

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 11, № 1, 2023

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

### Редакционная коллегия:

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

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

Г.С. Баласанянц, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); М.Г. Бирон, к. м. н. (Москва); Д.В. Вахрушева, к. б. н., доц. (Екатеринбург); А.А. Визель, д. м. н., проф. (Казань); Т.И. Виноградова, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Л.М. Гринберг, д. м. н., проф. (Екатеринбург); Г.Л. Гуревич, д. м. н., проф., чл.-кор. НАНБ (Национальной академии Белоруссии) (Белоруссия); В.В. Данцев, д. м. н. (Санкт-Петербург); И.Ф. Довгалюк, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); З.М. Загдын, к. м. н. (Санкт-Петербург); Э.К. Зильбер, д. м. н. (Санкт-Петербург); А.О. Карелин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); С. Константиною, д. м. н., проф. (Румыния); К. Ланге, проф. (Германия); Р. Ди Ленарда, проф. (Италия); О.В. Лукина, д. м. н., доц. (Санкт-Петербург); Е.А. Лядов (Новоалтайск); Е.Е. Маслак, д. м. н., проф. (Волгоград); Г.О. Миненков, д. м. н., проф. (Киргизия); О.В. Мироненко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); П.Е. Мусиенко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); А.Ю. Мушкин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); 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](http://www.nasph.ru); e-mail: [medalliance@inbox.ru](mailto:medalliance@inbox.ru); тел.: +7 (812) 579-25-54; тел./факс: +7 (812) 740-74-62

Редактор Т.В. Руксина      Корректор Н.П. Першакова      Дизайн обложки Н.В. Мелёшкина      Дизайн и верстка Я.В. Попова

Подписано в печать 15.02.2023. Формат 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л.14. Тираж 3000 экз. № заказа 23031357.

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

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

© Национальная ассоциация фтизиатров, 2023

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 11, N 1, 2023

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

---

### Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A.Yu. Mushkin, DMedSci, professor (St. Petersburg); A.G. Obrezan, DMedSci, professor (St. Petersburg); V.V. Romanov, DMedSci, professor (Moscow);

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

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

A.A. Starshinova, DMedSci (St. Petersburg); M.S. Serdobincev, DMedSci, professor (St. Petersburg); O.N. Titova, DMedSci (St. Petersburg);

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

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

### Editorial Council:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012.

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

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

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

Editor T.V. Ruksina

Corrector N.P. Pershakova

Cover design N.V. Meleshkina

Design and layout Y.V. Popova

Signed print 15.02.2023. Format 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Offset printing. Paper coated. Pr. list 14. 3000 copies. N 23031357.

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

## Дорогие читатели журнала!

Перед вами первый номер журнала 2023 года.

Основные задачи журнала — публикация научных работ мультидисциплинарного характера, информирование ученых и врачей об инновационных методах диагностики и лечения, помощь практическому врачу в сложных случаях. За 2022 год в журнале опубликовали свои работы 89 новых авторов, увеличилось число просмотров статей и их цитирований. Журнал вошел в перечень рецензируемых ВАК научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, доктора наук еще по двум специальностям: «Лучевая диагностика» (медицинские науки) и «Патофизиология» (медицинские и биологические науки). Сейчас журнал входит в перечень ВАК по 8 специальностям: «Фтизиатрия», «Пульмонология», «Хирургия», «Ортопедия и травматология», «Кардиология», «Лучевая диагностика», «Патофизиология», «Стоматология».

В этом номере журнала опубликованы статьи по эпидемиологии туберкулеза, по лечению беременных с туберкулезом, лечению и диагностике больных с коморбидной патологией. Две статьи посвящены функциональной диагностике у больных туберкулезом легких: исследованиям дыхательной мускулатуры и нарушениям легочного газообмена. В разделе «Лучевая диагностика» опубликовано исследование оценки эмфиземы легких. Проблемам патофизиологии и кардиологии посвящено исследование ревазуляризации миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста, кардиологии и стоматологии — о взаимосвязи хронических одонтогенных очагов инфекции с атеросклерозом. Хирургам и ортопедам-травматологам будет интересен клинический случай лечения двустороннего перелома плато большеберцовой кости. Также в этом номере журнала опубликована работа по оценке положения височно-нижнечелюстного сустава, а в разделе «Общественное здоровье и здравоохранение» — обзор по актуальной теме вейпинга и оценке токсичности различных компонентов аэрозоля электронных средств доставки никотина.

