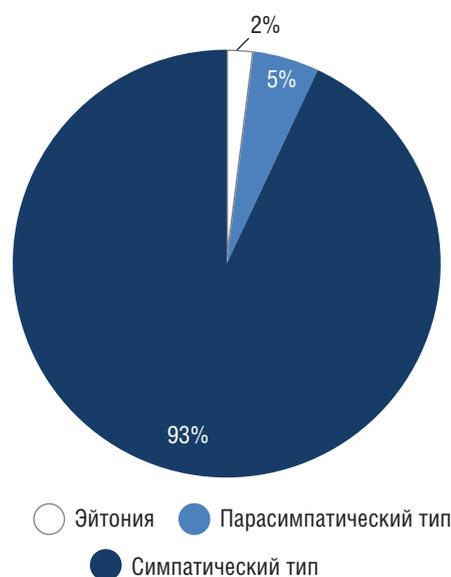


Рис. 2. Типы вегетативной регуляции сердечного ритма у больных туберкулезом

изменения, однако наиболее низкие медианные значения наблюдались в группе с цирротическим туберкулезом легких. При попарном сравнении больных с различными клиническими формами туберкулеза наблюдались статистически незначимые различия ($p > 0,05$).

С учетом взаимосвязи параметров ВСП проведен анализ коэффициента корреляции Кендалла. Прямая сильная корреляционная связь наблюдается между функцией концентрации (RMSSD) и высокочастотным компонентом (HF) ритма сердца, $r = 0,81$ ($p < 0,05$).

Показатели вариабельности сердечного ритма у больных с различными клиническими формами специфического процесса, Me (Q25–75%)

Показатель	Клиническая форма						Критерий Краскела-Уоллиса
	ТК (n=23)	ОТЛ (n=13)	ИТЛ (n=25)	ДТЛ (n=8)	ФКТ (n=31)	ЦТЛ (n=6)	
SDNN, мс	130 (101–157)	153 (116,5– 157,5)	135 (103–170)	117 (93–158)	112 (93–141)	116,5 (69–120)	H=6,71; df=6; p 0,24
rMSSD, мс	25 (16–34)	23,5 (18–42,5)	21,5 (14–29)	20 (13–29)	26 (13–39)	18 (16–24)	H=1,36; df=6; p 0,92
Циркадный индекс, ед	1,21 (1,17–1,27)	1,2 (1,13–1,23)	1,22 (1,17–1,28)	1,22 (1,15–1,25)	1,17 (1,0–1,25)	1,13 (1,08–1,25)	H=6,28; df=6; p 0,27
LF, мс ²	443 (258–935)	760,5 (215–1698)	765 (300–1103)	368 (301–623)	420 (247–831)	366 (200–781)	H=3,09; df=6; p 0,68
HF, мс ²	156 (83–333)	156 (85–214)	129,5 (62–344)	117 (80–175)	146 (74–520)	94,5 (85–214)	H =0,37; df=6; p 0,99
LF/HF	3,55 (1,92–4,41)	3,92 (2,8–4,6)	4,7 (2,82–7,36)	3,46 (2,04–376)	3,59 (2,35–5,8)	2,6 (2,1–2,8)	H=5,98; df=6; p 0,30

Примечание: ТК — туберкулема; ОТЛ — очаговый туберкулез; ИТЛ — инфильтративный туберкулез; ДТЛ — диссеминированный туберкулез; ФКТ — фиброзно-кавернозный туберкулез; ЦТЛ — цирротический туберкулез. Данные для больных с эмпиемой плевры не представлены ввиду малой выборки (3 человека).

Оценка репрезентативности и ограничения проведенного исследования

В данном исследовании изучена относительно небольшая группа больных, в связи с чем полученные результаты могут быть высокоспецифичными для изучаемой выборки.

Кроме того, при выполнении ХМ использовалась схема наложения всех электродов на поверхность туловища, в отличие от ЭКГ, где электроды для регистрации стандартных и усиленных отведений накладываются на конечности. Также ограничениями данного исследования можно считать невысокую частоту дискретизации при ХМ и погрешности автоматического анализа, обусловленные наличием артефактов записи мониторограммы.

Однако анализ проводился с учетом ненормального асимметричного распределения данных и расчетом 95% ДИ, что значительно увеличивает робастность и повышает репрезентативность полученных результатов.

Обсуждение результатов

Данные исследования параметров ВСР в группе здоровых демонстрируют преобладание лиц с исходной симпатикотонией (54%) лишь на основании спектрального анализа. Однако при проведении временного анализа наблюдается баланс между показателями, без преобладания симпатического или парасимпатического звеньев регуляции, что встречается

и у других исследователей. По нашему мнению, полученные данные должны рассматриваться в совокупности со всеми параметрами анализа.

В целом показатели функции разброса и концентрации ритма в обследованной группе больных находились в пределах референсных значений с тенденцией к снижению.

Снижение параметров временного анализа соответствует преобладанию влияния симпатической нервной системы и вышестоящих центров регуляции СР.

Суточные колебания ЧСС связаны в значительной мере с вегетативным балансом. ЦИ — интегральный показатель синхронного взаимодействия симпатического и парасимпатического звеньев регуляции ритма сердца. Чем больше симпатическая активность и, соответственно, ЧСС днем, и чем больше парасимпатическая активность и, соответственно, меньше ЧСС ночью, тем больше ЦИ, и наоборот. В наблюдаемой нами группе больных отмечалось снижение показателя, что говорит об усилении ригидности (уменьшении степени изменчивости) суточного ритма ЧСС и развитии вегетативной денервации сердца.

Однако больший интерес вызывают характеристики спектрального анализа ВСР.

Общеизвестно что, мощность волн высокой частоты (HF) связана прежде всего с ритмом дыхательных движений, что отражает парасимпатический контроль сердечного ритма. Существенное снижение показателя значения мощности волн высокой частоты (HF), зарегистрированное у больных туберкулезом легких,

позволяет говорить об изменении у них ритма дыхательных движений и преобладании симпатического типа регуляции ритма сердца. Кроме того, в пользу такого влияния свидетельствует и повышение индекса вагосимпатического баланса [6].

В свою очередь, на мощность низкочастотных волн (LF) оказывает значительное влияние изменение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Мощность LF характеризует состояние системы регуляции сосудистого тонуса. По результатам исследования у больных туберкулезом органов дыхания низкочастотный компонент ВСП был снижен, что говорит о комплексном влиянии заболевания на сердечно-сосудистую систему.

При комплексном анализе показателей можно сделать вывод, что относительное уменьшение вклада мощности волн LF и HF у симпатикотоников свидетельствует о преобладании симпатического влияния на ритм сердца и воздействии метаболического стресса на больных туберкулезом легких (гипоксия, эндогенная интоксикация, химиотерапия).

Также отмечено, что снижение парасимпатических влияний на сердце, увеличение чувствительности к симпатическим влияниям, вегетативная денервация сердца и симпатикотония встречались в группе больных туберкулезом легких со статистической достоверностью, $p < 0,05$.

По результатам анализа показателей вариабельности сердечного ритма у больных туберкулезом легких при различных клинических формах статистически достоверных различий не определяется.

Взаимосвязь показателей временного и частотного анализа подтверждается в ряде исследований. В приведенном случае анализа параметров ВСП наибольшая степень взаимного влияния обнаруживается между показателем функции концентрации и высокочастотным компонентом ритма сердца. Оба компонента отвечают за тонус парасимпатического звена ВНС.

Сравнивая оба метода анализа ВСП, следует сказать, что частотный анализ дает информацию о динамическом равновесии автономной вегетативной системы, позволяет оценить степень поражения сим-

патической и парасимпатической системы. Временной анализ представляет информацию о степени изменчивости интервалов R–R синусового ритма. Однако прогностическое значение обоих методов сравнимо.

На основе ряда исследований [7] установлено, что усиление симпатической активности или снижение парасимпатической активности могут предшествовать различным нарушениям ритма и проводимости, что имеет особенно большое клиническое значение.

Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма позволяет выделять подгруппу больных, требующих особого контроля, а быть может, и медикаментозной коррекции нарушенных пропорций напряжения симпатической и парасимпатической вегетативной системы.

Заключение

По результатам проведенного исследования больные туберкулезом легких имеют более низкие значения показателей временного анализа вариабельности сердечного ритма, показателей спектрального анализа, ригидный циркадный профиль ЧСС и повышение индекса вагосимпатического баланса. Преобладает исходная симпатикотония у 93% больных, в то время как, эйтония выявлялась только у 5%, а парасимпатикотония — у 2% больных туберкулезом. Характер изменений параметров ВСП не зависел от клинической формы заболевания. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма позволяет выделять группу больных, требующих особого контроля и проведения динамического исследования параметров ВСП для своевременной коррекции выявленных изменений вегетативной регуляции ритма сердца.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья подготовлена в ходе выполнения темы НИР 122041200022-2.

Список литературы

1. Афонин Д.Н., Иванова Т.Н. Особенности центральной и периферической гемодинамики при полиорганном туберкулезе. Проблемы туберкулеза 2001 (2): 15–17 [Afonin D.N., Ivanova T.N. Features of the central and peripheral hemodynamics in multiple organ tuberculosis. Problemy tuberkuleza 2001 (2): 15–17 (In Russ.)].
2. Баевский П.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты возможности клинического применения. М., 2000. 295 с. [Baevskij P.M., Ivanov G.G. Heart rate vari-

ability: theoretical aspects of the possibility of clinical application. М., 2000: 295 (In Russ.)].

3. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы. Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019: 99–117 [Rjabykina G.V., Sobolev A.V. Holter monitoring of the electrocardiogram. Functional diagnostics: national guidelines / pod red. N.F. Beresten', V.A. Sandrikova, S.I. Fedorovoj. Moskva: GEOTAR-Media, 2019: 99–117 (In Russ.)].

4. Национальные Российские клинические рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2014; 2 (106): 6–71 [Nacional'nye Rossijskie klinicheskie rekomendacii po primeneniju metodiki holterovskogo monitorirovanija v klinicheskoj praktike. Rossijskij kardiologičeskij zhurnal 2014; 2 (106): 6–71 (In Russ.)].
5. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа variability сердечного ритма Ставрополь, 2002: 69 [Babunc I.V., Miridzhanjan Je.M., Mashaeh Ju.A. The ABCs of Heart Rate Variability Analysis ritma. Stavropol', 2002: 69 (In Russ.)].
6. Михайлов В.М. Variability ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново, 2000: 98–120 [Mihajlov V.M. Heart rate variability. Experience in practical application of the method Ivanovo, 2000: 98–120 (In Russ.)].
7. Schwarts P.J. Paroxysmal atrial fibrillation and the autonomic nervous system. Cardiac arrhythmias: the managment of atrial fibrillation 1992: 1–17.

Поступила в редакцию 28.09.2022 г.

Сведения об авторах:

Нагаев Андрей Игоревич — врач-кардиолог Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; e-mail: fdcniit@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2498-4329;

Шергина Елена Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, врач функциональной диагностики; 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; e-mail: fdcniit@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1433-5720;

Карпина Наталья Леонидовна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; ORCID 0000-0001-9337-3903.

Возможности тканевой инженерии и клеточных технологий в коррекции патологии органов мочевыделительной системы: анализ литературы и собственный опыт

А.Н. Муравьев^{1,2}, Н.В. Орлова¹, А.А. Горелова^{1,3}, А.Н. Ремезова¹,
Т.И. Виноградова¹, Н.М. Юдинцева⁴, Ю.А. Нащекина⁴, П.К. Яблонский^{1,3}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский медико-социальный институт

³Санкт-Петербургский государственный университет

⁴Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург

Tissue engineering and cell technologies: how these can help in correction of urinary system pathologies. Literature review and own experience

A. Muraviev^{1,2}, N. Orlova¹, A. Gorelova^{1,3}, A. Remezova¹, T. Vinogradova¹,
N. Yuditseva⁴, Yu. Nashchyokina⁴, P. Yablonskiy^{1,3}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg Medico-Social Institute

³St. Petersburg State University

⁴Cytology Institute, Russian Academy of Sciences, St Petersburg

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Введение. В статье представлены современные возможности клеточных и тканеинженерных технологий, которые разрабатываются применительно к урологической патологии в экспериментальной и клинической практике. Описан собственный опыт реконструкции мочевого пузыря кролика тканеинженерной конструкцией. Тканевая инженерия является одной из ведущих тенденций в современной науке и подразумевает разработку методов восстановления или замещения поврежденных структур с применением скаффолдов и клеток. Однако, несмотря на огромный объем

публикаций, реконструкция урологических структур освещена довольно скудно. В настоящее время для лечения поврежденных тканей и органов человека все более широкое применение находят биорезорбируемые синтетические полимерные материалы, которые используют в качестве основы для культивирования клеток (Ho M.H. et al., 2006; Shao J. et al., 2012). Зарубежные ученые давно предпринимают успешные попытки создания тканевых аналогов стенки. **Материалы и методы исследования.** 15 кроликам-самцам породы шиншилла выполнена парциальная резекция мочевого пузыря с имплантацией скаффолдов, содержащих

гладкие миоциты с уротелием, фибробласты и мезенхимальные стволовые клетки, а также матрицей без клеток. **Результаты исследования.** В группе животных, получившей скаффолд с мечеными мезенхимными стволовыми клетками, в 5 случаях из 6 произошел лизис матрицы и признаков отторжения имплантата не зафиксировано. Через 2,5 мес после операции емкость мочевого пузыря была сравнима с дооперационной. В месте имплантации визуально определялся участок вновь сформированной стенки мочевого пузыря с признаками васкуляризации. Гистологически выявлены начальные стадии репарации и ангиогенеза. При конфокальной микроскопии криосрезов в месте имплантации обнаружены меченые клетки, принимающие участие в формировании структуры, сходной с уротелием. Во всех случаях имплантации бесклеточной матрицей или скаффолдов, содержащих гладкие миоциты с уротелием и фибробластами, произошло отторжение имплантата с разной степенью выраженности воспалительной реакцией и уменьшением емкости мочевого пузыря. **Заключение.** Применение тканеинженерной конструкции, состоящей из композитной матрицы и мезенхимных стволовых клеток кролика, оказалось эффективным для реконструкции небольших дефектов мочевого пузыря. Дальнейшая разработка методик создания многокомпонентного трансплантата с использованием аллогенных клеток может способствовать улучшению результатов лечения таких патологий, при которых получение аутологичного материала не представляется возможным. В настоящее время на базе ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России выполняется исследование по тканеинженерной аугментации мочевого пузыря, вплоть до тотального его замещения (за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20167, <https://rscf.ru/project/22-25-20167/> и гранта Санкт-Петербургского научного фонда в соответствии с соглашением от 14 апреля 2022 г. № 20/2022).

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, эффекты мезенхимных стволовых клеток, тканеинженерная конструкция, малый мочевой пузырь

Summary

Introduction. Modern possibilities of cellular and tissue engineering technologies are presented in this publication, that are developed to be applied to urologic pathologies in experimental and clinical practice. Own experience is described in rabbit bladder reconstruction

with tissue engineering construction. Tissue engineering is one of the leading trends in modern science and envisages the development of restoration or replacement techniques for damaged structures with the use of scaffolds and cells. However, in spite of a huge number of publications, urologic structures reconstructions are in minority. Nowadays, to treat damaged human tissues and organs, bioresorbable synthetic polymers are becoming more and more popular, those are used as the basis for cell culture (Ho M.H. et al., 2006; Shao J. et al., 2012). Foreign scientists have been successfully attempting to create tissue wall analogues for a long time. **Materials and methods.** 15 male Chinchilla rabbits underwent partial bladder resection with scaffold grafting containing smooth miocytes with urothelium, fibroblasts and mesenchymal stem cells, as well as acellular matrix. **Results.** In the group of animals that received scaffolded with labelled mesenchymal stem cells, in 5 out of 6 cases, matrix lysis occurred with no signs of graft rejection. After 2.5 months post-op, the capacity of the bladders was comparable with that pre-op. In the implantation site, one could visually see the area of a newly formed bladder wall, with vascularization signs. Histologically, initial stages of reparation and angiogenesis have been identified. Confocal microscopy of cryoslices from the implantation site showed labelled cells taking part in the urothelium-like structure formation. In all cases when acellular matrix or scaffolds with smooth miocytes with urothelium and fibroblasts were implanted, graft rejection took place, with various degrees of inflammation and decrease of bladder capacity. **Conclusion.** The use of tissue engineering construction made of composite matrix and rabbit mesenchymal stem cells was effective for small bladder defects reconstruction. Further development of techniques to create multicomponent graft with allogenic cells may improve the results of treating such pathologies in patients when autogenic material cannot be harvested. A study is under way in St Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology as of now, to study tissue engineered bladder augmentation, up to its total replacement (Russian Scientific Foundation grant no. 22-25-20167, <https://rscf.ru/project/22-25-20167/> and St Petersburg Scientific Foundation grant in accordance with agreement dd. 14th April 2022 no. 20/2022).

Key words: mesenchimal stem cells, mesenchymal stem cells' effects, tissue engineering construction, small bladder

Введение

Впервые МСК были выделены из стромы костного мозга и впоследствии обнаружены и в других органах,

таких как пуповина, плацента, печень и жировая ткань [1]. Вокруг мезенхимных стволовых клеток (МСК) сконцентрировано внимание все большего числа исследователей в области регенеративной медицины.

Эти уникальные мультипотентные клетки способны дифференцироваться в ряд клеточных линий, включая адипоциты, хондроциты, гладкие миоциты, клетки уротелия, эндотелиальные и нервные клетки [2]. В секретоме МСК содержится множество ростовых факторов, цитокинов и хемокинов. Несмотря на пристальное внимание исследователей, механизмы биологических эффектов МСК до сих пор полностью не поняты [3, 4]. По всему миру изучаются иммуномодулирующий и регенеративный потенциалы этих клеток в лечении ауоиммунных патологий, трансплантологии, онкологии, физиотерапии и пр.

Свойства мезенхимных стволовых клеток и механизмы действия

Мезенхимные стволовые клетки обладают мультипотентностью и могут дифференцироваться в различные клеточные линии. Имеются данные о том, что МСК в культуре могут пролиферировать до 19 удвоенных без потери способности к пролиферации и дифференцировке [5]. Подтверждена способность этих клеток дифференцироваться в адипогенном, остеогенном и хондрогенном направлениях [6–8]. Недавно была также доказана способность МСК дифференцироваться *in vitro* в клетки со свойствами гладких миоцитов, уротелиальных и эндотелиальных клеток [9]. В то же время некоторые исследователи сомневаются в существовании такого многообразия линий дифференцировки [10].

Секрет МСК содержит большое количество биоактивных макромолекул, которые выполняют регуляторную функцию, а также способствуют репаративным процессам в поврежденных тканях [2]. Мезенхимные стволовые клетки обладают выраженными иммунодепрессивными свойствами и оказывают регулирующее действие на иммунную систему. Их антипролиферативное и противовоспалительное действие реализуется различными механизмами. МСК способны ингибировать пролиферацию и функцию основных популяций иммунных клеток, включая Т-клетки, В-клетки и NK-клетки, а также модулировать активность дендритных клеток и индуцировать регуляторные Т-клетки как *in vivo*, так и *in vitro* [11]. МСК продуцируют множество цитокинов, факторов роста и сигнальных молекул, способных подавлять воспалительную реакцию и стимулировать неангиогенез. Многочисленные исследования показали, что МСК могут подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцированную аллоантигенами, митогенами, антителами анти-CD3, анти-CD28.

Что касается влияния МСК на В-клетки иммунной системы, то следует отметить, что они ингибируют пролиферацию В-клеток, активированных антииммуноглобулиновыми антителами, анти-CD40L-анти-

телами и цитокинами (IL-2 и IL-4). Кроме того, МСК нарушают функции В-клеток по выработке антител и секреции хемокиновых рецепторов CXCR4, CXCR5 и CCR7, отвечающих за хемотаксис к CXCL12 и CXCL13. Однако на экспрессию костимулирующих молекул В-клеток и продукцию цитокинов МСК не влияют [12]. Основным механизмом подавления В-клеток объясняется физическим контактом между В-клетками и МСК, а также растворимыми факторами, высвобождаемыми последними. Это приводит к блокированию пролиферации В-клеток в фазе G0/G1 клеточного цикла без апоптоза [12, 13], в отличие от случая с Т-клетками.

Некоторые исследования показали, что МСК подавляют пролиферацию NK-клеток и продукцию IFN- γ , предположительно, за счет IL-2 либо IL-15, а также частично ингибируют пролиферацию активированных NK-клеток [14]. Важную роль в опосредованном МСК подавлении пролиферации NK-клеток играют такие факторы, как трансформирующий фактор роста (TGF β 1) и простагландин E-2 (PGE-2) [15]. Однако в исследовании G.M. Spaggiari и соавт. было отмечено, что IL-2-активируемые NK-клетки эффективно лизировали аутологичные и аллогенные МСК. Основными рецепторами активации NK-клеток являются NKp30, NKG2D и DNAM-1, причастные к опосредованной NK-клетками цитотоксичности в отношении МСК, что связано с экспрессией на поверхности мезенхимных клеток лигандов для рецепторов ULBPs, PVR и Nectin-2 [16].

МСК нарушают дифференцировку моноцитов и CD34+ гемопоэтических стволовых клеток в дендритные клетки (DC) путем ингибирования ответа моноцитов к сигналам созревания, уменьшая экспрессию молекул, таких как CD40, CD86 и CD83, и препятствуя способности последних стимулировать пролиферацию наивных Т-клеток и секрецию IL-12 [17–21]. После взаимодействия МСК с DC миелоидного происхождения продуцируют TNF α в незначительных количествах, в то время как плазматические DC продуцируют повышенное количество IL-10 и TNF α , играющих важную роль в созревании, миграции и представлении антигенов DC. Механизм индуцированного МСК ингибирования созревания, дифференцировки и функции DC опосредуется PGE-2, высвобождаемым при контакте между клетками [22].

Таким образом, можно прийти к выводу, что МСК обладают выраженным иммуносупрессивным действием. Эти клетки приобретают данное свойство при стимуляции комбинациями IFN- γ с TNF α , IL-1 α или IL-1 β . Также подтверждено, что существует видовая вариация в механизмах опосредованной МСК иммуносупрессии: иммуносупрессия с помощью цитокин-премированных мышинных МСК посредством NO [23], тогда как иммуносупрессия с помощью цитокин-премированных человеческих МСК осуществляется через

IDO [24]. Кроме того, при стимуляции воспалительными цитокинами как мышинные, так и человеческие МСК секретируют лейкоцитарные хемокины, которые служат для привлечения иммунных клеток в непосредственной близости от МСК, где наиболее активны NO или IDO.

Следовательно, иммуносупрессия с помощью МСК, прошедших стимуляцию воспалительными цитокинами, происходит за счет согласованного действия хемокинов и NO или IDO. Способность МСК к иммуносупрессии позволяет использовать эти клетки для подавления реактивности донорских Т-лимфоцитов к антигенам гистосовместимости тканей реципиента и предотвращения развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Некоторые работы, посвященные изучению миграции МСК к участкам повреждения или воспаления, продемонстрировали, что данное явление опосредуется хемотаксическими факторами, продуцируемыми иммунными клетками. Оказалось, что человеческие МСК реагируют в виде хемотаксиса на несколько факторов, включая фактор роста тромбоцитов (PDGF), VEGF, IGF-1, IL-8, костный морфогенетический белок (BMP)-4 и BMP-7 [25], а также на TNF α , который является ключевым регулятором пути NF- κ B. Путь NF- κ B играет важную роль в регуляции генов, влияющих на миграцию, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, а также на процессы воспаления [26]. В результате привлечение МСК в зону повреждения способствует быстрому восстановлению поврежденных тканей. Все вышеперечисленные механизмы воздействия МСК на окружающие ткани лежат в основе их терапевтических эффектов при лечении разнообразных патологий, влияя на различные звенья иммунной системы и регулируя высвобождение сигнальных молекул. Необходимо четкое понимание взаимосвязи сигнальных молекул и МСК в микросреде для использования их при лечении конкретных нозологий.

Мезенхимные стволовые клетки в лечении заболеваний почек и мочевыделительной системы

Многие исследования посвящены изучению мезенхимных стволовых клеток с целью использования их способности дифференцироваться в различные клеточные линии мезенхимы в качестве дополнения к стандартной терапии болезней почек. Благодаря своей сложной архитектуре и гетерогенности клеток почки являются наиболее сложным для регенерации органом мочеполовой системы, что делает разработку клеточной терапии почечной недостаточности трудной задачей. Восстановительные возможности МСК часто изучаются в условиях острого повреждения почек или хронического заболевания почек, когда

количества функционирующей почечной паренхимы недостаточно для полноценного функционирования органа. По некоторым данным происходящие из костного мозга МСК способны дифференцироваться и в конечном итоге регенерировать несколько клеточных линий, включая эндотелиальные клетки клубочков, способствуя ангиогенезу в областях значительно повреждения почечной паренхимы [27].

МСК регулируют процесс репарации путем дифференцировки в несколько видов стромальных и/или поврежденных типов клеток, а также путем обеспечения микроокружения за счет взаимодействия со многими типами тканевых и иммунных клеток, таких как фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты. Считается, что это взаимодействие имеет решающее значение для создания микросреды для регенерации тканей и заживления ран [23]. Предполагается, что МСК из ближайшего окружения или костного мозга мигрируют в участки поврежденной ткани и высвобождают ряд факторов роста, таких как эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), PDGF, TGF β , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), ангиопэтин-1 и фактор-1, полученный из стромальных клеток (SDF-1), все из которых могут влиять на развитие фибробластов и эндотелиальных клеток [3]. Это очень важное свойство МСК, которое можно использовать для усиления восстановления всех видов повреждений в организме. Для определения ренопротекторных способностей системно вводимых МСК костного мозга при повреждении почек использовалось множество моделей на животных [28, 29]. На мышинной модели повреждения почек, индуцированного введением цисплатина, инъецированные МСК дифференцировались в эпителиальные клетки канальцев [30], наблюдалось увеличение скорости пролиферации почечных канальцев и значительно снижался уровень мочевины в сыворотке. По данным F. TogeI и соавт., на крысиной модели ишемии-реперфузии флуоресцентно меченые МСК вводились через 24 ч, а после эвтаназии эти клетки визуализировались в зоне базальных мембран клубочков. В результате исследования получены данные о нескольких ренопротекторных эффектах, включая восстановление функции почек, высокую скорость пролиферации и низкую частоту апоптоза после введения МСК. Однако в течение 3 дней после введения МСК не дифференцировались в фенотип канальцевых или эндотелиальных клеток. Таким образом, авторы пришли к выводу, что благоприятные эффекты МСК в первую очередь опосредуются сложными паракринными механизмами взаимодействия с клетками почечной паренхимы, а не их дифференцировкой в клетки-мишени [31].

В исследовании M. Morigi и соавт. мышам с цисплатин-индуцированным повреждением почек вводились МСК, полученные из пуповинной крови, что привело к выработке факторов роста и ингибированию медиаторов воспаления (IL-1 β и TNF- α) [30]. В литературе имеются данные о положительном влиянии костномозговых МСК при хронических воспалительных процессах [32, 33]. Н.В. Рогачева и соавт. провели исследование на крысах с индуцированным при помощи кишечной палочки пиелонефритом. После индукции хронического пиелонефрита наблюдалось развитие инфекционно-воспалительного процесса в почках, а также ухудшение функционального состояния почек. Введение МСК привело к кратковременному снижению воспалительного процесса в почках: уменьшению лейкоцитурии, протеинурии, бактериурии у 20% животных. При оценке функционального состояния почек отмечалось стойкое улучшение основных показателей. У животных, не получавших лечения, параметры, характеризующие развитие воспалительного процесса и функциональные нарушения почек, сохранялись. Оценка гуморального иммунитета выявила уменьшение уровня иммуноглобулина G и (IgG) С3-компонента комплемента в крови крыс с хроническим пиелонефритом. В результате оказалось, что МСК уменьшают выраженность воспалительной реакции и сглаживают негативные последствия длительно текущего воспаления. Показатели гуморального звена иммунитета также претерпевают изменения, что выражается в нормализации нарушенных иммунологических показателей, что, в свою очередь, способствует лучшей морфологической сохранности нефронов в отдельных участках органа [34]. В вышесказанном заключаются иммуномодулирующие свойства МСК.

В последние годы все больше исследований посвящены роли МСК в регуляции толерантности к отторжению аллотрансплантата и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) из-за их иммуномодулирующих эффектов, таких как подавление реактивности донорских Т-клеток к антигенам гистосовместимости нормальных тканей реципиента [35]. Иммуномодулирующие эффекты МСК были оценены в клиническом исследовании 8 пациентов со стероидорезистентной РТПХ. В результате у 6 пациентов из 8 наблюдалось разрешение болезни и значительно увеличилась выживаемость по сравнению с пациентами, не получавшими МСК [36]. В последующем многоцентровом клиническом исследовании фазы II по оценке МСК для лечения стероидорезистентной острой РТПХ было проведено лечение 55 пациентов с помощью МСК [37]. Полный ответ достигнут у 30 пациентов, а еще у 9 пациентов наблюдалось клиническое улучшение. Побочных эффектов во время или сразу после инфузии

МСК не наблюдалось. M. Sudres и соавт. в своем исследовании обнаружили, что МСК не смогли предотвратить РТПХ у мышей, и связано это было с отторжением МСК [38].

Однако Y. Shi и соавт. обнаружили, что МСК могут продлевать выживаемость мышей с РТПХ [39]. Между этими двумя исследованиями было лишь одно различие, которое заключалось во времени введения МСК. M. Sudres и соавт. вводили МСК за 10–15 мин до индукции РТПХ, тогда как Y. Shi и соавт. — через 3 и 7 дней после трансплантации костного мозга. Вероятно, сроки введения МСК имеют значение для терапевтического эффекта. Еще одно исследование 2008 г. показало, что предварительная обработка TNF α перед трансплантацией может повысить эффективность приживления МСК [23]. Основываясь на том, что иммуносупрессивная способность МСК должна быть индуцирована воспалительными цитокинами, можно предположить, что введение МСК на пике воспаления может улучшить лечебный эффект.

В рандомизированном открытом клиническом исследовании у пациентов, перенесших трансплантацию почки, использование в качестве индукционной терапии аутологичных МСК привело к снижению частоты острого отторжения и риска оппортунистической инфекции, а также к более высокой скорости восстановления функции почек в течение первого месяца после операции по сравнению со стандартной индукционной терапией антителами против рецептора IL-2 [40]. Группой ученых из нашего института на модели туберкулеза почек у кроликов изучено распределение меченых МСК в различных тканях и органах. В течение 48 ч после инъекции меченные наночастицами МСК накапливались в легких, селезенке, тканях печени и паратрахеальных лимфатических узлах с последующим уменьшением их концентрации к 7-му дню. При этом в пораженных туберкулезом почках концентрация МСК не уменьшалась в течение всего времени наблюдения. Таким образом получено представление о перемещении мезенхимных стволовых клеток *in vivo* в организме после заражения туберкулезом [41].

Кроме того, МСК используются в составе тканеинженерных конструкций, в том числе у нас имеется положительный экспериментальный опыт применения их при пластике мочевого пузыря и уретры [42–46].

Материалы и методы исследования

15 кроликам-самцам породы шиншилла выполнена парциальная резекция мочевого пузыря с имплантацией скаффолдов, содержащих гладкие миоциты с уротелием, фибробласты и мезенхимальные стволовые клетки, а также матрицей без клеток.

Результаты исследования

В группе животных, получивших скаффолд с мечеными мезенхимальными стволовыми клетками, в 5 случаях из 6 не зафиксировано признаков отторжения имплантата. Через 2,5 мес после операции емкость мочевого пузыря была сравнима с дооперационной. В месте имплантации визуально определялся участок вновь сформированной стенки мочевого пузыря с признаками васкуляризации. Гистологически выявлены начальные стадии репарации и ангиогенеза. При конфокальной микроскопии криосрезом в месте имплантации обнаружены меченые клетки, принимающие участие в формировании структуры, сходной с уротелием. Во всех случаях имплантации бесклеточной матрицей или скаффолдов, содержащих гладкие миоциты с уротелием и фибробласты, произошло отторжение имплантата с разной степенью выраженности воспалительной реакции и уменьшением емкости мочевого пузыря.

Заключение

Применение тканеинженерной конструкции, состоящей из композитной матрицы и мезенхимных стволовых клеток кролика, оказалось эффективным для реконструкции небольших дефектов мочевого пузыря. Дальнейшая разработка методик создания многокомпонентного трансплантата с использованием аллогенных клеток может способствовать улучшению результатов лечения таких патологий, при которых получение аутологичного материала не представляется возможным. В настоящее время на базе ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России выполняется исследование по тканеинженерной аугментации мочевого пузыря, вплоть до тотального его замещения (за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20167, <https://rscf.ru/project/22-25-20167/> и гранта Санкт-Петербургского научного фонда в соответствии с приглашением от «14» апреля 2022 г. № 20/2022).

Список литературы

1. Лызилов А.Н., Осипов Б.Б., Скуратов А.Г., Призенцов А.А. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы. Проблемы здоровья и экологии 2015; 3: 4–8 [Lyzikov A.N., Osipov B.B., Skuratov A.G., Prizencov A.A. Stem cells in regenerative medicine: achievements and prospects. *Problemy zdorov'ya i ekologii* 2015; 3: 4–8 (In Russ.)].
2. Caplan A.I. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *Journal of cellular physiology* 2007; 213 (2): 341–347. doi: 10.1002/jcp.21200.
3. Da Silva Meirelles L., Fontes A.M., Covas D.T., Caplan A.I. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine & growth factor reviews* 2009; 20 (5-6): 419–427. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002.
4. Morigi M., Rota C., Montemurro T., Montelatici E., Cicero V.L., Imberti B., Abbate M., Zoja C., Cassis P., Longaretti L., Rebulla P., Introna M., Capelli C., Benigni A., Remuzzi G., Lazzari L. Life-sparing effect of human cord blood-mesenchymal stem cells in experimental acute kidney injury. *Stem cells* 2010; 28 (3): 513–522. doi: 10.1002/stem.293.
5. Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю., Румянцев С.А. Технологии культивирования мезенхимальных стволовых клеток *ex vivo* для клинического использования. *Онкогематология* 2009; (3): 69–76 [Shamanskaya T.V., Osipova E. Yu., Rumyanцев S.A. *Ex vivo* mesenchymal stem cell culture technologies for clinical use. *Onkogematologiya* 2009; (3): 69-76 (In Russ.)].
6. Campagnoli C., Roberts I.A., Kumar S., Bennett P.R., Bellantuono I., Fisk N.M. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2001; 98 (8): 2396–2402. doi: 10.1182/blood.V98.8.2396.
7. Gotherstrom C., Ringdén O., Westgren M., Tammik C., Blanc K.L. Immunomodulatory effects of human foetal liver-derived mesenchymal stem cells. *Bone marrow transplantation* 2003; 32 (3): 265–272. doi: 10.1038/sj.bmt.1704111.
8. Guillot P.V., Gotherstrom C., Chan J., Kurata H., Fisk N.M. Human first-trimester fetal MSC express pluripotency markers and grow faster and have longer telomeres than adult MSC. *Stem cells* 2007; 25 (3): 646–654. doi: 10.1634/stemcells.2006-0208.
9. Da Silva Meirelles L., Chagastelles P.C., Nardi N.B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *Journal of cell science* 2006; 119 (11): 2204–2213. doi: 10.1242/jcs.02932.
10. Fromiguet O. et al. Distinct osteoblastic differentiation potential of murine fetal liver and bone marrow stroma-derived mesenchymal stem cells. *Journal of cellular biochemistry* 2008; 104 (2): 620–628. doi: 10.1096/fj.08-106302.
11. Joshi L., Chelluri L.K., Gaddam S. Mesenchymal stromal cell therapy in MDR/XDR tuberculosis: a concise review. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis* 2015; 63 (6): 427–433. doi: 10.1007/s00005-015-0347-9.
12. Augello A. et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *European journal of immunology* 2005; 35 (5): 1482–1490. doi: 10.1002/eji.200425405.
13. Corcione A. et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood* 2006; 107 (1): 367–372. doi: 10.1182/blood-2005-07-2657.
14. Ryan J.M. et al. Interferon- γ does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. *Clinical & Experimental Immunology* 2007; 149 (2): 353–363. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03422.x.
15. Sotiropoulou P.A. et al. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. *Stem cells* 2006; 24 (1): 74–85. doi: 10.1634/stemcells.2004-0359.
16. Spaggiari G.M. et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood* 2006; 107 (4): 1484–1490. doi: 10.1182/blood-2005-07-2775.
17. Wu J. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit dendritic cells differentiation and maturation by microRNA-23b.

- Bioscience Reports 2017; 37 (2): BSR20160436 doi: 10.1042/BSR20160436.
18. Ramasamy R. et al. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle. *Transplantation* 2007; 83 (1): 71–76. doi: 10.1097/01.tp.0000244572.24780.54.
 19. Ivanova-Todorova E. et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells are more potent suppressors of dendritic cells differentiation compared to bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Immunology letters* 2009; 126 (1-2): 37–42. doi:10.1016/j.imlet.2009.07.010.
 20. Nauta A.J. et al. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34+–derived and monocyte-derived dendritic cells. *The Journal of Immunology* 2006; 177 (4): 2080–2087. doi: 10.4049/jimmunol.177.4.2080.
 21. Jiang X.X. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005; 105 (10): 4120–4126. doi: 10.1182/blood-2004-02-0586.
 22. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105 (4): 1815–1822. doi: 10.1182/blood-2004-04-1559.
 23. Ren G. et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell stem cell* 2008; 2 (2): 141–150. doi: 10.1016/j.stem.2007.11.014.
 24. Guan Q. et al. Inducible indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 and programmed death ligand 1 expression as the potency marker for mesenchymal stromal cells. *Cytherapy* 2018; 20 (5): 639–649. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.02.003.
 25. Mishima Y., Lotz M. Chemotaxis of human articular chondrocytes and mesenchymal stem cells. *Journal of Orthopaedic Research* 2008; 26 (10): 1407–1412. doi: 10.1002/jor.20668.
 26. Bocker W. et al. IKK-2 is required for TNF α -induced invasion and proliferation of human mesenchymal stem cells. *Journal of Molecular Medicine* 2008; 86 (10): 1183–1192. doi: 10.1007/s00109-008-0378-3.
 27. Ikarashi K. et al. Bone marrow cells contribute to regeneration of damaged glomerular endothelial cells. *Kidney international* 2005; 67 (5): 1925–1933. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00291.x.(SICI)1097-4652(199910)181:1<67:AID-JCP7>3.0.CO;2-C.
 28. Humphreys B.D., Bonventre J.V. Mesenchymal stem cells in acute kidney injury. *Ann. Rev. Med.* 2008; (59): 311–325. doi: 10.1146/annurev.med.59.061506.154239.
 29. Lin F. Renal repair: role of bone marrow stem cells. *Pediatric Nephrology* 2008; 23 (6): 851–861. doi: 10.1007/s00467-007-0634-8.
 30. Morigi M. et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004; 15 (7): 1794–1804. doi: 10.1097/01.ASN.0000128974.07460.34.
 31. Tögel F. et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2005; 289 (1): 31–42. doi: 10.1152/ajprenal.00007.2005.
 32. Ghannam S. et al. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications. *Stem cell research & therapy* 2010; 1 (1): 1–7. doi: 10.1186/scrt2.
 33. Newman R.E. et al. Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy) (Discontinued)* 2009; 8 (2): 110–123. doi: 10.2174/187152809788462635.
 34. Рогачева Н.В. и др. Влияние мультипотентных стромальных клеток костного мозга на течение хронического пиелонефрита у крыс. *Главный редактор* 2011; 218 [Rogacheva N.V. i dr. Effect of multipotent bone marrow stromal cells on the course of chronic pyelonephritis in rats. *Glavnyj redactor* 2011; 218 (In Russ.)].
 35. Le Blanc K., Ringden O. Mesenchymal stem cells: properties and role in clinical bone marrow transplantation. *Current opinion in immunology* 2006; 18 (5): 586–591. doi: 10.1016/j.coi.2006.07.004.
 36. Ringden O. et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006; 81 (10): 1390–1397. doi: 10.1097/01.tp.0000214462.63943.14.
 37. Le Blanc K. et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *The Lancet* 2008; 371 (9624): 1579–1586. doi:10.1016/S0140-6736(08)60690-X.
 38. Sudres M. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro but fail to prevent graft-versus-host disease in mice. *The Journal of Immunology* 2006; 176 (12): 7761–7767. doi: 10.4049/jimmunol.176.12.7761.
 39. Shi Y. et al. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell research* 2010; 20 (5): 510–518. doi: 10.1038/cr.2010.44.
 40. Tan J. et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307 (11): 1169–1177. doi: 10.1001/jama.2012.316.
 41. Muraviov A.N., Vinogradova T.I., Remezova A.N., Ariel B.M., Gorelova A.A., Orlova N.V., Yuditceva N.M., Esmeldiaeva D.S., Dyakova M.E., Dogonadze M.Z. et al. The Use of Mesenchymal Stem Cells in the Complex Treatment of Kidney Tuberculosis (Experimental Study). *Biomedicines* 2022, 10, 3062. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123062>.
 42. Горелова А.А. и др. Тканеинженерные технологии в реконструкции уретры. *Медицинский альянс* 2018; (3): 75–82 [Gorelova A.A. i dr. Tissue engineering technologies in the reconstruction of the urethra. *Medicinskij al'jans* 2018; (3): 75–82 (In Russ.)].
 43. Орлова Н.В., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И. и др. Экспериментальная реконструкция мочевого пузыря кролика с использованием аллогенных клеток различного тканевого происхождения. *Медицинский альянс* 2016; (1): 49–51 [Orlova N.V., Murav'ev A.N., Vinogradova T.I. i dr. Experimental reconstruction of the rabbit bladder using allogeneic cells of various tissue origin. *Medicinskij al'jans* 2016; (1): 49–51 (In Russ.)].
 44. Yuditceva N.M. et al. Experimental bladder regeneration using a poly-L-lactide/silk fibroin scaffold seeded with nanoparticle-labeled allogenic bone marrow stromal cells. *International journal of nanomedicine* 2016; 11: 4521. doi: 10.2147/IJN.S111656.
 45. Yuditceva N.M. et al. Application of the allogenic mesenchymal stem cells in the therapy of the bladder tuberculosis. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine* 2018; 12(3): 1580–1593. doi: 10.1002/term.2583.
 46. Yuditceva N.M. et al. Urethroplasty with a bilayered poly-D, L-lactide-co- ϵ -caprolactone scaffold seeded with allogenic mesenchymal stem cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2020; 108 (3): 1010–1021; doi: 10.1002/jbm.b.34453.