В новом году будет отмечаться 100-летний юбилей одного из учредителей Национальной ассоциации фтизиатров — Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии. Мы приглашаем вас присылать в редколлегию журнала воспоминания о ведущих ученых и врачах, работавших в СПб НИИ фтизиопульмонологии и его исторических предшественниках — институтах туберкулеза, костного туберкулеза; о важных событиях, сделанных открытиях, интересных клинических наблюдениях.

Ждем вас на торжественных мероприятиях в институте и с докладами на очередном конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров.

*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 3. Динамика распространенности туберкулеза с ВИЧ-инфекцией
- 19** *Н.В. Багишева, А.В. Мордык, В.В. Гольяпин, М.В. Моисеева, Т.Л. Батищева, С.В. Ситникова, Н.В. Ширинская*  
Варианты прогноза эффективности терапии туберкулеза: в фокусе пациенты с хронической обструктивной болезнью легких
- 26** *З.Р. Амирова, Д.А. Тяпкина, А.А. Бородай*  
Туберкулез и беременность: обзор литературы
- 35** *Л.Д. Кирюхина, В.В. Сысоева, Е.В. Кокорина, П.В. Гаврилов, И.Б. Савин, Н.В. Денисова, П.К. Яблонский*  
Исследование работоспособности дыхательной мускулатуры и активности дыхательного центра у больных туберкулезом легких
- 44** *Е.В. Кокорина, Л.Д. Кирюхина, Н.В. Денисова, Л.И. Арчакова, М.В. Павлова, П.К. Яблонский*  
Синдромы нарушения легочного газообмена у больных туберкулезом легких

---

## Хирургия, ортопедия, травматология

---

- 52** *Б.А. Майоров, И.Г. Беленький, Г.Д. Сергеев, Ф.С. Григорян, А.В. Олейник*  
Лечение пострадавшего с двусторонними переломами плато большеберцовой кости с заинтересованностью задней его колонны (клинический случай)

---

## Кардиология, патофизиология

---

- 69** *Н.Г. Лукьянов, Г.Г. Хубулава, М.Э. Рядинский, К.Д. Михайлова, К.Л. Козлов, В.В. Мишагин, Н.Н. Яковлев*  
Влияние реваскуляризации миокарда на патофизиологию постинфарктного ремоделирования сердца у пациентов пожилого и старческого возраста

---

## Лучевая диагностика

---

- 78** *Н.А. Грива, П.В. Гаврилов, О.В. Лукина, Н.В. Мосина, П.К. Яблонский*  
Бронхоэктазы и полости легких: влияние на количественную оценку эмфиземы
- 83** *И.Ю. Мастерова, В.Н. Зимина, А.Н. Наркевич, П.В. Гаврилов*  
Сравнительная характеристика впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от способа выявления

---

## Стоматология

---

- 90** *Н.А. Соколович, А.В. Рыбаков, А.А. Саунина, Е.С. Михайлова, К.Г. Пономарева, Ю.С. Крутикова, Е.А. Окулова*  
Методика оценки положения височно-нижнечелюстного сустава
- 99** *А.А. Саунина, А.А. Лунев, О.В. Шалак, Е.Р. Осадчая, Н.А. Соколович*  
Взаимосвязь хронических одонтогенных очагов инфекции с атеросклерозом

---

## Общественное здоровье и здравоохранение

---

- 105** *П.К. Яблонский, О.А. Суховская, М.А. Смирнова*  
Токсические компоненты аэрозоля вейпов

# Content

---

## Phthysiology, pulmonology

---

- 6** *V. Galkin, S. Sterlikov, P. Yablonskiy*  
The burden of tuberculosis in the Russian Federation. Part 3. Dynamics of the prevalence of tuberculosis with HIV infection
- 19** *N. Bagisheva, A. Mordyk, V. Goltyapin, M. Moiseeva, T. Batishcheva, S. Sitnikova, N. Shirinskaya*  
Options in predicting the effectiveness of tuberculosis therapy: focus on patients with chronic obstructive pulmonary disease
- 26** *Z. Amirova, D. Tyapkina, A. Boroday*  
Tuberculosis and pregnancy: literature review
- 35** *L. Kiryukhina, V. Sysoeva, E. Kokorina, P. Gavrilov, I. Savin, N. Denisova, P. Yablonskiy*  
Assessment of respiratory muscle strength and inspiratory drive in patients with pulmonary tuberculosis
- 44** *E. Kokorina, L. Kiryukhina, N. Denisova, L. Archakova, M. Pavlova, P. Yablonskiy*  
Syndromes of gas exchange disorders in patients with pulmonary tuberculosis