Поступила в редакцию 29.09.2022 г.

Сведения об авторах:

Муравьев Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; доцент кафедры хирургических болезней Санкт-Петербургского медико-социального института; 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; e-mail: urolog5@gmail.com; ORCID 0000-0002-6974-5305;

Орлова Надежда Валерьевна — старший научный сотрудник направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: nadinbat@gmail.com; ORCID 0000-0002-6572-5956;

Горелова Анна Андреевна — старший научный сотрудник направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ассистент, выполняющий лечебную работу кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: gorelova_a@yahoo.com; ORCID 0000-0002-7010-7562;

Ремезова Анна Николаевна — младший научный сотрудник направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия», аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: urolog-remezovaanna@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8145-4159;

Виноградова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник (координатор направления «Экспериментальный туберкулез и инновационные технологии») Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vinogradova@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-5234-349X;

Юдинцева Наталия Михайловна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института цитологии Российской академии наук (ИНЦ РАН); 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: yudintceva@mail.ru; ORCID 0000-0002-7357-1571;

Нащекина Юлия Александровна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Института цитологии Российской академии наук (ИНЦ РАН); 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: ulychka@mail.ru; ORCID 0000-0002-4371-7445;

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, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

C-реактивный белок как предиктор тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях реанимации и интенсивной терапии

С.Э. Лихоносова, О.В. Лукина, Л.М. Калмансон

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

C-reactive protein as predictor of severe course of the new coronavirus infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the intensive care unit

S. Likhonosova, O. Lukina, L. Kalmanson

Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Значение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в течении и развитии новой коронавирусной инфекции, несмотря на большое количество наблюдений, до сих пор является невыясненным. Сочетание двух этих процессов, для которых характерно развитие системной воспалительной реакции, ведет к формированию выраженного иммунного ответа, развитию более тяжелых осложнений и формированию атипичной лучевой картины. В ходе работы было обследовано 387 пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией и находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Из них диагноз ХОБЛ, поставленный согласно критериям GOLD, определялся у 41 пациента. Целью работы является определение особенностей лучевых проявлений и течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ХОБЛ, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Типичные лучевые проявления новой коронавирусной инфекции определялись в 90,5% случаев. У 23 (56,1%) пациентов отмечена вторичная инфекция, у 20 (48,8%) — сепсис, у 10

(24,4%) — острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), у 29 (70,7%) пациентов возникла потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), у 24 (58,5%) пациентов развился летальный исход. Повышение концентрации C-реактивного белка в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани при первичном КТ-исследовании (при поступлении в стационар). Повышение концентрации ферритина в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани (максимальная степень поражения легочной ткани за весь период пребывания в стационаре). При сравнительном анализе была выявлена тенденция к большей частоте развития вторичных инфекций у пациентов с панлобулярной эмфиземой и большей частоте потребности в ИВЛ у пациентов с диффузной эмфиземой. Также наличие буллезной эмфиземы было статистически значимо ассоциировано с более высокой частотой КТ-3 степени поражения легочной ткани при поступлении. При сравнительном анализе была установлена статистически значимо

большая концентрация С-реактивного белка при смешанном фенотипе ХОБЛ при сравнении с эмфизематозным фенотипом, более высокая частота развития сепсиса у пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ по сравнению с пациентами с эмфизематозным и бронхитическим фенотипом.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, новая коронавирусная инфекция, «матовое стекло», системное воспаление, С-реактивный белок

Summary

Despite a large number of observations, the role of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the course and development of a new coronavirus infection is still unknown. The combination of these two processes, which are characterized by the development of a systemic inflammatory reaction, leads to the development of a pronounced immune response, more severe complications and the formation of an atypical radiological pattern. In our work, 387 patients with a new coronavirus infection were examined in the intensive care unit. Among these 387 patients, 41 patients were diagnosed with COPD according to the GOLD criteria. The aim of the work is to determine the features of radiological manifestations and the course of a new coronavirus infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the intensive care unit. Typical radiological manifesta-

tions of a new coronavirus infections were detected in 90.5% of cases. 23 (56.1%) patients had a secondary infection, 20 (48.8%) — sepsis, 10 (24.4%) — ARDS, 29 (70.7%) patients required mechanical ventilator, 24 (58.5%) patients developed a fatal outcome. A 2-fold increase in the concentration of C-reactive protein was statistically significantly associated with an increase in the chances of more severe damage to lung tissue during primary CT examination (upon admission to hospital). A 2-fold increase in ferritin concentration was statistically significantly associated with an increase in the chances of more severe lung tissue damage (the maximum degree of lung tissue damage during the entire period of hospital stay). A comparative analysis revealed a tendency to a higher frequency of secondary infections in patients with panlobular emphysema and a higher frequency of the need for ventilation in patients with diffuse emphysema. Also, the presence of bullous emphysema was statistically significantly associated with a higher frequency of CT-3 degrees of lung tissue damage upon admission. A comparative analysis revealed a statistically significantly higher concentration of C-reactive protein in a mixed COPD phenotype compared with an emphysematous phenotype, a higher incidence of sepsis in patients with a mixed COPD phenotype compared with patients with an emphysematous and bronchitic phenotype.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, new coronavirus infection, Ground-glass opacity, systemic inflammation, C-reactive protein

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным, предотвратимым и излечимым заболеванием, характеризующимся стойкими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока из-за аномалий дыхательных путей и/или альвеол, обычно вызванных значительным воздействием вредных частиц или газов и зависящих от факторов организма, включая аномальное развитие легких [1].

ХОБЛ характеризуется наличием системных эффектов, основным из которых является системное воспаление, характеризующееся повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8+) в различных частях дыхательных путей и легких [2]. Механизмы, лежащие в основе системных проявлений, достаточно многообразны. Известно, что среди них важное место занимают гипоксемия, курение, малоподвижный образ жизни [3].

Также в легких пациентов с ХОБЛ наблюдается дисбаланс протеаз с большей активностью протеаз и

меньшей экспрессией ингибиторов протеаз, которые способствуют развитию эмфиземы [4, 5].

Именно клеточные (например, трансмембранная сериновая протеаза-2, TMPRSS2) и эндосомальные цистеиновые (например, катепсин-В CTSB и катепсин-Л CTSL) протеазы иницируют и отщепляют шиповидный белок от домена связывания рецептора, обеспечивая интернализацию SARS-CoV-2 [6–8]. Однако в литературе отсутствуют данные, увеличивает ли дисбаланс системы «протеазы–антипротеазы» восприимчивость к SARS-CoV-2 у пациентов с ХОБЛ.

Данный дисбаланс в основном является следствием воспаления, индуцированного ингаляционным воздействием повреждающих веществ. Известно, что при ХОБЛ повышена экспрессия белка ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) [9]. Определено, что именно через эти рецепторы новый коронавирус проникает в эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника [10–13].

Критическая форма COVID-19 является разновидностью «циткинового шторма», развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и

Th17-типы) иммунитета, «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли α , ИФН γ -индуцируемого белка 10, ИФН- α и ИФН- β , моноцитарного хемоаттрактантного белка, макрофагального воспалительного белка 1 α , а также маркеров воспаления (С-реактивный белок, ферритин) [14].

В литературе опубликованы разноречивые данные о влиянии ХОБЛ, степени эмфизематозной перестройки, фенотипа ХОБЛ на течение новой коронавирусной инфекции. Считается, что COVID-19 может вызывать провоспалительное состояние, связанное с чрезмерной активацией эффекторных Т-клеток с ассоциированной массивной выработкой провоспалительных цитокинов, которые могут играть ключевую роль в развитии заболевания и повреждения легких, которые, в свою очередь, приводят к острому повреждению легких [15]. Важную проблему представляет сложность интерпретации изменений при COVID-19, выявленных при компьютерной томографии (КТ) на фоне заболеваний, изменяющих морфологию паренхимы легких, таких как ХОБЛ. Именно поэтому требуется детальное изучение изменений КТ-картины для адекватного выявления, стадирования, стратификации риска и прогноза у этой группы пациентов, и исследования на эту тему чрезвычайно актуальны.

Цель работы

Целью работы является определение особенностей лучевых проявлений и течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы исследования

В ходе работы было обследовано 387 пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) и находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Средний возраст пациентов был $66,6 \pm 13,8$ года, из них 169 женщин (43,7%), средний возраст которых составил $69,2 \pm 14,5$ лет и 218 мужчин (56,3%) со средним возрастом $64,6 \pm 13$ лет. Из них диагноз ХОБЛ, поставленный согласно критериям GOLD, определялся у 41 пациента, инфицированных новой коронавирусной инфекцией на фоне ХОБЛ, находившихся в ОРИТ (7 (17,1%) женщин и 34 (82,9%) мужчины), средний возраст составил $69,5 (9,7)$ лет, медианный возраст — 69 (62–78) лет.

Лучевые исследования были проведены на компьютерном томографе OPTIMA 660, GE. После выпол-

нения нативного сканирования в первый день поступления в стационар у всех пациентов оценивались изменения в легочной ткани (наличие и распространенность эмфизематозной перестройки) и бронхах. Обследованные больные были разделены на три группы по фенотипу ХОБЛ (эмфизематозный, бронхитический и смешанный). Также у всех пациентов оценивались лучевые проявления новой коронавирусной инфекции и определена степень поражения легочной ткани. Всем пациентам было выполнено исследование на определение уровня провоспалительных цитокинов: С-реактивного белка, ферритина, фибриногена, прокальцитонина.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных. Для изучения ассоциации категориальных переменных применялся точный тест Фишера. Для анализа ассоциации изучаемых исходов с возможными предикторами использовались обобщенные линейные регрессионные модели: для бинарных исходов — бинарная логистическая регрессия (в качестве оценки размера эффекта выступало отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% ДИ), для порядковых исходов — модель пропорциональных шансов (в качестве оценки размера эффекта выступало отношение пропорциональных шансов с соответствующими 95% ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Типичные лучевые проявления новой коронавирусной инфекции в виде многочисленных двусторонних участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», в том числе с консолидацией и/или с симптомом «булыжной мостовой», располагавшиеся преимущественно субплеврально или в центральных отделах обоих легких, участки уплотнения легочной ткани в виде сочетания «матового стекла» и консолидации с симптомом «обратного ореола», как признаки организуемой пневмонии, определялись в 90,5% случаев. Дополнительно у 18% обследованных определялись участки консолидации легочной ткани неправильной формы, не соответствовавшие долям и сегментам, располагающиеся вокруг буллезных полостей и участков панлобулярной эмфиземы, что требовало дифференциальной диагностики с заболеваниями, характеризующимися проявлениями

полостей в легочной ткани. Также визуализировались участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с атипичной локализацией в ядерных отделах, симулирующие ячеистую структуру за счет центрилобулярной эмфиземы.

При первичном КТ-исследовании в 1-й день поступления у 6 (14,6%) пациентов выявлена степень поражения легочной ткани КТ-0, у 5 (12,2%) — КТ-1, у 17 (41,5%) — КТ-2, у 12 (29,3%) — КТ-3, у 1 (2,4%) — КТ-4 (рис. 1).

У 23 (56,1%) пациентов отмечена вторичная инфекция, у 20 (48,8%) — сепсис, у 10 (24,4%) — ОРДС,

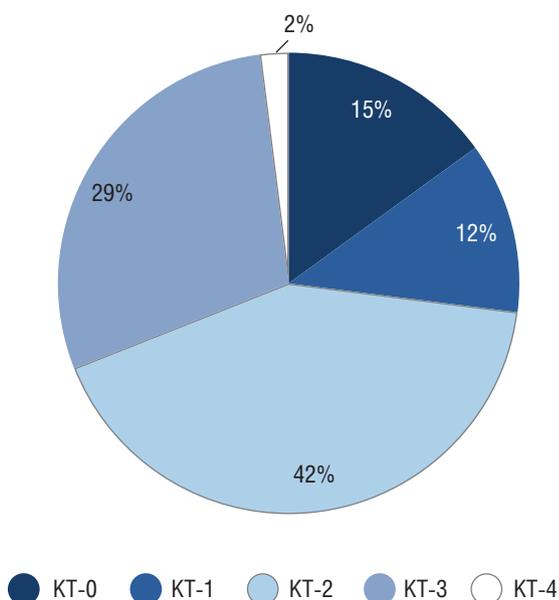


Рис. 1. Степень поражения легочной ткани при первичном КТ-исследовании в 1-й день поступления

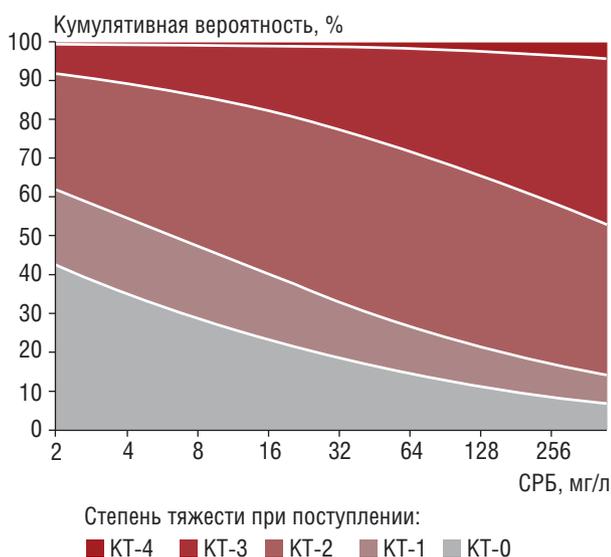


Рис. 2. Степень поражения легочной ткани при первичном КТ-исследовании (1-й день поступления) в зависимости от уровня С-реактивного белка (\log_2 -трансформированная шкала)

у 29 (70,7%) пациентов возникла потребность в ИВЛ, у 24 (58,5%) пациентов развился летальный исход.

Медианная концентрация С-реактивного белка (СРБ) составила 129 (58–205,5) мг/л, ферритина — 821 (316–2043) мкг/л, прокальцитонина — 1,16 (0,17–5,5) мкг/л, фибриногена — 5,8 (4,8–7,8) г/л.

Увеличение концентрации СРБ в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани при поступлении в 1,34 [95% ДИ: 1,01; 1,81] раза ($p=0,045$, рис. 2). Статистически значимой связи уровня ферритина, прокальцитонина и фибриногена со степенью поражения легочной ткани при поступлении выявлено не было (табл. 1).

Увеличение концентрации ферритина в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани (максимальная степень поражения легочной ткани за весь период пребывания в стационаре) в 1,4 [95% ЛИ: 1,04; 1,91] раза ($p=0,0291$, рис. 3). Статистически значимой связи уровня СРБ, прокальцитонина и фибриногена со степенью поражения легочной ткани выявлено не было (табл. 2).

Увеличение концентрации прокальцитонина в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов вторичной инфекции в 1,53 [95% ДИ: 1,19; 2,15] раза ($p=0,0042$, рис. 4). Медианная концентрация прокальцитонина у пациентов со вторичной инфекцией составила 3,9 (1,2–10,2) мкг/л, у пациентов без вторичной инфекции — 0,2 (0,1–0,4) мкг/л. Статистически значимой связи уровня ферритина, СРБ и фибриногена с риском развития вторичной инфекции выявлено не было (табл. 3).

Основными возбудителями вторичной инфекции были *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*. Проявление генерализации инфекционного процесса с развитием сепсиса и септического шока наблюдалось у 20 человек (48,8%).

Таблица 1

Связь уровня ферритина, прокальцитонина и фибриногена со степенью поражения легочной ткани при увеличении концентрации С-реактивного белка

Предиктор	Отношение шансов [95% ДИ]	p
С-реактивный белок (увеличение в 2 раза)	1,34 [1,01; 1,81]	0,045
Ферритин (увеличение в 2 раза)	1,05 [0,77; 1,44]	0,7698
Прокальцитонин (увеличение в 2 раза)	1,13 [0,98; 1,32]	0,1007
Фибриноген (увеличение в 2 раза)	1,75 [0,58; 5,51]	0,3255

Таблица 2

Связь уровня ферритина, прокальцитонина и фибриногена со степенью поражения легочной ткани при увеличении концентрации ферритина

Предиктор	Отношение шансов [95% ДИ]	p
C-реактивный белок (увеличение в 2 раза)	1,11 [0,85; 1,46]	0,4223
Ферритин (увеличение в 2 раза)	1,40 [1,04; 1,91]	0,0291
Прокальцитонин (увеличение в 2 раза)	1,06 [0,91; 1,23]	0,4597
Фибриноген (увеличение в 2 раза)	1,91 [0,62; 5,90]	0,2561

Таблица 3

Связь уровня ферритина, прокальцитонина и фибриногена со степенью поражения легочной ткани при увеличении концентрации прокальцитонина

Предиктор	Отношение шансов [95% ДИ]	p
C-реактивный белок (увеличение в 2 раза)	1,39 [1,00; 2,06]	0,0657
Ферритин (увеличение в 2 раза)	1,01 [0,74; 1,38]	0,9238
Прокальцитонин (увеличение в 2 раза)	1,53 [1,19; 2,15]	0,0042
Фибриноген (увеличение в 2 раза)	1,81 [0,55; 6,59]	0,3388



Рис. 3. Максимальная степень поражения легочной ткани при КТ-исследовании за все время пребывания в стационаре в зависимости от уровня ферритина (\log_2 -трансформированная шкала)

Увеличение концентрации прокальцитонина в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов потребности в ИВЛ в 1,55 [95% ДИ: 1,2; 2,16] раза ($p=0,0042$, рис. 5). Медианная концентрация прокальцитонина у пациентов, которым проводилась ИВЛ, составила 2,2 (0,3–9,5) мкг/л, у пациентов без ИВЛ — 0,2 (0,1–0,6) мкг/л.

Эмфизематозный фенотип ХОБЛ имели 13 (31,7%) пациентов, бронхитический — 17 (41,5%), смешанный — 11 (26,8%) пациентов. В табл. 4 представлен

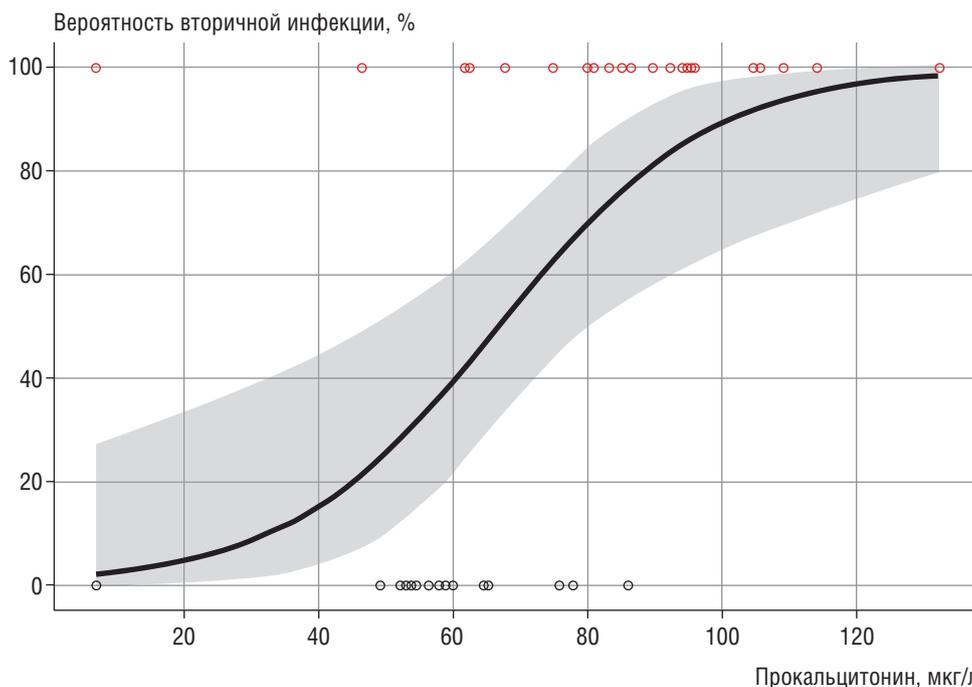


Рис. 4. Вероятность вторичной инфекции в зависимости от уровня прокальцитонина (\log_2 -трансформированная шкала)

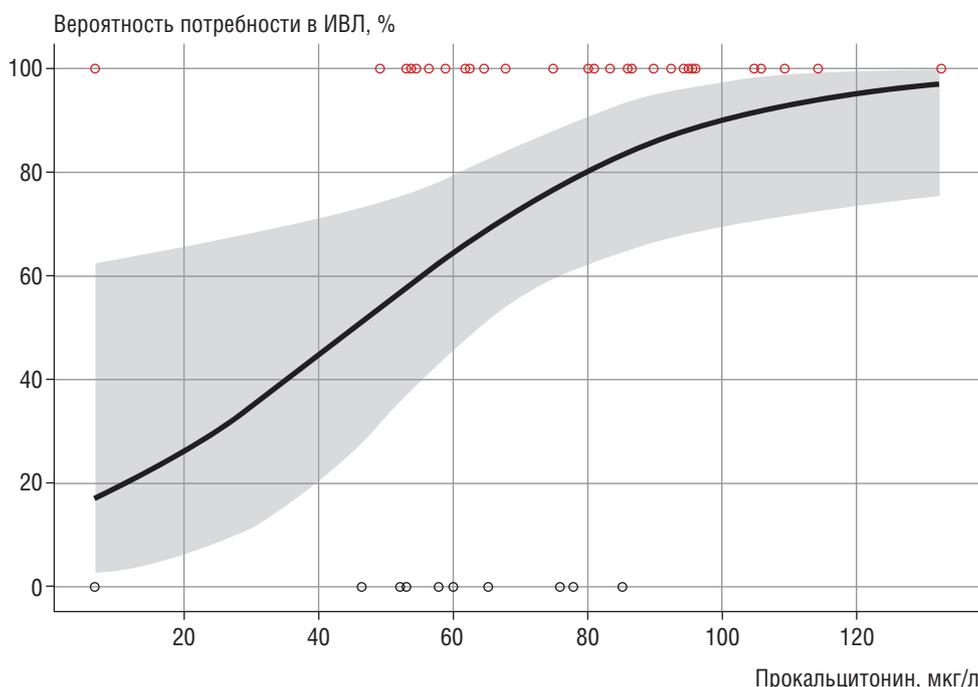


Рис. 5. Вероятность потребности в ИВЛ в зависимости от уровня прокальцитонина (log₂-трансформированная шкала)

Таблица 4

Анализ исходов в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких

Окончание табл. 4

Характеристика	Фенотип хронической обструктивной болезни легких (%)			p
	эмфизематозный (n=13)	бронхитический (n=17)	смешанный (n=11)	
Степень тяжести при поступлении				0,2324
КТ-0	2 (15,4)	2 (11,8)	2 (18,2)	
КТ-1	4 (30,8)	0 (0,0)	1 (9,1)	
КТ-2	5 (38,5)	9 (52,9)	3 (27,3)	
КТ-3	2 (15,4)	5 (29,4)	5 (45,5)	
КТ-4	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	
Степень тяжести максимальная				0,9544
КТ-0	1 (7,7)	1 (5,9)	1 (9,1)	

Характеристика	Фенотип хронической обструктивной болезни легких (%)			p
	эмфизематозный (n=13)	бронхитический (n=17)	смешанный (n=11)	
КТ-1	1 (7,7)	1 (5,9)	2 (18,2)	
КТ-2	2 (15,4)	3 (17,6)	2 (18,2)	
КТ-3	7 (53,8)	7 (41,2)	5 (45,5)	
КТ-4	2 (15,4)	5 (29,4)	1 (9,1)	
Вторичная инфекция	7 (53,8)	7 (41,2)	9 (81,8)	0,1272
Сепсис	5 (38,5)	6 (35,3)	9 (81,8)	0,0385
ОРДС	2 (15,4)	6 (35,3)	2 (18,2)	0,475
ИВЛ	10 (76,9)	10 (58,8)	9 (81,8)	0,4274
Смерть	6 (46,2)	9 (52,9)	9 (81,8)	0,1961

сравнительный анализ исходов в зависимости от фенотипа ХОБЛ. При сравнительном анализе нами была выявлена статистически значимо более высокая частота развития сепсиса у пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ по сравнению с пациентами с эмфизематозным (ОШ 7,20 [95% ДИ: 1,08; 47,96];

p=0,0413) и бронхитическим (ОШ=8,25 [95% ДИ: 1,33; 51,26]; p=0,0236) фенотипом. При этом статистически значимых различий по показателю риска развития сепсиса между бронхитическим и эмфизематозным типом выявлено не было (ОШ=0,87 [95% ДИ: 0,20; 3,90]; p=0,8584) — рис. 6.

В результате первого КТ-исследования в 1-й день поступления в стационар двусторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» были выявлены у 34 (82,9%) пациентов, двусторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с ретикулярными изменениями — у 30 (73,2%), признаки организующейся пневмонии в виде участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с консолидацией с симптомом «обратного ореола» — у 13 (31,7%) пациентов.

При первом КТ-исследовании центрилобулярная эмфизема была выявлена у 21 (51,2%) пациента, панлобулярная — у 13 (31,7%), парасептальная — у 18 (43,9%), буллезная — у 7 (17,1%); гетерогенная

Таблица 5

Вид эмфиземы и степени тяжести состояния при поступлении

Характеристика	Тип эмфиземы (%)		p	
	нет	есть		
<i>Центрилобулярная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	2/20 (10,0)	4/21 (19,0)	0,4862
	КТ-1	1/20 (5,0)	4/21 (19,0)	
	КТ-2	9/20 (45,0)	8/21 (38,1)	
	КТ-3	7/20 (35,0)	5/21 (23,8)	
	КТ-4	1/20 (5,0)	0/21 (0,0)	
<i>Панлобулярная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	3/28 (10,7)	3/13 (23,1)	0,436
	КТ-1	3/28 (10,7)	2/13 (15,4)	
	КТ-2	14/28 (50,0)	3/13 (23,1)	
	КТ-3	7/28 (25,0)	5/13 (38,5)	
	КТ-4	1/28 (3,6)	0/13 (0,0)	
<i>Парасептальная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	4/23 (17,4)	2/18 (11,1)	0,0714
	КТ-1	0/23 (0,0)	5/18 (27,8)	0,0714
	КТ-2	10/23 (43,5)	7/18 (38,9)	
	КТ-3	8/23 (34,8)	4/18 (22,2)	
	КТ-4	1/23 (4,3)	0/18 (0,0)	
<i>Буллезная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	4/34 (11,8)	2/7 (28,6)	0,0384
	КТ-1	3/34 (8,8)	2/7 (28,6)	

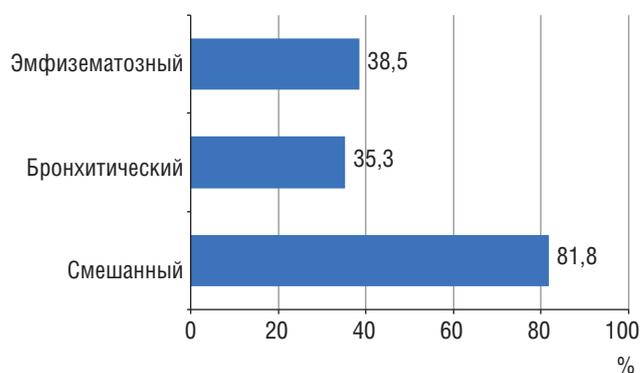


Рис. 6. Частота развития сепсиса в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких

Окончание табл. 5

Характеристика	Тип эмфиземы (%)		p	
	нет	есть		
	КТ-2	17/34 (50,0)	0/7 (0,0)	
	КТ-3	9/34 (26,5)	3/7 (42,9)	
	КТ-4	1/34 (2,9)	0/7 (0,0)	
<i>Гетерогенная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	4/33 (12,1)	2/8 (25,0)	0,1237
	КТ-1	3/33 (9,1)	2/8 (25,0)	
	КТ-2	13/33 (39,4)	4/8 (50,0)	
	КТ-3	12/33 (36,4)	0/8 (0,0)	
	КТ-4	1/33 (3,0)	0/8 (0,0)	
<i>Гомогенная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	4/28 (14,3)	2/13 (15,4)	0,3356
	КТ-1	2/28 (7,1)	3/13 (23,1)	
	КТ-2	14/28 (50,0)	3/13 (23,1)	
	КТ-3	7/28 (25,0)	5/13 (38,5)	
	КТ-4	1/28 (3,6)	0/13 (0,0)	
<i>Диффузная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	3/22 (13,6)	3/19 (15,8)	0,6531
	КТ-1	2/22 (9,1)	3/19 (15,8)	
	КТ-2	11/22 (50,0)	6/19 (31,6)	
	КТ-3	5/22 (22,7)	7/19 (36,8)	
	КТ-4	1/22 (4,5)	0/19 (0,0)	



Рис. 7. Степень поражения легочной ткани при поступлении в зависимости от наличия буллезной эмфиземы

эмфизема — у 8 (19,5%) пациентов, гомогенная — у 13 (31,7%), диффузная — у 19 (46,3%) пациентов.

Таблица 6

Частота развития вторичных инфекций, потребности в искусственной вентиляции легких и вид эмфиземы

Исход	Тип эмфиземы (%)		p
	нет	есть	
<i>Центрилобулярная</i>			
Вторичная инфекция	10/20 (50,0)	13/21 (61,9)	0,5359
Сепсис	8/20 (40,0)	12/21 (57,1)	0,3543
ОРДС	7/20 (35,0)	3/21 (14,3)	0,1589
ИВЛ	12/20 (60,0)	17/21 (81,0)	0,1809
Смерть	11/20 (55,0)	13/21 (61,9)	0,7557
<i>Панлобулярная</i>			
Вторичная инфекция	13/28 (46,4)	10/13 (76,9)	0,0955
Сепсис	11/28 (39,3)	9/13 (69,2)	0,1001
ОРДС	8/28 (28,6)	2/13 (15,4)	0,4577
ИВЛ	19/28 (67,9)	10/13 (76,9)	0,7186
Смерть	15/28 (53,6)	9/13 (69,2)	0,4986
<i>Парасептальная</i>			
Вторичная инфекция	11/23 (47,8)	12/18 (66,7)	0,3428
Сепсис	10/23 (43,5)	10/18 (55,6)	0,5359
ОРДС	6/23 (26,1)	4/18 (22,2)	>0,9999
ИВЛ	15/23 (65,2)	14/18 (77,8)	0,4968
Смерть	13/23 (56,5)	11/18 (61,1)	>0,9999
<i>Буллезная</i>			
Вторичная инфекция	20/34 (58,8)	3/7 (42,9)	0,6786
Сепсис	17/34 (50,0)	3/7 (42,9)	>0,9999

Окончание табл. 6

В табл. 5 представлены результаты анализа ассоциации вида эмфиземы и степени тяжести.

Наличие буллезной эмфиземы было статистически значимо ассоциировано с более высокой частотой степени поражения легочной ткани КТ-3 при поступлении (рис. 7).

При сравнительном анализе (табл. 6) была выявлена тенденция к большей частоте развития вторичных инфекций у пациентов с панлобулярной эмфиземой (p=0,0955, рис. 8) и большей частоте потребности в ИВЛ у пациентов с диффузной эмфиземой (p=0,0977, рис. 9).

При сравнительном анализе (табл. 8) была установлена статистически значимо большая концентрация СРБ при смешанном фенотипе ХОБЛ при сравнении с эмфизематозным фенотипом (p=0,0026), а также статистическая тенденция к большему уровню данного маркера воспаления при смешанном фенотипе при сравнении с бронхитическим фенотипом (p=0,0619), различия между пациентами с эмфизематозным и

Исход	Тип эмфиземы (%)		p
	нет	есть	
ОРДС	9/34 (26,5)	1/7 (14,3)	0,6599
ИВЛ	24/34 (70,6)	5/7 (71,4)	>0,9999
Смерть	20/34 (58,8)	4/7 (57,1)	>0,9999
<i>Гетерогенная</i>			
Вторичная инфекция	17/33 (51,5)	6/8 (75,0)	0,429
Сепсис	15/33 (45,5)	5/8 (62,5)	0,4537
ОРДС	8/33 (24,2)	2/8 (25,0)	>0,9999
ИВЛ	22/33 (66,7)	7/8 (87,5)	0,3984
Смерть	19/33 (57,6)	5/8 (62,5)	>0,9999
<i>Гомогенная</i>			
Вторичная инфекция	15/28 (53,6)	8/13 (61,5)	0,7417
Сепсис	13/28 (46,4)	7/13 (53,8)	0,7442
ОРДС	8/28 (28,6)	2/13 (15,4)	0,4577
ИВЛ	19/28 (67,9)	10/13 (76,9)	0,7186
Смерть	16/28 (57,1)	8/13 (61,5)	>0,9999
<i>Диффузная</i>			
Вторичная инфекция	11/22 (50,0)	12/19 (63,2)	0,5308
Сепсис	9/22 (40,9)	11/19 (57,9)	0,3543
ОРДС	7/22 (31,8)	3/19 (15,8)	0,2919
ИВЛ	13/22 (59,1)	16/19 (84,2)	0,0977
Смерть	12/22 (54,5)	12/19 (63,2)	0,752

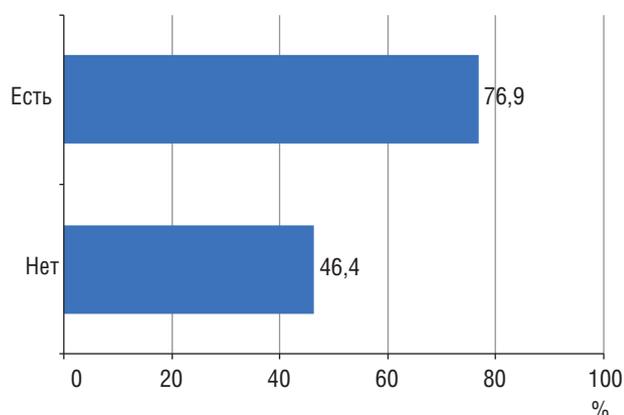


Рис. 8. Частота развития вторичных инфекций в зависимости от наличия панлобулярной эмфиземы

бронхитическим фенотипом не были статистически значимыми ($p=0,1657$) — рис. 10.

Статистически значимой связи концентрации ферритина, прокальцитонина и фибриногена с фенотипом ХОБЛ выявлено не было (табл. 7).

Статистически значимой ассоциации типичных КТ-признаков коронавирусной инфекции с фенотипом ХОБЛ выявлено не было (табл. 8).

Выводы

Увеличение концентрации С-реактивного белка в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани при первичном КТ-исследовании (при поступлении в стационар). Увеличение концентрации ферритина в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани (максимальная степень поражения легочной ткани за весь период пребывания в стационаре). Наличие буллезной эмфиземы было статистически значимо ассоциировано с более высокой частотой КТ-3 степени поражения легочной ткани при поступлении. При сравнительном анализе была выявлена тенденция к большей частоте развития вторичных инфекций у пациентов с панлобуляр-

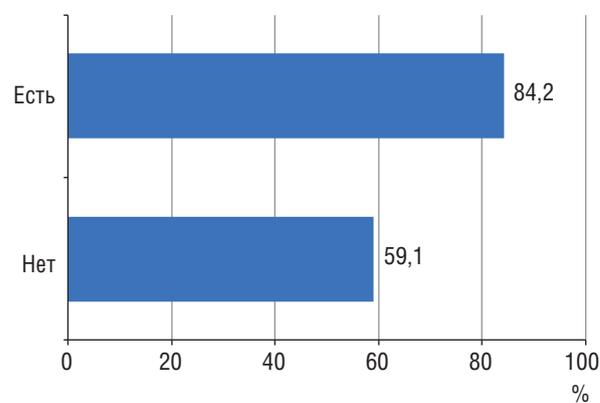


Рис. 9. Частота потребности в ИВЛ в зависимости от наличия диффузной эмфиземы

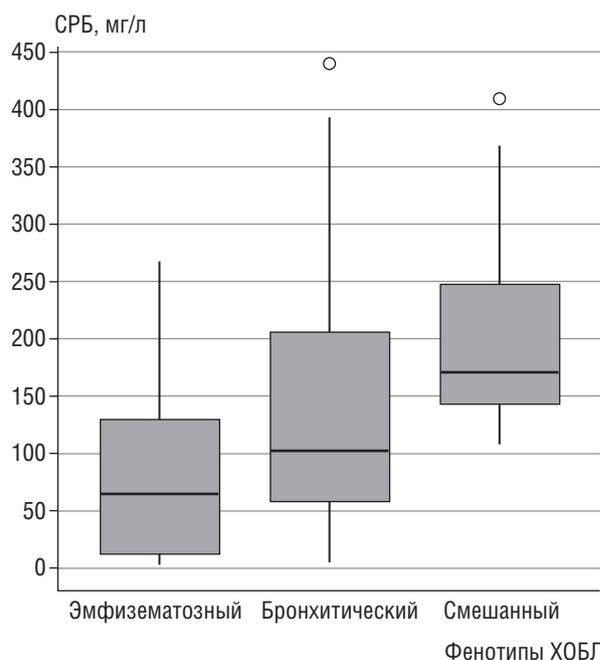


Рис. 10. Концентрация С-реактивного белка в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких

ной эмфиземой и большей частоте потребности в ИВЛ у пациентов с диффузной эмфиземой, установлена статистически значимо большая концентрация С-реактивного белка при смешанном фенотипе ХОБЛ при

Таблица 7

Концентрация ферритина, прокальцитонина и фибриногена в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких

Характеристика	Фенотип хронической обструктивной болезни легких			p
	эмфизематозный (n=13)	бронхитический (n=17)	смешанный (n=11)	
С-реактивный белок, мг/л	64,2 (11,8–129)	102,5 (58–205,5)	171 (143,4–248)	0,0106
Ферритин, мкг/л	1288 (739–2638)	542,0 (243–1567)	590 (47,5–1842,5)	0,1808
Прокальцитонин, мкг/л	0,4 (0,1–3,9)	1,3 (0,2–3,7)	1,2 (0,4–9,1)	0,6752
Фибриноген, г/л	5,8 (4,6–7,0)	5,2 (5,0–6,2)	7,9 (6,2–9,3)	0,1911

Типичные КТ-признаки коронавирусной инфекции при различных фенотипах хронической обструктивной болезни легких

Характеристика	Фенотип хронической обструктивной болезни легких (%)			p
	эмфизематозный (n=13)	бронхитический (n=17)	смешанный (n=11)	
«Матовое стекло»	11 (84,6)	15 (88,2)	8 (72,7)	0,5891
«Матовое стекло» + ретикулярные изменения	7 (53,8)	15 (88,2)	8 (72,7)	0,1014
Пневмония	5 (38,5)	5 (29,4)	3 (27,3)	0,8343

сравнении с эмфизематозным фенотипом и выявлена более высокая частота развития сепсиса у пациентов со

смешанным фенотипом ХОБЛ по сравнению с пациентами с эмфизематозным и бронхитическим фенотипом.