---

## Surgery, orthopedics, traumatology

---

- 52** *B. Majorov, I. Belenkiy, G. Sergeev, F. Grigorian, A. Oleynik*  
Treatment of the patient with bilateral tibial plateau fractures with posterior column involvement (clinical case)

---

## Cardiology, pathophysiology

---

- 69** *N. Lukyanov, G. Hubulava, M. Riadinskii, K. Mikhaylova, K. Kozlov, V. Mishagin, N. Yakovlev*  
Effect of myocardial revascularization on the pathogenesis of postinfarction heart remodeling in elderly patients

---

## Radiation diagnostics

---

- 78** *N. Griva, P. Gavrilov, O. Lukina, N. Mosina, P. Yablonskiy*  
Bronchiectasis and lung cavities: the impact on emphysema quantification
- 83** *I. Masterova, V. Zimina, A. Narkevich, P. Gavrilov*  
Comparative characteristics new cases of respiratory tuberculosis among HIV infected patients in consideration of detecting ways

---

## Stomatology

---

- 90** *N. Sokolovich, A. Rybakov, A. Saunina, E. Mikhailova, K. Ponomareva, U. Krutikova, E. Okulova*  
Technique for assessing the position of temporomandibular joint
- 99** *A. Saunina, A. Lunev, O. Shalak, E. Osadchaya, N. Sokolovich*  
The relationship of chronic odontogenic foci of infection with atherosclerosis

---

## Public health and healthcare, history of medicine

---

- 105** *P. Yablonskiy, O. Sukhovskaya, M. Smirnova*  
Toxic components of vape aerosol

# Бремя туберкулеза в Российской Федерации. Часть 3. Динамика распространенности туберкулеза с ВИЧ-инфекцией

В.Б. Галкин<sup>1</sup>, С.А. Стерликов<sup>2</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва

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

## The burden of tuberculosis in the Russian Federation. Part 3. Dynamics of the prevalence of tuberculosis with HIV infection

V. Galkin<sup>1</sup>, S. Sterlikov<sup>2</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow

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

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ) представляет угрозу эпидемическому благополучию по туберкулезу. **Цель исследования:** изучение тенденций изменения распространенности туберкулеза (ТБ), в том числе ТБ/ВИЧ, в целом в России и по регионам. **Материалы и методы исследования.** Использовали официальные статистические данные. В перечень субъектов с высоким бременем ТБ и ТБ/ВИЧ включали 10 субъектов с наибольшим числом больных ТБ и ТБ/ВИЧ соответственно, а также 5 субъектов с наибольшей распространенностью ТБ и ТБ/ВИЧ. **Результаты.** Доля больных ТБ/ВИЧ в гражданском здравоохранении возросла с 82,8% в 2015 г. до 88,7% в 2021 г. Выделяются три периода динамики распространенности ТБ/ВИЧ: роста (до 2016 г.), стабилизации (2016–2019 гг.) и снижения (2020 и 2021 гг.). В отличие от непрерывного снижения числа случаев ТБ без ВИЧ-инфекции, число выявленных больных ТБ/ВИЧ возросло до

2016 г. и после стабилизации на уровне 12–13 тыс. больных в год, снизилось до 9817 в 2020 г. и 9493 в 2021 г. Этому соответствовали максимальные уровни (29–31 тыс.) числа больных в 2015–2019 гг. со снижением до 25 359 в 2020 г. и 23 352 больных в 2021 г. Наибольшее бремя и наибольшая доля больных ТБ/ВИЧ (с тенденцией к ее росту) отмечаются в Приволжском, Уральском и Сибирском округах. **Выводы.** В настоящее время проблема ТБ/ВИЧ начинает превалировать. Россия вошла в перечень стран с высоким бременем ТБ/ВИЧ, в котором она ранее отсутствовала. С 2020 г. начался период снижения бремени ТБ/ВИЧ, имеющий мультифакториальную природу: снижение заболеваемости ВИЧ, рост охвата антиретровирусной терапией, снижение заболеваемости туберкулезом. Географические особенности бремени ТБ/ВИЧ возможно связаны с наркотрафиком и религиозными особенностями. Решение проблемы ТБ/ВИЧ зависит от координированных действий фтизиатров и инфекционистов.