Список литературы

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD, 2022. <https://www.goldcopd.com>.
- Marin A., Garcia-Aymerich J., Sauleda J. et al. Effect of Bronchial Colonisation on Airway and Systemic Inflammation in Stable COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2012; 9 (2): 121–130. doi: 10.3109/15412555.2012.636407.
- Rodrigues S., Cunha C., Soares G., Silva P., Silva A., Gonçalves-de-Albuquerque C. Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmaceuticals*. 2021; 14 (10): 979. doi: 10.3390/ph14100979.
- Chillappagari S., Preuss J., Licht S. et al. Altered protease and anti-protease balance during a COPD exacerbation contributes to mucus obstruction. *Respir. Res.* 2015; 16 (1). doi: 10.1186/s12931-015-0247-x.
- Kelly-Robinson G., Reihill J., Lundy F et al. The Serpin Superfamily and Their Role in the Regulation and Dysfunction of Serine Protease Activity in COPD and Other Chronic Lung Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (12): 6351. doi: 10.3390/ijms22126351.
- Johansen M., Irving A., Montagutelli X. et al. Animal and translational models of SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Mucosal Immunol.* 2020; 13 (6): 877–891. doi: 10.1038/s41385-020-00340-z.
- Christie M., Irving A., Forster S. et al. Of bats and men: Immunomodulatory treatment options for COVID-19 guided by the immunopathology of SARS-CoV-2 infection. *Sci Immunol.* 2021; 6 (63). doi: 10.1126/sciimmunol.abd0205.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Leung J., Yang C., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *European Respiratory Journal.* 2020; 55 (5): 2000688. doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* 2020; 5(4): 562–569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
- Walls A., Park Y., Tortorici M., Wall A., McGuire A., Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020; 181 (2): 281–292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
- Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan., China. *The Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
- Dholaria B., Bachmeier C., Locke F. Mechanisms and Management of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy-Related Toxicities. *BioDrugs.* 2018; 33 (1): 45–60. doi: 10.1007/s40259-018-0324-z.

Поступила в редакцию 13.11.2022 г.

Сведения об авторах:

Лихоносова Софья Эдуардовна — аспирант кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: likhonosova.s@mail.ru; ORCID 0000-0002-8351-065X;
 Лукина Ольга Васильевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, руководитель научно-клинического центра лучевой диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: griluk@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0882-2936;
 Калмансон Лев Михайлович — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 5 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Центра по лечению коронавирусной инфекции Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: lev.kalmanson@gmail.com; ORCID 0000-0001-5991-0015.

Математические модели активности компенсаторно-приспособительных механизмов у пациентов 60–89 лет, оперированных по поводу рака легких

Д.В. Троцюк^{1,2}, Д.С. Медведев^{3,4}, З.А. Зарипова⁵, В.О. Полякова^{1,6}

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет

²Санкт-Петербургский медико-социальный институт

³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

⁴Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

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

⁶Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Mathematical models of the activity of compensatory-adaptive mechanisms in patients aged 60–89 operated for lung cancer

D. Trotsyuk^{1,2}, D. Medvedev^{3,4}, Z. Zaripova⁵, V. Polyakova^{1,6}

¹Belgorod State University

²Private University St. Petersburg Medico-Social Institute

³St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

⁴Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal
Medical and Biological Agency, St. Petersburg

⁵Pavlov First St. Petersburg State Medical University

⁶St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Введение. Снижение возможностей компенсаторно-приспособительных механизмов у пациентов старших возрастных групп, оперированных по поводу рака легких, обуславливает повышенный риск периоперационных осложнений. **Цель исследования:** выявить паттерны реакций сердечно-сосудистой, дыхательной систем и процессов метаболизма у пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих рак легких, и рас-

считать на этой основе математические модели оценки вероятности рисков периоперационных осложнений. **Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 100 пациентов в возрасте 60–89 лет, перенесших плановое оперативное лечение по поводу первичного немелкоклеточного рака легких. Для оценки функциональных возможностей организма всем пациентам, включенным в исследование, в предоперационном периоде выполнялось кардиореспираторное

нагрузочное тестирование. **Результаты и их обсуждение.** У пациентов старших возрастных групп, имеющих рак легких, при стандартизированном нагрузочном тестировании в предоперационном периоде выделены признаки активности компенсаторно-приспособительных механизмов, дифференцированные в зависимости от периода (интраоперационный и послеоперационный) и вида наступивших осложнений (сердечно-сосудистые, респираторные, хирургические). Данные изменения позволили разработать прогностические модели оценки риска периоперационных осложнений у пациентов 60–89 лет, оперированных по поводу рака легких в плановом порядке. **Заключение.** Характерные особенности активности сердечно-сосудистой, дыхательной систем и процессов метаболизма, фиксируемые в ходе кардиореспираторного нагрузочного тестирования, позволили выделить несколько паттернов активности компенсаторно-приспособительных механизмов, ассоциированных с развитием осложнений при плановых операциях у пациентов 60–89 лет, имеющих рак легких. На этой основе рассчитаны математические модели оценки вероятности рисков периоперационных осложнений, которые позволяют повысить качество прогноза и стратифицировать данные риски по периоду (интраоперационный и послеоперационный) и их виду (сердечно-сосудистые, респираторные, хирургические).

Ключевые слова: периоперационные осложнения, рак легких, функциональные возможности, компенсаторно-приспособительные механизмы, пожилой и старческий возраст, прогностические модели, кардиореспираторное нагрузочное тестирование

Summary

Introduction. A decrease in the possibilities of compensatory and adaptive mechanisms in patients of older age groups operated for lung cancer causes an increased risk of perioperative complications. **The purpose of the**

study. To identify patterns of reactions of the cardiovascular, respiratory systems and metabolism in elderly and senile patients with lung cancer and to calculate mathematical models based on this to assess the likelihood of risks of perioperative complications. **Materials and methods:** The study included 100 patients aged 60–89 years who underwent elective surgical treatment for primary non-small cell lung cancer. To assess the functional capabilities of the body, cardiopulmonary exercise testing was performed in the preoperative period for all patients included in the study. **Results and discussion.** In patients of older age groups with lung cancer, during standardized exercise testing in the preoperative period, signs of activity of compensatory and adaptive mechanisms were revealed. They were differentiated depending on the period (intraoperative and postoperative) and the type of complications occurring (cardiovascular, respiratory, surgical). These changes made it possible to develop prognostic models for assessing the risk of perioperative complications in patients aged 60–89 years who underwent elective surgery for lung cancer. **Conclusion.** The characteristic features of the activity of cardiovascular, and respiratory systems, as well as metabolic parameters recorded during cardiopulmonary exercise testing allowed us to identify several types of patterns of activity of compensatory and adaptive mechanisms associated with the development of complications, associated with elective surgery, in patients 60–89 years of age with lung cancer. On this basis, mathematical models were calculated to assess the probability of risks of perioperative complications, which make it possible to improve the quality of prognosis and stratify these risks by period (intraoperative and postoperative) and their type (cardiovascular, respiratory, surgical).

Key words: perioperative complications, lung cancer, functional capabilities, compensatory and adaptive mechanisms, elderly and senile age, prognostic models, cardiopulmonary exercise testing

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в качестве ведущих причин заболеваемости и смертности среди лиц старших возрастных групп выделяются заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем [1]. Наиболее часто диагностируются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия и ассоциированные с ними осложнения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет и онкологические заболевания [2–5]. Рак легких является одним из наиболее ча-

сто выявляемых злокачественных новообразований у пациентов старше 60 лет, особенно у лиц пожилого возраста [6, 7]. Пациенты старших возрастных групп, направляемые на оперативное лечение по поводу рака легких, зачастую имеют неблагоприятный коморбидный фон в виде хронической кардиоваскулярной патологии и других возраст-ассоциированных нарушений, связанных с метаболическими и эндокринными расстройствами. Это приводит к снижению адаптационного потенциала организма, обуславливая более высокий риск периоперационных осложнений [8–10]. Патогенетические изменения, развивающиеся

в организме в ответ на операционный стресс, можно отнести к реакции адаптации, реализующейся за счет нейроэндокринных изменений по неспецифическому механизму (активация стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем) [11, 12].

Таким образом, механизм развития значительно числа данных осложнений может объясняться в том числе недостаточностью функциональных резервов организма и «срывом» как срочной, так и долговременной адаптации.

Методы оценки периоперационных рисков, апробированные на смешанных возрастных когортах, недостаточно чувствительны для пациентов с полиморбидностью, наличием гериатрических синдромов и, вследствие этого, сниженными адаптационными возможностями организма реагирования на операционный стресс [13, 14]. В связи с этим исследование активности компенсаторно-приспособительных механизмов в ответ на предъявляемую дозированную нагрузку и оценка взаимосвязей показателей основных систем жизнеобеспечения организма с течением периоперационного периода у пациентов старших возрастных групп, имеющих рак легких и отягощенный соматический анамнез, является актуальным направлением для исследования. В качестве метода, позволяющего интегрально оценить резервные возможности функциональных систем организма под воздействием нагрузки, по нашему мнению, целесообразно использовать кардиореспираторное нагрузочное тестирование (эргоспирометрия). Данное исследование применяется для уточнения показаний к операции и выделения группы высокого риска при кардиохирургических и торакальных вмешательствах [15], однако в традиционный алгоритм оценки входят небольшое количество показателей эргоспирометрии и их прогностическая информативность для пациентов старших возрастных групп, имеющих рак легких, требует дополнительного изучения.

Цель исследования

Целью исследования было выявить паттерны реакций сердечно-сосудистой, дыхательной систем и процессов метаболизма у пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих рак легких, и рассчитать на этой основе математические модели оценки вероятности рисков периоперационных осложнений.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 100 пациентов в возрасте 60–89 лет (34 женщины, 66 мужчин, средний возраст $69,55 \pm 0,59$ года). Все пациенты имели верифицированный первичный немелкоклеточный рак легкого и перенесли плановое оперативное лечение в объеме лобэктомии (69,0%) или пульмонэктомии

(31,0%). Ретроспективно анализировались клинико-анамнестические данные, течение операции и послеоперационного периода до момента выписки. Для оценки функциональных возможностей организма всем пациентам, включенным в исследование, в предоперационном периоде выполнялось кардиореспираторное нагрузочное тестирование с использованием стандартизированного протокола (рамповая нагрузка на велоэргометре), с предварительным осмотром терапевта и исключением лиц, имеющих противопоказания к проведению данного исследования [16]. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Кардиореспираторное нагрузочное тестирование включало несколько этапов, на каждом из которых регистрировались показатели функционирования основных компенсаторно-приспособительных систем организма (таблица): 0 — период покоя; 1 — свободное вращение педалей; 2 — вращение педалей в условиях

Таблица

Показатели, регистрируемые в процессе выполнения кардиореспираторного нагрузочного тестирования

№ п/п	Обозначение	Название
<i>Функционирование сердечно-сосудистой системы</i>		
1	ЧСС	Частота сердечных сокращений, ударов в минуту
2	УОС	Ударный объем сердца, мл
3	$V \dot{O}_2 / \text{ЧСС}$	Кислородный пульс, мл/удар
4	АД	Артериальное давление, мм рт.ст.
5	ЭКГ	Электрокардиография в 12 отведениях (непрерывный мониторинг)
<i>Функционирование дыхательной системы</i>		
1	ЧДД	Частота дыхания, движений в минуту
2	SatO ₂	Сатурация, %
3	ДО	Дыхательный объем, л
4	$V \dot{E}$	Минутная вентиляция легких, л/мин
5	$V \dot{O}_2$	Потребление кислорода, мл/мин
6	$V \dot{CO}_2$	Выделение углекислого газа, мл/мин
7	МВЛ	Максимальная вентиляция легких, л/мин
<i>Показатели метаболизма</i>		
1	РЭ/кг	Расход энергии на килограмм массы тела, ккал/ч
2	МЕТ	Метаболический эквивалент
3	РЕУ (Б, Ж)	Расход энергии углеводов (белков, жиров), ккал/ч
4	МС	Метаболизм субстратов, г/ч

постепенно возрастающей нагрузки; 3 — достижение порога анаэробного окисления (анаэробный порог); 4 — достижение пиковых показателей; 5 — вращение педалей после прекращения нагрузки (период восстановления). На основании полученных данных была проведена оценка компенсаторно-приспособительных реакций организма, выделены характерные паттерны и факторы риска, ассоциированные с развитием неблагоприятных инцидентов в периоперационном периоде. По результатам с помощью логистического анализа были разработаны математические модели оценки вероятности развития осложнений.

Все данные были сгруппированы в электронные таблицы и внесены в базу данных Microsoft Excel 2010. Для проведения статистического анализа и построения математических моделей было использовано программное обеспечение StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, использовался *t*-критерий Стьюдента, в случае если распределение отличалось от нормального, использовался *U*-критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Результаты и их обсуждение

Периоперационные осложнения были выявлены у 39,0% пациентов (6,0% привели к летальному исходу). Большая частота развития осложнений была зафиксирована после операции на 3–5-е сутки (87,2% всех случаев). При анализе структуры послеоперационных инцидентов было выделено три основных группы по частоте встречаемости: осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (53,8%), дыхательной системы (23,1%), хирургические осложнения (15,3%). В связи с небольшой частотой случаев дальнейший анализ не проводился в отношении эпизодов делирия (5,2%), пареза кишки (2,6%). Среди сердечно-сосудистых осложнений встречались преимущественно гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, наблюдалось 2 случая ТЭЛА, один случай инфаркта миокарда 2-го типа. Осложнения со стороны дыхательной системы включали в себя дыхательную недостаточность ввиду обострения ХОБЛ, требующую продленной ИВЛ, 4 случая послеоперационной пнев-

монии. Из хирургических осложнений были зафиксированы случаи несостоятельности сосудистых или трахеобронхиальных анастомозов (культы бронха), которые выявлялись на 4–6-е сутки послеоперационного периода. Интраоперационные осложнения были выделены в отдельную категорию.

При ретроспективном анализе показателей активности сердечно-сосудистой, дыхательной систем и метаболизма в ходе выполнения кардиореспираторного нагрузочного тестирования были получены следующие результаты. У пациентов, не имевших периоперационных осложнений, наблюдалась адекватная адаптация сердечно-сосудистой и дыхательной системы в процессе выполнения нагрузки, которая проявлялась в закономерном приросте ЧСС и увеличении ударного объема сердца, поддержанием стабильного уровня сатурации за счет закономерного увеличения частоты дыхания, минутной вентиляции легких и дыхательного объема. В процессе нагрузки отмечалось увеличение метаболизма основных субстратов и расхода энергии. С начала периода восстановления отмечено постепенное снижение данных показателей. У пациентов с интраоперационными осложнениями отмечен статистически значимо больший уровень расхода энергии (преимущественно за счет углеводов) на этапе 1 (рис. 1), что может быть расценено как отражение более сильной активации компенсаторно-приспособительных реакций на этапе вработывания в ответ на более сильное вовлечение стресс-индуцирующих механизмов или недостаточную работу стресс-лимитирующих систем. При этом уровень относительного потребления кислорода оставался более низким.

У пациентов с послеоперационными осложнениями были выявлены разные типы реакций в зависимости от вида осложнений (рис. 2). У лиц с развившимися сердечно-сосудистыми осложнениями были зафиксированы более высокие значения ЧСС и ЧДД в процессе выполнения нагрузки, что позволило поддерживать уровень потребления кислорода, сходный с нормой. В период восстановления снижение данных показателей происходило более медленно. При этом у данных пациентов было зафиксировано снижение ударного объема после достижения анаэробного порога, что привело к более быстрому достижению субмаксимальной ЧСС и прекращению нагрузки. У пациентов, имевших осложнения со стороны дыхательной системы, недостаточные резервы респираторного звена проявлялись в снижении сатурации на анаэробном пороге; сохранении пиковых значений ЧДД и снижении сатурации в начале периода восстановления. У пациентов, имевших хирургические осложнения, отмечен больший уровень метаболизма белков начиная с этапа 1 и далее на протяжении всего исследования. Более активный распад белков в ходе стресс-ответа

может привести к более быстрому истощению депо и последующему замедлению репаративных процессов в тканях.

Нами были рассмотрены показатели, традиционно используемые для стратификации периоперационных рисков (данные спирометрии, индекс RCRI для

выявления повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, шкалы Thoracoscore для оценки риска летальности и P-POSSUM для оценки риска послеоперационной заболеваемости и смертности), и показатели кардиореспираторного нагрузочного тестирования, рекомендованные для предоперационной оценки

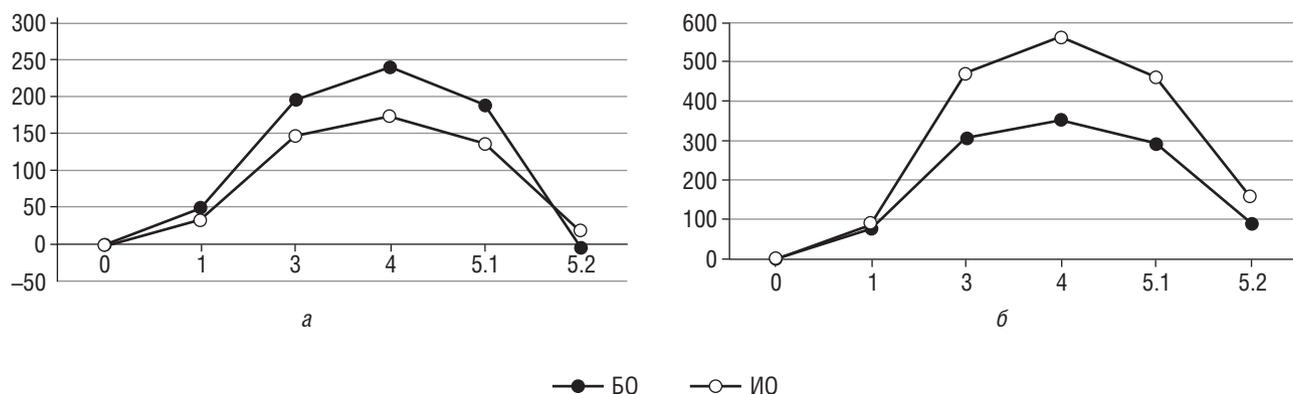


Рис. 1. Динамика изменений показателей в зависимости от наличия интраоперационных осложнений: а — относительное потребление кислорода; б — расход энергии углеводов. БО — группа пациентов, не имевших осложнений; ИО — пациенты с интраоперационными осложнениями; 0 — фаза покоя; 1 — свободное вращение педалей; 3 — анаэробный порог; 4 — пик нагрузки; 5.1 — начало периода восстановления; 5.2 — окончание периода восстановления. Динамика изменений представлена в процентах в сравнении с уровнем покоя

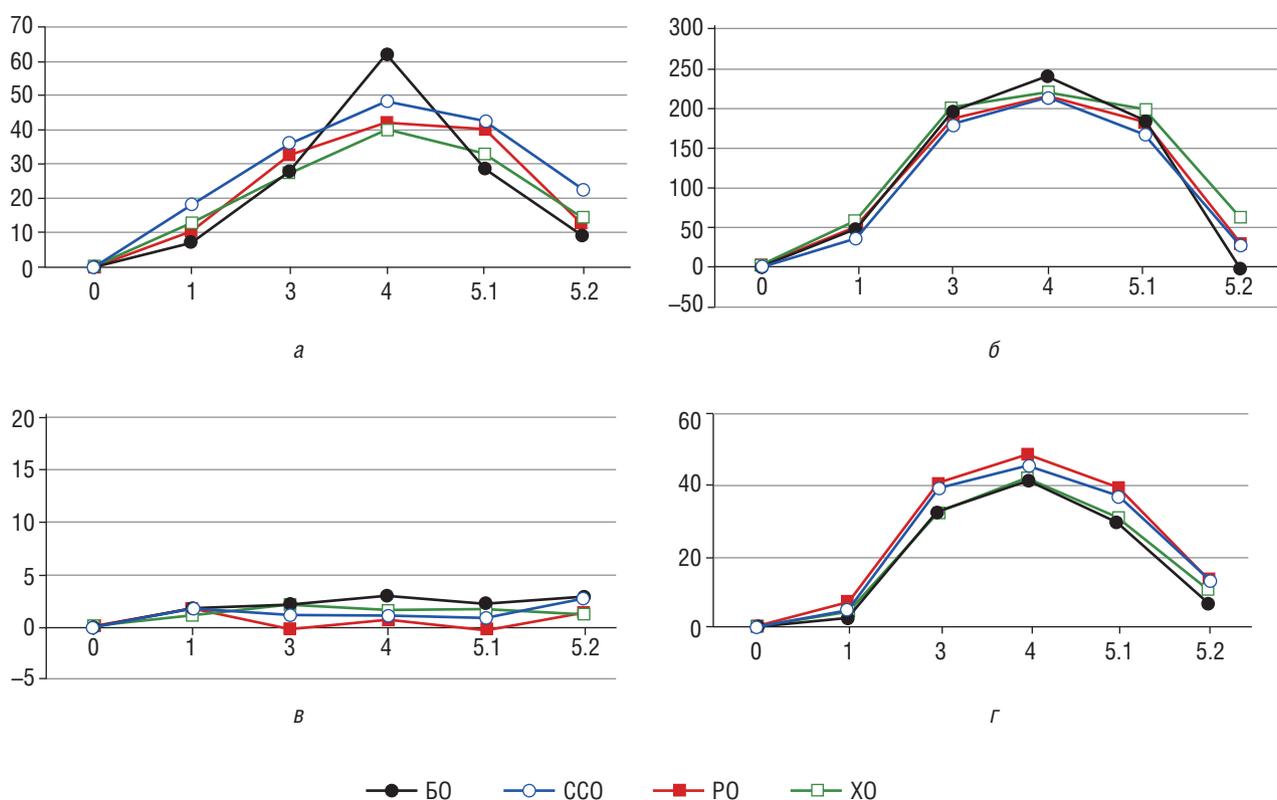


Рис. 2. Динамика изменений показателей в зависимости от наличия различных видов послеоперационных осложнений: а — частота дыхательных движений; б — относительное потребление кислорода; в — сатурация; г — частота сердечных сокращений. БО — группа пациентов, не имевших осложнений; ССО — пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями; РО — пациенты с респираторными осложнениями; ХО — пациенты с хирургическими осложнениями; 0 — фаза покоя; 1 — свободное вращение педалей; 3 — анаэробный порог; 4 — пик нагрузки; 5.1 — начало периода восстановления; 5.2 — окончание периода восстановления. Динамика изменений представлена в процентах в сравнении с уровнем покоя

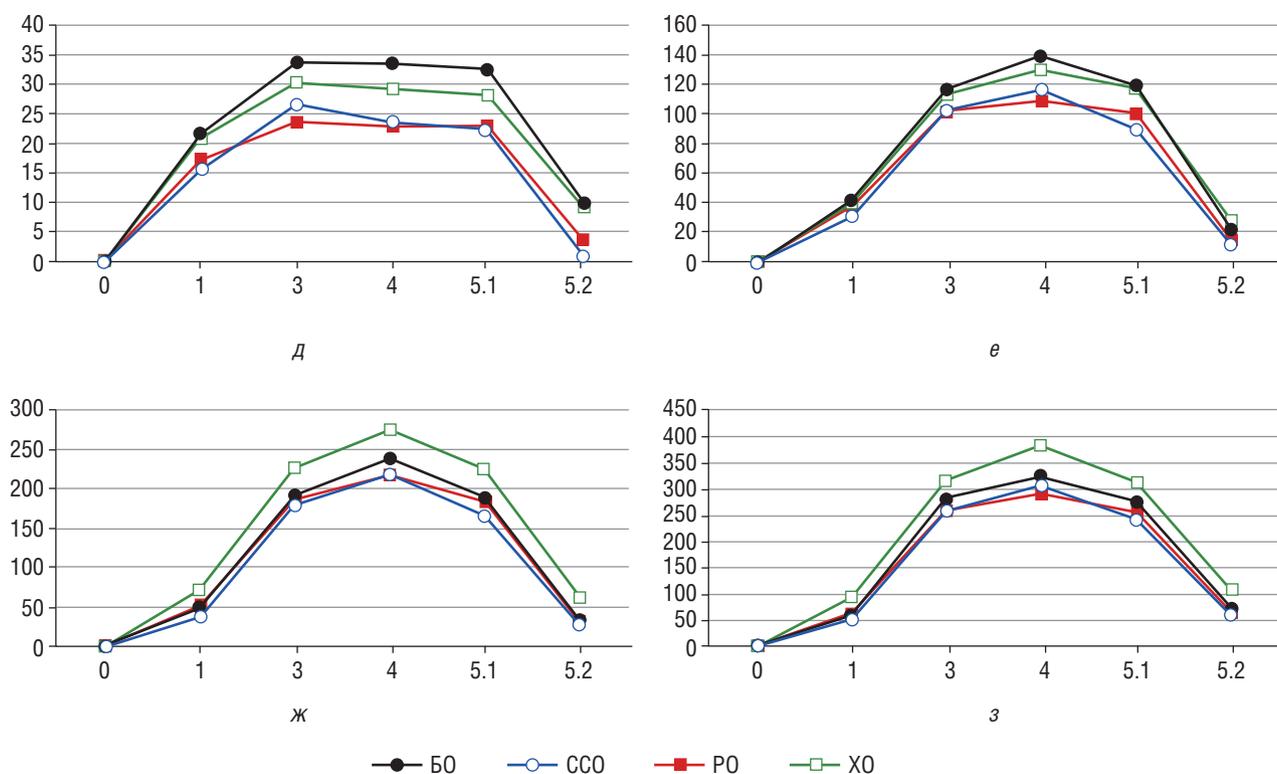


Рис. 2. Окончание. Динамика изменений показателей в зависимости от наличия различных видов послеоперационных осложнений: *д* — ударный объем; *е* — кислородный пульс; *ж* — расход энергии белков; *з* — метаболизм субстратов. БО — группа пациентов, не имевших осложнений; ССО — пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями; РО — пациенты с респираторными осложнениями; ХО — пациенты с хирургическими осложнениями; 0 — фаза покоя; 1 — свободное вращение педалей; 3 — анаэробный порог; 4 — пик нагрузки; 5.1 — начало периода восстановления; 5.2 — окончание периода восстановления. Динамика изменений представлена в процентах в сравнении с уровнем покоя

(потребление кислорода на анаэробном пороге и пике нагрузки, вентиляционный эквивалент по углекислому газу) [17–19]. В нашем исследовании статистически значимая взаимосвязь наличия периоперационных осложнений была отмечена только с уровнем ЖЕЛ и ОВФ₁. Частота послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений находилась на сопоставимом уровне у пациентов с разными значениями индекса RCRI. Отмечено, что у пациентов, имевших расчетный риск 8,41% и выше по шкале Thoracoscore, несостоятельность анастомозов регистрировалась в 2 раза чаще.

С учетом анализа факторов, взаимосвязанных с развитием периоперационных осложнений у пациентов 60–89 лет, имеющих рак легких, нами были разработаны регрессионные модели прогнозирования риска периоперационных осложнений в зависимости от времени их развития и их характера с учетом метаболических расстройств у лиц пожилого возраста [20]. Такие модели показывают свою эффективность и в других исследованиях [21].

1. Модель оценки риска интраоперационных осложнений.

$$P_{\text{ио}} = 1/(1 + e^{-z}) \times 100\%;$$

$$z = -3,813 - 0,007X_{\text{ж}} - 0,009X_{\text{о}} + 0,209X_1 + 0,014X_2,$$

где $P_{\text{ио}}$ — вероятность наличия интраоперационных осложнений; $X_{\text{ж}}$ — ЖЕЛ (% от должного); $X_{\text{о}}$ — ОВФ₁ (% от должного); X_1 — $V'O_2/\text{кг}$ (мл/мин/кг) на этапе 1; X_2 — расход энергии углеводов (ккал/ч) на этапе 1.

Для оценки значимости данной прогностической модели был проведен ROC-анализ (AUC $0,722 \pm 0,100$ с 95% ДИ $0,527-0,917$; $p=0,03$; рис. 3). Наличие осложнений прогнозировалось при значении логистической функции $P_{\text{ио}} \geq 0,152$. Чувствительность и специфичность модели составили 77,8 и 81,6% соответственно.

2. Модель оценки риска послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений.

$$P_{\text{пс}} = 1/(1 + e^{-z}) \times 100\%;$$

$$z = 0,006 - 0,025X_{\text{ж}} + 0,119X_3 - 0,058X_4 + 0,091X_5 - 0,110X_6 - 0,044X_7 + 0,052X_8 - 0,806X_9 + 0,165X_{10},$$

где $P_{\text{пс}}$ — вероятность наличия осложнений; $X_{\text{ж}}$ — ЖЕЛ (% от должного); X_3 — $V'O_2/\text{кг}$ (мл/мин/кг) на АП; X_4 — УОС (мл) на этапе 4; X_5 — ЧДД (дыхательных движений в минуту) на этапе 4; X_6 — ЧДД (дыхательных движений в минуту) на этапе 3; X_7 — ЧСС (ударов в минуту) на этапе 4; X_8 — ЧСС (ударов в минуту) на этапе 3; X_9 — $V'O_2/\text{ЧСС}$ (мл/удар) на этапе 5.1; X_{10} — УОС (мл) на этапе 5.1.

При помощи ROC-анализа в отношении данной математической модели была получена кривая,

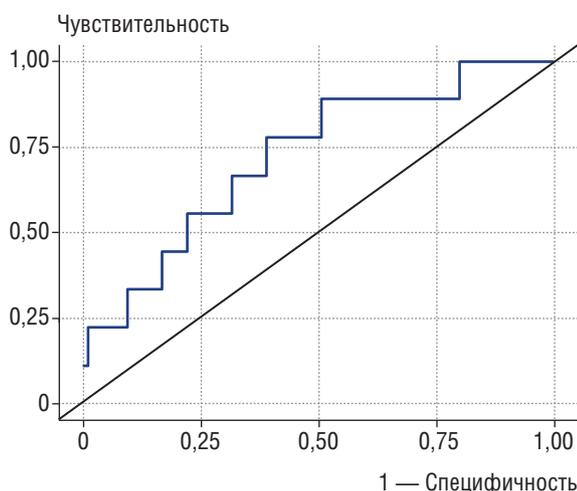


Рис. 3. Зависимость вероятности интраоперационных осложнений от значения логистической функции $P_{ио}$

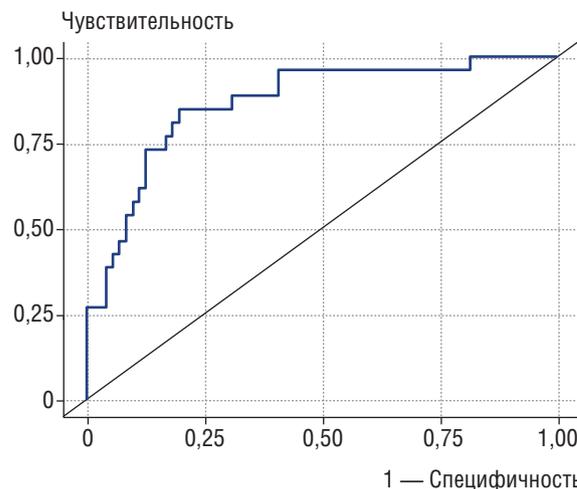


Рис. 4. Зависимость вероятности сердечно-сосудистых осложнений от значения логистической функции $P_{пс}$

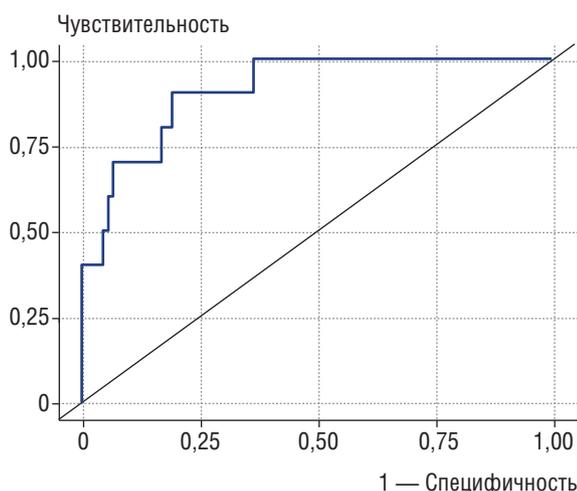


Рис. 5. ROC-кривая зависимость вероятности респираторных осложнений от значения логистической функции $P_{пр}$

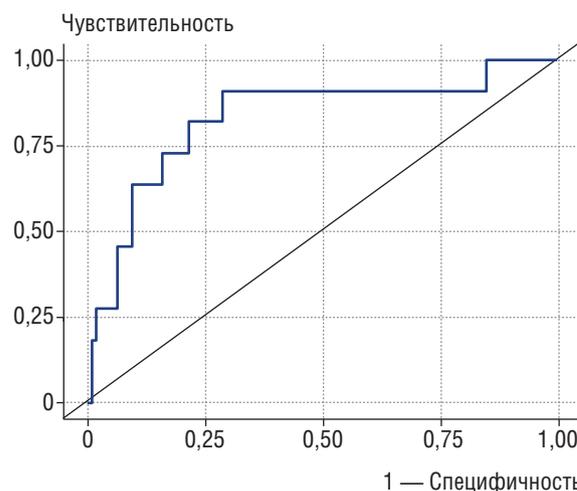


Рис. 6. Зависимость вероятности хирургических осложнений от значения логистической функции $P_{пх}$

представленная на рис. 4 (AUC $0,865 \pm 0,048$ с 95% ДИ $0,771-0,959$; $p < 0,001$). Пороговое значение для развития осложнений составило $\geq 0,248$. Чувствительность и специфичность модели составили 84,6 и 80,3% соответственно.

3. Модель оценки риска послеоперационных респираторных осложнений.

$$P_{пр} = 1/(1 + e^{-z}) \times 100\%;$$

$$z = -0,125 + 0,019X_{ж} - 0,029X_{о} + 4,361X_{11} - 0,004X_{12} + 0,079X_{6} - 0,036X_{13} - 0,030X_{14} + 0,019X_{15},$$

где $P_{пр}$ — вероятность наличия осложнений; $X_{ж}$ — ЖЕЛ (% от должного); $X_{о}$ — ОФВ₁ (% от должного); X_{11} — V'E/МВЛ на этапе 1; X_{12} — РЭ (ккал/ч) на этапе 1, X_{6} — ЧДД (дыхательных движений в минуту) на этапе 3; X_{13} — сатурация (%) на этапе 5.1; X_{14} — сатурация (%) на этапе 4; X_{15} — ЧСС (ударов в минуту) на этапе 4.

По результатам ROC-анализа в отношении данной модели получены AUC $0,910 \pm 0,063$ с 95% ДИ $0,786-$

$1,000$; $p < 0,001$ (рис. 5). Наличие респираторных осложнений прогнозировалось при значении логистической функции $P_{пр} \geq 0,053$. Чувствительность и специфичность модели составили 90,0 и 80,7% соответственно.

4. Модель оценки риска послеоперационных хирургических осложнений.

$$P_{пх} = 1/(1 + e^{-z}) \times 100\%;$$

$$z = -0,764 + 0,046X_{ж} - 0,047X_{о} + 0,200X_{тн} - 0,644X_{16} + 0,176X_{17},$$

где $P_{пх}$ — вероятность наличия осложнений; $X_{ж}$ — ЖЕЛ (% от должного); $X_{о}$ — ОФВ₁ (% от должного); $X_{тн}$ — риск по шкале Thoracoscore (%); X_{16} — расход энергии белков (ккал/ч) на этапе 1; X_{17} — метаболизм субстратов (г/ч) на этапе 1.

Площадь под ROC-кривой составила $0,829 \pm 0,078$ с 95% ДИ $0,676-0,982$; $p < 0,001$ (рис. 6). Пороговое значение логистической функции P_5 в точке cut-off,

которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена. Наличие ХО прогнозировалось при значении логистической функции $P_{\text{пх}} \geq 0,081$. Чувствительность и специфичность модели составили 90,9 и 71,0% соответственно.

Заключение

Характерные особенности активности сердечно-сосудистой, дыхательной систем и процессов метаболизма, фиксируемые в ходе кардиореспираторного нагрузочного тестирования, позволили выделить несколько паттернов активности компенсаторно-приспособительных механизмов, ассоциированных с развитием осложнений при плановых операциях у пациентов 60–89 лет, имеющих рак легких. На этой основе рассчитаны математические модели оценки вероятности рисков периоперационных осложнений,

которые позволяют повысить качество прогноза и стратифицировать данные риски по периоду (интраоперационный и послеоперационный) и их виду (сердечно-сосудистые, респираторные, хирургические). Данные изменения могут быть рассмотрены как основание для коррекции предоперационной подготовки пациента (дополнительная кардиопротекторная, респираторная или метаболическая терапия в зависимости от характера выявленных изменений) и более расширенного мониторинга в послеоперационном периоде.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. WHO, 2014. Global status report on noncommunicable diseases 2014. 176 p. https://doi.org/ISBN_9789241564854.
2. Ким С.В., Пушкин А.С., Рукавишников С.А. и др. Индекс активности повседневной жизни Katz и его ассоциация с неблагоприятными исходами у больных пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Медицинский альянс 2021; 9 (1): 68–72 [Kim S.V., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A. *et al.* Activity index of daily life katz and its association with adverse outcomes in elderly and senile patients with acute coronary SYNDROME. Medicinskij al'jans 2021; 9 (1): 68–72 (In Russ.)].
3. Обрезан А.Г., Филиппов А.Е., Обрезан А.А., Шункевич Т.Н., Сухорукова А.А. Целевые уровни факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и значимость их достижения в клинической практике. Медицинский альянс 2020; 8 (3): 87–95 [Obrezan A.G., Filippov A.E., Obrezan A.A., Shunkevich T.N., Suhorukova A.A. Target levels of risk factors for cardiovascular diseases and the significance of their achievements in clinical practice. Medicinskij al'jans 2020; 8 (3): 87–95 (In Russ.)].
4. Титова О.Н., Куликов В.Д. Заболеваемость и смертность от болезней органов дыхания взрослого населения Санкт-Петербурга. Медицинский альянс 2019; 7 (3): 42–48 [Titova O.N., Kulikov V.D. Morbidity and mortality from respiratory diseases in the adult population of St. Petersburg. Medicinskij al'jans 2019; 7 (3): 42–48 (In Russ.)].
5. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Зайцев А.А. Применение импульсной осциллометрии для диагностики функциональных нарушений внешнего дыхания у больных раком легких в пожилом и старческом возрасте. Медицинский альянс 2020; 8 (1): 69–74 [Savushkina O.I., Chernjak A.V., Krjukov E.V., Zajcev A.A. The use of pulse oscillometry for the diagnosis of functional disorders of external respiration in patients with lung cancer in the elderly and senile age. Medicinskij al'jans 2020; 8 (1): 69–74 (In Russ.)].
6. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016; 25 (1): 16–27. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
7. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J. Clin. 2019; 69 (1): 734. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
8. Advani S, Braithwaite D. Optimizing selection of candidates for lung cancer screening: role of comorbidity, frailty and life expectancy. Transl. Lung Cancer Res. 2019; 8 (Suppl. 4): S454–S459. doi: 10.21037/tlcr.2019.10.03.
9. Majeed H., Zhu H., Williams S.A. *et al.* Prevalence and Impact of Medical Comorbidities in A Real-World Lung Cancer Screening Population. Clin. Lung Cancer 2022; 23 (5): 419–427. doi: 10.1016/j.clc.2022.03.009.
10. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Кардиоваскулярный риск у больных онкологическими заболеваниями. Медицинский альянс 2019; 7 (3): 100–104 [Obrezan A.G., Kulikov N.V. Cardiovascular risk in cancer patients. Medicinskij al'jans 2019; 7 (3): 100–104 (In Russ.)].
11. Finnerty C.C., Mabvuure N.T., Ali A., Kozar R.A., Herndon D.N. The surgically induced stress response. JPEN J. Parenter Enteral Nutr. 2013; 37 (5 Suppl): 21S–9S. doi: 10.1177/0148607113496117.
12. Iwasaki M., Edmondson M., Sakamoto A., Ma D. Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. Acta Anaesthesiol Taiwan 2015; 53 (3): 99–104. doi: 10.1016/j.aat.2015.07.002.
13. Liu L.Y., Liu Z.J., Xu G.Y. *et al.* Clinical Utility of Revised Cardiac Risk Index to Predict Perioperative Cardiac Events in Elderly Patients with Coronary Heart Disease Undergoing Non-cardiac Surgery. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2020; 42 (6): 732–739. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.12635.
14. Bradley A., Marshall A., Abdelaziz M. *et al.* Thoracoscore fails to predict complications following elective lung resection. Eur. Respir. J. 2012; 40 (6): 1496–1501. doi: 10.1183/09031936.00218111.
15. Older P.O., Levett D.Z.H. Cardiopulmonary Exercise Testing and Surgery. Ann. Am. Thorac. Soc. 2017; 14 (Suppl. 1): S74–S83. doi: 10.1513/AnnalsATS.201610-780FR.
16. Levett D.Z.H., Jack S., Swart M. *et al.* Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. Br. J. Anaesth. 2018; 120 (3): 484–500. doi: 10.1016/j.bja.2017.10.020.
17. Vansteenkiste J., Crinò L., Dooms C. *et al.* 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung

- cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (8): 1462–1474. doi: 10.1093/annonc/mdl089.
18. Корниенко А.Н., Добрушина О.Р., Зинина Е.П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций. *Общая реаниматология* 2011 (5): 57–66 [Kornienko A.N., Dobrushina O.R., Zinina E.P. Prevention of cardiac complications of extra-cardiac operations. *Obshchaya reanimatologiya* 2011 (5): 57–66 (In Russ.)].
 19. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Гасендич Е.С., Тов И.В. Современный взгляд на кардиопульмональное нагрузочное тестирование (обзор рекомендаций ЕАСРР/АНА, 2016). *Архивъ внутренней медицины* 2017; 1 (33): 5–14 [Vatutin N.T., Smirnova A.S., Gasendich E.S., Tov I.V. A modern view of cardiopulmonary stress testing (review of EACPR/ANA recommendations, 2016). *Arhiv vnutrennej mediciny* 2017; 1 (33): 5–14 (In Russ.)].
 20. Хорошинина Л.П., Федорец В.Н., Галенко А.С. Некоторые аспекты формирования метаболических расстройств у лиц пожилого и старческого возраста. *Университетский терапевтический вестник* 2022; 4 (2): 14–21 [Khoroshinina L.P., Fedorets V.N., Galenko A.S. Some aspects of the formation of metabolic disorders in elderly and senile patients. *Universitetskij terapevticheskij vestnik* 2022; 4 (2): 14–21 (In Russ.)]. <http://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/4055>.
 21. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Желудочковые экстрасистолы у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией. *Медицинский альянс* 2021; 9 (2): 49–55 [Obrezan A.G., Kulikov N.V. Ventricular extrasystoles in young patients with arterial hypertension. *Medicinskij al'jans* 2021; 9 (2): 49–55 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 02.09.2022 г.

Сведения об авторах:

Троцюк Дина Витальевна — аспирант Белгородского государственного национального исследовательского университета; 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85; старший преподаватель кафедры внутренних болезней Санкт-Петербургского медико-социального института; 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72А; e-mail: dinatrotsyuk@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0833-4385;

Медведев Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией восстановительного лечения и реабилитации Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии; 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3; заведующий отделом физиологической оценки и медицинской коррекции Научно-исследовательского института гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства; 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ст. Капитолово, корп. № 93; e-mail: 79110982285@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7401-258X;

Зарипова Зульфия Абдуллоевна — кандидат медицинских наук, доцент, руководитель центра аттестации и аккредитации Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: realzulya@mail.ru; ORCID 0000-0002-2224-7536;

Полякова Виктория Олеговна — профессор Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор Белгородского государственного национального исследовательского университета; 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85; заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: vopol@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8682-9909.

Морфометрические характеристики костной ткани в условиях лечения экспериментального туберкулезного остита противотуберкулезными препаратами и бисфосфонатами

В.В. Петухова¹, А.Ю. Мушкин^{1,2}, М.М. Костик³, Н.М. Блюм⁴,
Е.О. Богданова⁴, Т.И. Виноградова¹, А.С. Кафтырев¹, В.А. Евсеев¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

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

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

⁴ООО «Межрегиональный лабораторный центр», Санкт-Петербург

Morphometric characteristics of bone tissue in the treatment of experimental tuberculous osteitis with anti-tuberculosis drugs and selective inhibitors of bisphosphonates

V. Petukhova¹, A. Mushkin^{1,2}, M. Kostik³, N. Blum⁴,
E. Bogdanova⁴, T. Vinogradova¹, A. Kaftyrev¹, V. Evseev¹

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University

³St. Petersburg State Pediatric Medical University

⁴«Interregional Laboratory Center» LLC, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Введение. Влияние селективных ингибиторов остеолизиса — бисфосфонатов на восстановление костной ткани после хирургической резекции костных инфекционных очагов не изучено. **Цель:** изучение морфометрических особенностей восстановления кости на фоне применения бисфосфонатов после хирургического лечения экспериментального туберкулезного остита. **Материалы и методы исследования.** У 21 половозрелого кролика-самца породы шиншилла создана модель туберкулезного остита дистального эпи-

метафиза бедренной кости. После удаления очага с костной пластикой сформированы три группы животных в зависимости от схемы медикаментозного лечения: получавших только противотуберкулезную терапию (ПТТ), ПТТ и бисфосфонаты (БФ) и только БФ. При выведении животных из эксперимента через 3 и 6 мес после операции проведен забор аутопсийного материала и изготовление гистологических срезов толщиной 3–5 мкм с последующим морфометрическим исследованием по оцифрованным изображениям препаратов. **Результаты исследования.** Через 3 мес

после операции отмечена статистически достоверно большая толщина костных балок в группе кроликов, получавших терапию ПТТ + БФ, через 6 мес — получавших только БФ ($p < 0,001$). Во всех исследуемых группах через 6 мес после операции достигнуто купирование специфического туберкулезного воспаления более чем в 50% наблюдений. **Выводы.** Применение БФ в лечении экспериментального туберкулезного остита не влияет на частоту обнаружения и площадь специфического воспаления, при этом обеспечивает наибольшие значения толщины костных балок на сроках 3 и 6 мес после оперативного лечения.

Ключевые слова: туберкулез, бисфосфонаты, остит, остеомиелит, костная плотность

Summary

Introduction. The effect of bisphosphonates on bone recovery after surgical treatment of osteitis has not been fully understood. **Aim:** To study morphometric features of bone restoration when bisphosphonates are used after the surgical treatment of experimental tuberculous osteitis. **Material and methods.** Experimental model of TB

osteitis of distal femur was produced in 21 sexually mature chinchilla male rabbits of distal epimetaphys of femoral bone. After resection of the locus and osteoplasty, 3 study arms have been formed depending on the medication therapy: anti-TB drugs only, anti-TB drugs + bisphosphonates (BF) and BF only. After the end of experiment, 3 and 5 months after surgery, material was harvested in autopsy and histological sections 3–5 microns thick were morphometrically studied on the basis of digital images of the preparations. **Results.** 3 months after the operation, a greater thickness of the bone rods was noted in the group of rabbits treated with anti-TB drugs + BF, after 6 months — in those treated with BF only ($p < 0,001$). In all the studied groups, relief of specific TB inflammation was achieved in 50–75% of cases 6 months after surgical treatment. **Conclusions:** The use of BF in the treatment of experimental tuberculous osteitis does not impact the frequency of detection and the area of specific inflammation, while providing the greatest thickness of the bone rods at 3 and 6 months after surgical treatment.

Key words: bone tuberculosis, bisphosphonates, osteitis, bone density

Введение

Особенностью поражения костей при туберкулезе является формирование обширных зон деструкции, причем наличие ограниченных форм заболевания (оститов) характерно для пациентов детского возраста [1, 2].

Современное комплексное лечение костно-суставного туберкулеза заключается в хирургической резекции патологических очагов и проведении длительной противотуберкулезной терапии (ПТТ), подобранной согласно чувствительности штамма микобактерий [3, 4]. С целью активного восстановления костной ткани после хирургической резекции используется костная пластика, при выполнении которой предпочтение отдается аллогенным биологическим, композитным или небологическим костно-пластическим материалам [5, 6]. Однако даже наличие остеокондуктивных, остеоиндуктивных или остеогенных свойств таких материалов не исключает на начальных стадиях адаптации их естественную частичную резорбцию и, следовательно, потерю пластических свойств. На фоне исходного инфекционно-воспалительного процесса восстановление кости протекает длительно, может быть неполным и сопровождаться формированием остаточных полостей и деформаций [7].

Возможности оптимизации восстановления костной ткани при инфекционных остеомиелитах в на-

стоящее время не исследованы; более того, сам факт инфекционного процесса порой рассматривается как ограничение к применению пластического материала. Тем не менее одним из методов направленного воздействия на процессы остеорепаляции может быть применение бисфосфонатов (БФ) — селективных ингибиторов остеолитического, тормозящих дифференцировку остеокластов из клеток-предшественников и одновременно обладающих противовоспалительной активностью [8–17].

Основными эффектами БФ являются увеличение минеральной плотности костной ткани, снижение частоты переломов, уменьшение болевого синдрома [18]. Одним из критериев эффективности такого лечения могут быть морфометрические характеристики костной ткани, оценить которые полноценно возможно только в рамках экспериментального исследования. Теоретически применение БФ может быть эффективным и при лечении костно-суставного туберкулеза, также протекающего с явлениями локального остеопороза.

Цель исследования

Цель работы: изучение морфометрических особенностей восстановления кости на фоне применения бисфосфонатов после хирургического лечения экспериментального туберкулезного остита.

Материалы и методы исследования

Материал исследования — аутопсийный материал 21 лабораторного животного (кролики-самцы породы шиншилла) с биологической моделью туберкулезного остита. Схема исследования представлена в табл. 1.

Предмет исследования — влияние БФ, применяемых после стандартного хирургического и медикаментозного лечения туберкулезного остита, на процессы восстановления костной ткани.

Для создания модели туберкулезного остита использована ранее запатентованная методика локальной инокуляции чувствительного к химиопрепаратам высокопатогенного штамма *M. tuberculosis* H37Rv (1×10^6 КОЕ) в медиальный мышечелок бедренной кости животного [19]. Положительный результат инфицирования подтверждается через 4 нед по данным оценки Диаскинтеста (внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, оцениваемая через 72 ч после постановки), после которого, в соответствии со стандартами оказания противотуберкулезной помощи [3, 4], всем животным назначалась противотуберкулезная терапия (ПТТ) с учетом известной чувствительности лабораторного штамма тремя препаратами в стандартных дозировках (изониазид — 10 мг/кг, этамбутол и пиразинамид 20 мг/кг перорально 5 раз в неделю).

Сформированы 3 экспериментальные и 1 контрольная (1-я) группы (табл. 1).

Оперативное лечение в экспериментальных группах заключалось в выполнении резекции патологических очагов (размер очагов составлял до $0,027 \text{ см}^3$) в пределах здоровых тканей с костной пластикой пострезекционного дефекта гранулами остеопластического имплантата Osteoset®2DBM Pellets [1–3 гранулы (3 мм) имплантата до плотного заполнения пострезекционной костной полости].

Однократное введение БФ (препарат памидроновой кислоты, 3 мг/мл) выполнено через 10 дней после оперативного лечения в группах № 3 и 4 в дозе 1 мг/кг внутривенно медленно (применена дозировка, используемая у пациентов детского возраста с небактериальным остеомиелитом).

Выведение из эксперимента осуществляли согласно Рекомендациям Европейской комиссии по эвтаназии животных на сроках 3 и 6 мес после оперативного лечения. Выполнен забор дистального эпиметадиафиза модельных бедренных костей. Аутопсированный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Изготовление микропрепаратов выполняли с получением срезов толщиной 3–5 мкм, окраска гематоксилином и эозином.

Инфицирование: инокуляция штамма *M. tuberculosis* H37Rv (1×10^6 КОЕ) в медиальный мышечелок бедренной кости; ПТТ — противотуберкулезная терапия (изониазид — 10 мг/кг, этамбутол и пиразинамид 20 мг/кг перорально 5 раз в неделю); операция — резекции патологических очагов в пределах здоровых тканей с костной пластикой гранулами имплантата Osteoset®2DBM Pellets; БФ — бисфосфонаты (памидроновая кислота 1 мг/кг внутривенно).

1-я группа — контрольная (естественное течение туберкулезного остита — весь период эксперимента до выведения); 2–4-я группы — экспериментальные с проведением хирургического лечения туберкулезного остита с костной пластикой. Дальнейшее дифференцирование по вариантам медикаментозного лечения: группа № 2 — ПТТ весь период эксперимента до выведения; 3-я группа — БФ однократно, ПТТ весь период эксперимента до выведения; 4-я группа — БФ однократно, ПТТ после операции не пролонгировалась.

Морфометрическое исследование выполняли по оцифрованным на сканере Pannogatic изображениям препаратов с использованием программ анализа

Таблица 1

Схема исследования

Группа	Число животных	Инфицирование	Диаскинтест	ПТТ	ПТТ	Операция	БФ	Выведение *	Выведение *
1-я	3	+	+	+	–	–	–	1	2
2-я	4	+	+	+	+	+	–	2	2
3-я	7	+	+	+	+	–	+	3	4
4-я	7	+	+	+	–	+	+	3	4
Опорные точки эксперимента, кратность		Начало эксперимента, однократно	4 нед после инфицирования, однократно	72 ч после Диаскинтеста, 2 нед	Продолжение весь период эксперимента	6 нед после инфицирования, однократно	10 дней после операции, однократно	3 мес после операции (4,5 мес после заращения)	6 мес после операции (7,5 мес после заращения)

* Число животных.

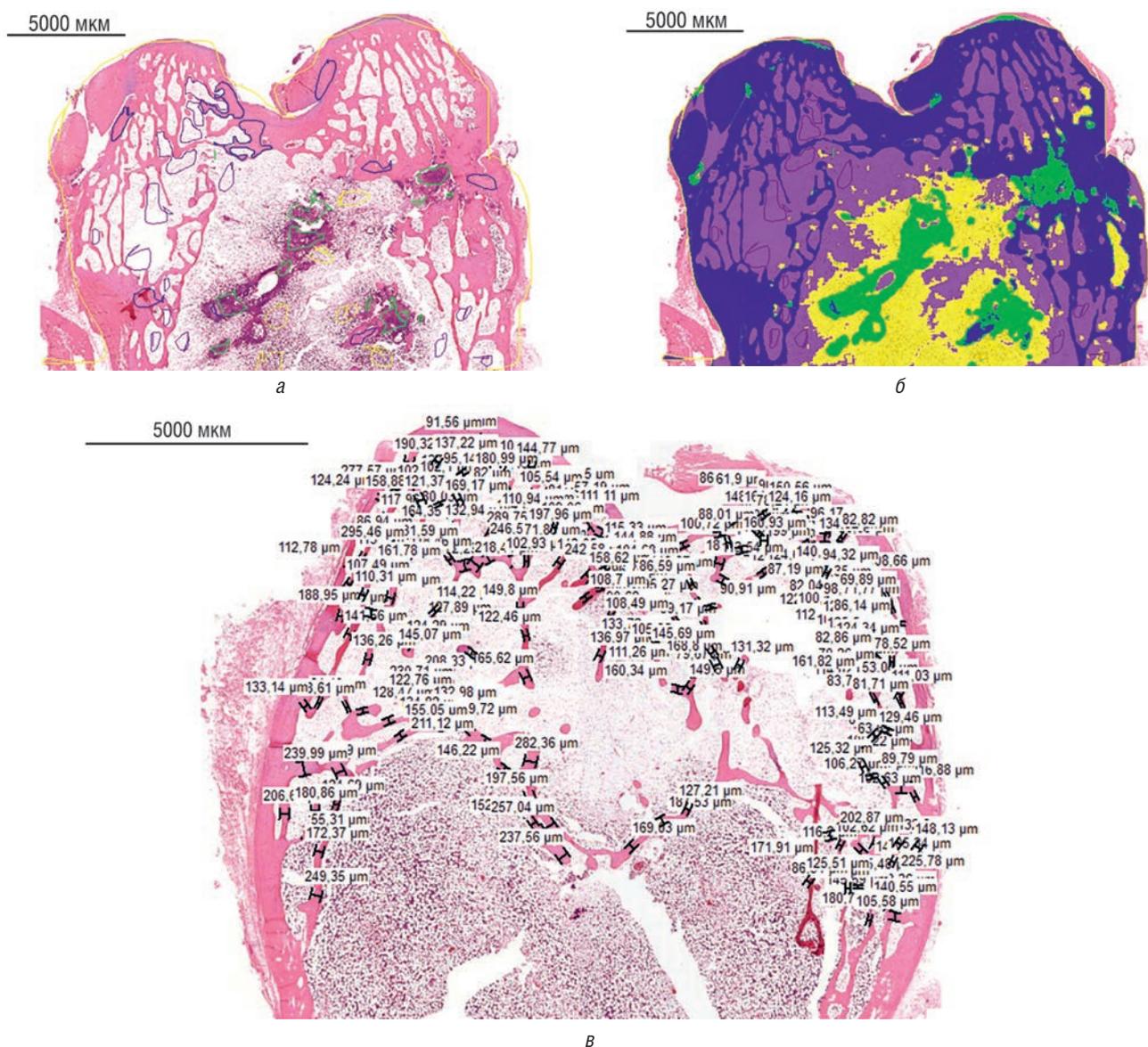


Рис. 1. Пример дифференцированного подсчета площадей разных участков ткани в программе морфометрического анализа изображений Orbit Image Analysis (*a, б*) и толщины балок в программе Pannoramic Viewer (*в*) на оцифрованном гистологическом препарате эпифизарной части дистальных участков бедренных костей

изображений Orbit Image Analysis и Pannoramic Viewer (рис. 1). Для оценки количества и структуры костной ткани в рамках исследования оценивали в эпифизарной части дистальных отделов бедренных костей следующие морфометрические параметры:

- 1) площадь (S) костной ткани в препарате и ее долю от площади препарата в процентах (%) (площадью препарата считали площадь дистального эпифиза бедренной кости, проксимальной границей которой являлась эпифизарная пластинка);
- 2) площадь специфического воспаления (некроза, инфильтрата, фиброза) и ее долю от площади препарата (в %);
- 3) усредненную толщину костных балок (мкм).

Статистический анализ данных выполняли при помощи программного пакета Statistica 10. Для сравнения выборок использовали непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для независимых выборок.

Результаты исследования

Во время эксперимента ни у одного кролика не зафиксированы нежелательные явления на введение БФ или ПТТ или летальные исходы.

Модель туберкулезного остита подтверждена результатами положительных иммунологических тестов (Диаскинтест, подтверждение эффективного инфицирования), наличием специфических грануляций

Морфометрический анализ препаратов эпифизов бедренных костей кроликов

Группа	Площадь костных балок, Ме, %		Толщина костных балок, Ме, мкм		Площадь специфического воспаления, Ме, %	
	3 мес	6 мес	3 мес	6 мес	3 мес	6 мес
1-я*	28,0% (28,0; 28,0)	24,0 (21,0; 27,0)	251,0 (251,0; 251,0)	139,0 (106,0; 172,0)	45 (45,0; 45,0)	40,5 (40,5; 40,5)**
2-я	29,0 (26,0; 32,0)	27,5 (23,0; 32,0)	144,5 (139,0; 150,0)	114,8 (110,0; 119,5)	27,5 (10,0; 45,0)	1 (0; 1)
3-я	32,0 (21,0; 35,0)	31,0 (13,0; 32,0)	157,0*** (133,0; 169,0)	124,0*** (116,0; 143,0)	25,0 (8,0; 50,0)	3,5 (1,0; 23,5)
4-я	35,0 (23,0; 39,0)	33,0 (28,5; 34,0)	129,0 (121,0; 179,0)	148,5*** (134,5; 156,0)	28,0 (1,0; 48,0)	8 (14,5; 13,5)

* Животные из группы № 1 выводились из эксперимента параллельно с экспериментальными, для всех групп срок аутопсии составляет 4,5 и 7,5 мес от момента создания модели туберкулезного остита.

** Один препарат исключен из исследования ввиду развития пареоосального специфического воспаления.

*** $p < 0,001$, среди 2–4-й групп.

и выявлением ДНК *M. tuberculosis* в операционном материале 2–4-й групп, а также выявлением *M. tuberculosis* в аутопсийном материале 1-й (контрольной) группы.

Результаты морфометрического анализа препаратов бедренных костей представлены в табл. 2 и на рис. 2–5.

Анализ воспалительной реакции

Через 3 мес после операции (4,5 мес после инфицирования) текущий специфический воспалительный процесс в группе контроля заражения занимает 45% от площади препарата; во 2–4-й группах — от 33,3 до 50% без статистически значимых различий. В очагах специфического воспаления преобладают фазы ин-

фильтрации и отграничения, максимально процесс отграничения выражен в 4-й группе. Некроз занимает от 8,9 до 25% площади воспаления с максимальным значением в 3-й группе (см. рис. 2).

На сроке 6 мес после оперативного лечения во 2-й, 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й (контрольной) группой достигнута положительная динамика в виде нивелирования специфического туберкулезного воспаления более чем у половины животных: остаются единичные образцы с текущей активностью. Преобладают фазы инфильтрации и отграничения. Во 2-й группе площадь воспаления не превышала 1% с преобладанием остаточных продуктивных воспалительных инфильтратов с ремодуляцией костной ткани, в 3-й группе площадь вос-

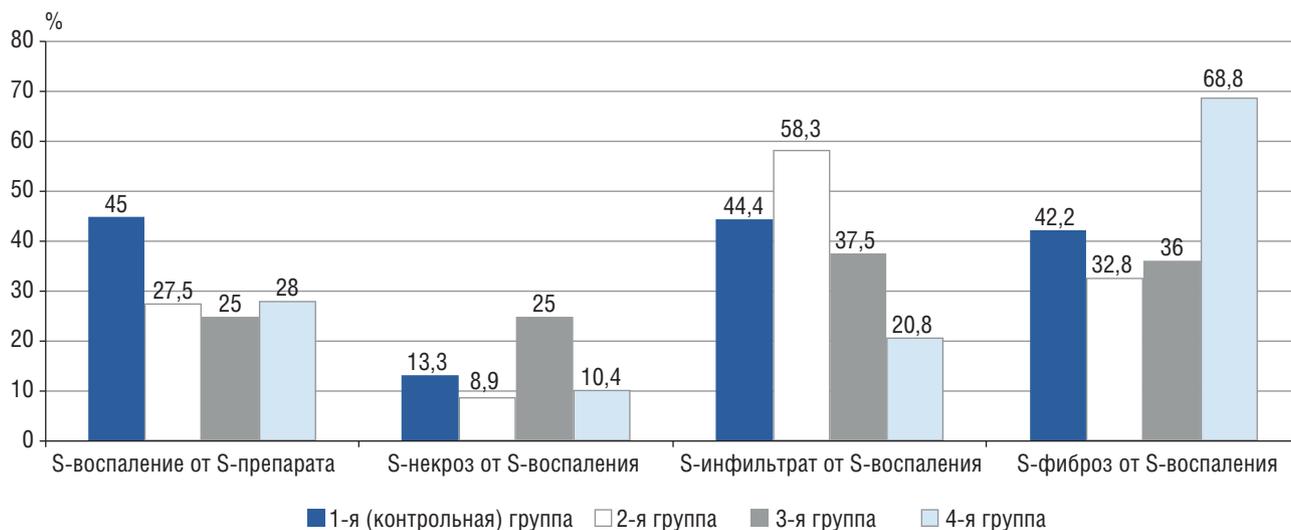


Рис. 2. Характер и распространенность воспаления, Ме, срок наблюдения 3 мес

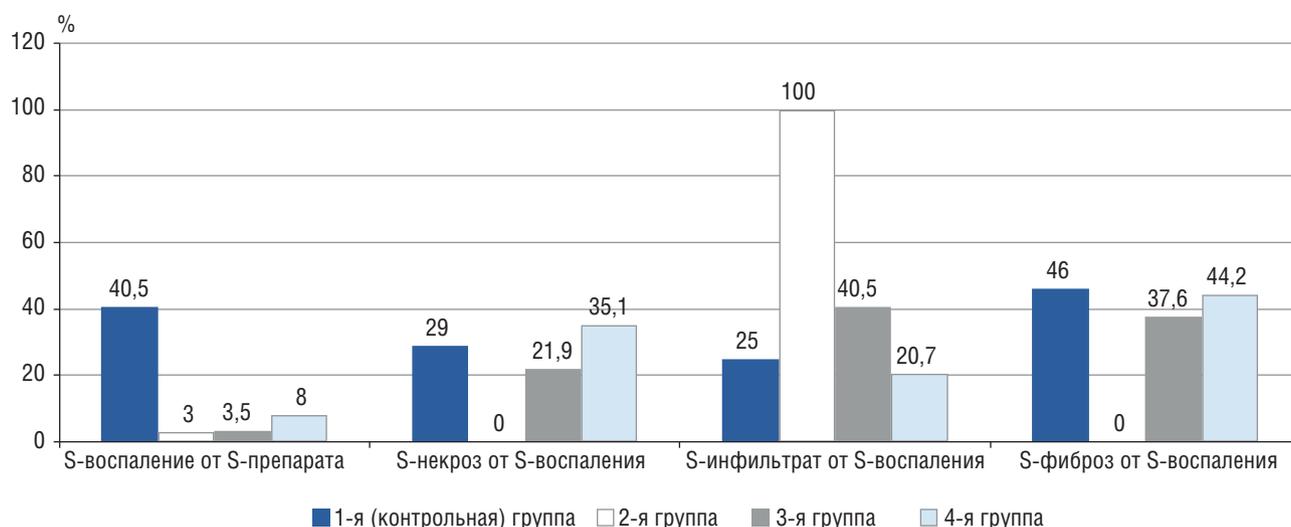


Рис. 3. Характер и распространенность воспаления, Ме, срок наблюдения 6 мес

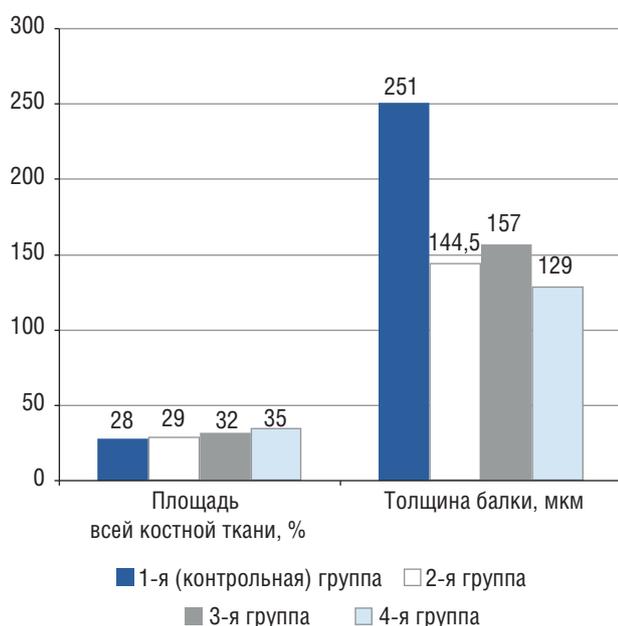


Рис. 4. Площадь костной ткани и толщина балок в эпифизарной зоне, Ме, срок наблюдения 3 мес

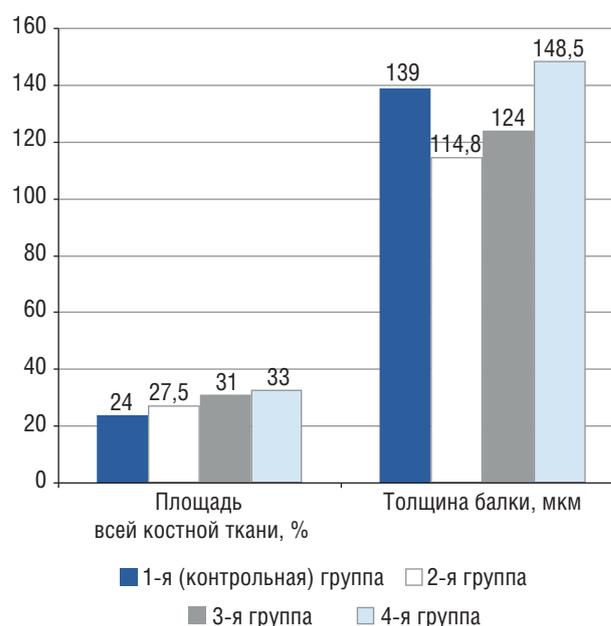


Рис. 5. Площадь костной ткани и толщина балок в эпифизарной зоне, Ме, срок наблюдения 6 мес

паления составляет 42% с выраженным процессом некротизации, в 4-й группе — 17% с ограниченным очагом некроза. При этом достоверные различия по течению туберкулезного процесса между животными 2-й, 3-й и 4-й групп не определяются, несмотря на отсутствие ПТТ в 4-й группе (см. рис. 3).

Морфометрический анализ костной ткани

Через 3 мес после операции (4,5 мес после инфицирования) максимальная толщина костных балок определяется в 1-й группе ($p < 0,001$), что можно объяснить отсутствием хирургического лечения и, соот-

ветственно, кюретажа костной ткани. Среди животных 2–4-й групп максимальные значения толщины костных балок определяются в 3-й группе ($p < 0,001$) при отсутствии статистически достоверных различий площади костной ткани эпифиза (см. рис. 4).

Через 6 мес после операции при анализе аутопсированных препаратов толщина костных балок в зоне операции у получавших БФ животных (3-я и 4-я группы) достоверно выше, чем у животных, получавших только ПТТ ($p < 0,001$). При этом среднее значение толщины балок вариабельно и не согласуется

со значением площади. Из всех групп самые большие относительные значения площади костной ткани в эпифизе и толщины балок отмечаются в 4-й группе, т.е. у животных, получавших после операции только БФ (см. рис. 5).

Обсуждение результатов

В настоящее время в клинической практике оценка состояния костной ткани у пациентов с инфекционными поражениями скелета базируется на визуализационных (рентгенологических, МРТ) и денситометрических данных. При этом достоверность результатов определяется техническими характеристиками используемого оборудования и особенностями области исследования. В результате наиболее информативными являются данные, свидетельствующие только лишь о степени минерализации кости, но не о ее качественных характеристиках, при этом процессы, протекающие с формированием зон склероза, могут неадекватно оцениваться в отношении минеральной плотности кости ввиду скиалогического эффекта.

Отличие от клинических возможностей, эксперимент допускает гистологическое исследование материала на этапах терапевтического лечения и реконвалесценции, при этом морфометрический анализ препаратов позволяет оценить не только косвенные показатели минерализации кости, но и ее качество: толщину и площадь костных балок.

В проведенном экспериментальном исследовании, ограниченном небольшим размером исследуемого объекта (бедренная кость кролика), применение стандартной КТ с шагом 1 мм или денситометрии не позволило бы достоверно оценить качественные характеристики костной ткани. Учитывая эффект увеличения минеральной плотности костной ткани при применении бисфосфонатов, именно морфометрические данные позволяют ответить на вопрос: действительно ли улучшилось восстановление кости в зоне хирургической резекции или лишь повысилась ее минерализация?

Полученные в ходе исследования данные позволяют утвердительно ответить на первую часть вопроса: БФ оказывают положительное влияние на качество костной ткани, но и за счет статистически достоверного локального увеличения толщины костных балок и незначительного увеличения их площади в зоне операции.

За рамками исследования остается изучение влияния лекарственных препаратов (БФ, ПТТ и их сочетания) на частоту и площадь специфического воспаления, которые по данным исследования не зависят от варианта терапии.

Выводы

1. Применение БФ совместимо с ПТТ не влияет на морфологические особенности и площадь специфического воспаления после оперативного лечения экспериментального туберкулезного остита.

2. Однократное системное введение БФ в эксперименте обеспечивает в том числе локальное влияние на зону хирургического лечения туберкулезного остита, что статистически подтверждается достоверно большей толщиной костных балок, визуализируемых через 3 мес, — при сочетании ПТТ + БФ, через 6 мес — даже при изолированном применении БФ ($p < 0,001$).

3. Отсутствие статистических различий между группами по выраженности и площади специфического воспаления к 6-му месяцу наблюдения, в том числе при отсутствии ПТТ и назначении БФ (группа № 4), требует отдельного исследования, так как может быть связано с выраженными противовоспалительными свойствами ингибиторов остеокластов.

Ограничение достоверности результатов

1. Ограниченное число наблюдений.

2. Для более полной интерпретации результатов необходимо сопоставление данных морфометрии с другими морфологическими, лучевыми и биохимическими маркерами, в том числе с общим системным действием бисфосфонатов, что выходит за рамки настоящей публикации, так как является предметом продолжающегося комплексного исследования.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (рег. № ЕГИСУ НИОКТР 121112600145-2).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В.В. Петухова — разработка дизайна и выполнение эксперимента на всех этапах, обработка результатов, написание статьи. А.Ю. Мушкин, М.М. Костик — написание разделов статьи, этапное и окончательное редактирование текста. Т.И. Виноградова — разработка дизайна эксперимента, проведение этапов исследования, редактирование разделов. А.С. Кафтырев, В.А. Евсеев — проведение эксперимента, утверждение окончательного текста статьи. Н.М. Блюм, Е.О. Богданова — проведение морфометрического исследования, анализ и статистическая обработка данных, утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы

- Hogan J.I., Hurtado R.M., Nelson S.B. Mycobacterial musculoskeletal infections. *Infect Dis. Clin. North Am.* 2017; 31 (2): 369–382. doi: 10.1016/j.idc.2017.01.007.
- Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Казыкина Т.Н., Русакова Л.И. Эпидемиология туберкулеза у детей. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2019; 1: 8–43 [Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Epidemiology of tuberculosis in children. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics* 2019; 1: 8–43 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2312-2935-2019-00002.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. World Health Organization; 2013. Accessed June 5, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/91355>.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. World Health Organization; 2020. Accessed July 22, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>.
- Митрофанов В.Н., Живцов О.П., Орлинская Н.Ю. и др. Технология замещения костных полостей аутологичными мезенхимальными стромальными клетками на коллагеновой матрице при экспериментальном хроническом остеомиелите. *Современные технологии в медицине* 2021; 13 (1): 42 [Mitrofanov V.N., Zhivtsov O.P., Orlinskaya N. Yu. Technology of replacement of bone cavities with autologous mesenchymal stromal cells on a collagen matrix in experimental chronic osteomyelitis. *Modern technologies in medicine* 2021; 13 (1): 42 (In Russ.)]. doi: 10.17691/stm2021.13.1.05.
- Тарасов А.Н. Костно-пластические вмешательства при лечении доброкачественных опухолей костей. *Практическая медицина* 2019; 17 (1): 59–63 [Tarasov A.N. Osteoplastic interventions in the treatment of benign bone tumors. *Practical Medicine* 2019; 17 (1): 59–63 (In Russ.)]. doi: 10.32000/2072-1757-2019-59-63.
- Алаторцев А.В., Кириллова Е.С., Мушкин А.Ю., Ряснянская Т.Б. Прогнозирование ортопедических последствий оперированных туберкулезных оститов у детей. *Проблемы туберкулеза и болезней легких* 2006; 12: 58–61 [Alatortsev A.V., Kirillova E.S., Mushkin A. Yu., Rysnyanskaya T.B. Prediction of orthopedic consequences of operated tuberculous osteitis in children. *Problems of tuberculosis and lung diseases* 2006; 12: 58–61 (In Russ.)].
- Kim M.J., Kim S.N., Lee I.S. et al. Effects of bisphosphonates to treat osteoporosis in children with cerebral palsy: a meta-analysis. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015; 28 (11–12). doi: 10.1515/jpem-2014-0527.
- Simm P.J., Biggin A., Zacharin M.R. et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents: Bisphosphonates in young people. *J. Paediatr. Child Health* 2018; 54 (3): 223–233. doi: 10.1111/jpc.13768.
- Sinikumpu J.J., Ojaniemi M., Lehenkari P., Serlo W. Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. *Injury* 2015; 46 (8): 1440–1446. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.021.
- Кенис В.М., Сапоговский А.В., Прокопенко Т.Н. и др. Динамика среднесрочных показателей остеоденситометрии у пациентов с детским церебральным параличом и Spina Bifida, получавших терапию ибандроновой кислотой. *Ортопедия травматология и восстановительная хирургия детского возраста* 2020; 8 (2): 129–136 [Kenis V.M., Sapogovsky A.V., Prokopenko T.N. Dynamics of medium-term indicators of osteodensitometry in patients with cerebral palsy and Spina Bifida treated with ibandronic acid. *Orthopedics traumatology and reconstructive surgery of childhood* 2020; 8 (2): 129–136 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PTORS33961.
- Antoniazzi F., Mottes M., Frascini P. et al. Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatr Drugs* 2000; 2 (6): 465–488. doi: 10.2165/00128072-200002060-00005.
- Boyce A.M., Kelly M.H., Brillante B.A. et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (11): 4133–4140. doi: 10.1210/jc.2014-1371.
- Cornelis F., Truchetet M.E., Amoretti N. et al. Bisphosphonate therapy for unresectable symptomatic benign bone tumors: A long-term prospective study of tolerance and efficacy. *Bone* 2014; 58: 11–16. doi: 10.1016/j.bone.2013.10.004.
- Ellati R., Attili A., Haddad H., Al-Hussaini M., Shehadeh A. Novel approach of treating Gorham-Stout disease in the humerus — Case report and review of literature. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (3): 426–432. PMID: 26914115.
- Kostik M.M., Koptchak O.L., Chikova I.A. et al. Comparison of different treatment approaches of pediatric chronic non-bacterial osteomyelitis. *Rheumatol. Int.* 2019; 39 (1): 89–96. doi: 10.1007/s00296-018-4151-9.
- Marginean O., Tamasanu R.C., Mang N. et al. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 11: 2507–2515. doi: 10.2147/DDDT.S141075.
- Петухова В.В., Мушкин А.Ю., Костик М.М. Применение бисфосфонатов при костной патологии у детей (систематический обзор). *Медицинский альянс* 2021; 9 (3): 59–70 [Petukhova V.V., Mushkin A. Yu., Kostik M.M. The use of bisphosphonates for bone disease in children (systematic review). *Medical Alliance* 2021; 9 (3): 59–70 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-59-70.
- Васильева С.Н., Кафтырев А.С., Виноградова Т.И. и др. Способ моделирования туберкулезного остита различной степени тяжести 2011; (2421823 C1 МПК G09B 23/28). [Vasil'eva S.N., Kaftyrev A.S., Vinogradova T.I. et al. A method for modeling tuberculous osteitis of varying severity 2011; (2421823 C1 IPC G09B 23/28) (In Russ.)].

Поступила в редакцию 09.09.2022 г.

Сведения об авторах:

Петухова Вероника Витальевна — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: nika_add@mail.ru; ORCID 0000-0002-2358-5529;

Мушкин Александр Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; профессор кафедры травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: aymushkin@mail.ru; ORCID 0000-0002-1342-3278;

Костик Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: kostmikhail@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1180-8086;

Виноградова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, координатор направления «Экспериментальный туберкулез и инновационные технологии» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vinogradova@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-5234-349X;

Кафтырев Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: niif5@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8367-3734;

Евсеев Валерий Александрович — врач травматолог-ортопед Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: v.a.evseev@mail.ru; ORCID 0000-0001-8621-8112;

Блюм Наталья Михайловна — директор, врач-патологоанатом ООО «Межрегиональный лабораторный центр»; 192238, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2., лит. А; e-mail: blumn@mail.ru; ORCID 0000-0003-1445-6714;

Богданова Евдокия Олеговна — кандидат биологических наук, руководитель отдела экспериментальных и научных исследований ООО «Межрегиональный лабораторный центр»; 192238, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2., лит. А; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com; ORCID 0000-0003-1969-1959.

**БРОСИТЬ КУРИТЬ
— ЭТО ПРОСТО!**

#Ты СИЛЬНЕЕ
МИНЗДРАВ
УТВЕРЖДАЕТ.

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ
в отказе от курения
8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

на правах некоммерческой рекламы

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: Kämpfe 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.