**Ключевые слова:** туберкулез, туберкулез в сочетании с ВИЧ, ТБ/ВИЧ, бремя туберкулеза, динамика распространения, географические особенности

### Summary

Tuberculosis in combination with HIV infection (TB/HIV) poses a threat to the TB epidemic well-being. **Purpose:** to study trends in the prevalence of tuberculosis (TB), including TB/HIV, in Russia as a whole and by regions. **Methods:** official statistics were used. The list of regions with a high burden of TB and TB/HIV included 10 regions with the highest number of TB and TB/HIV cases, respectively, and 5 regions with the highest prevalence of TB and TB/HIV. **Results.** The proportion of TB/HIV patients in public health care increased from 82.8% in 2015 to 88.7% in 2021. There are three periods of TB/HIV prevalence dynamics: growth (until 2016), stabilization (2016–2019), decline (2020 and 2021). In contrast to the continuous decline in the number of TB cases without HIV infection, the number of diagnosed TB/HIV patients grew until 2016 and after stabilizing at the level of 12–13 thousand patients per year, decreased to 9,817 in

2020 and 9,493 patients in 2021. This was consistent with the maximum levels (29–31 thousand) of the number of patients in 2015–2019 with a decrease to 25,359 in 2020 and 23,352 patients in 2021. The largest burden and the largest proportion of TB/HIV patients (with a tendency to increase) is observed in the Volga, Urals and Siberian districts. **Conclusion.** Currently, the TB/HIV problem is beginning to prevail. Russia was included in the WHO list of countries with a high burden of TB/HIV, in which it was previously absent. Since 2020, the period of reducing the burden of TB/HIV has begun, which has a multifactorial nature: a decrease in the incidence of HIV, an increase in the coverage of antiretroviral therapy, and a decrease in the incidence of tuberculosis. The geographic features of the TB/HIV burden may be related to drug trafficking and religious characteristics. The solution to the problem of TB/HIV depends on the coordinated actions of TB doctors and infectious disease specialists.

**Key words:** tuberculosis, tuberculosis in combination with HIV, TB/HIV, burden of tuberculosis, prevalence dynamics, geographical features

### Введение

На рубеже XXI в. обозначились новые серьезные вызовы для выполнения национальных программ борьбы с туберкулезом. На фоне роста заболеваемости туберкулезом (ТБ) в ряде стран возникла дополнительная угроза, связанная с ВИЧ-инфекцией, что потребовало от национальных программ борьбы с туберкулезом расширить свою деятельность и объединить усилия со службами борьбы с ВИЧ-инфекцией. В выдвинутой инициативе «Остановить туберкулез» («STOP TB») была рекомендация разработать стратегию более эффективной борьбы с туберкулезом у больных СПИДом и ВИЧ-инфицированного населения, ускорить координацию между программами профилактики и лечения двух эпидемий, чтобы способствовать комплексному подходу на всех уровнях системы здравоохранения [1].

Взаимодействие туберкулеза с ВИЧ-инфекцией имеет пагубные последствия. ТБ стал ведущей причиной смерти среди людей с ВИЧ; при этом инфицирование ВИЧ является наиболее существенным фактором риска конверсии латентной туберкулезной инфекции в активный ТБ [2].

С 2006 до 2015 г. был задействован второй Глобальный план по достижению цели стратегии «STOP TB», в котором ключевое значение имело снижение глобального и индивидуального бремени туберкулеза, связанного с ВИЧ (ТБ/ВИЧ), за счет расширения

масштабов реализации совместных мероприятий по борьбе с ТБ/ВИЧ в странах с высоким бременем ТБ/ВИЧ. Политика ВОЗ в борьбе с двойной эпидемией включала мероприятия, направленные как на снижение бремени туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ, так и на снижение бремени ВИЧ среди больных ТБ [3].

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 в странах с наибольшим числом заболевших, так и в странах с максимальными показателями инцидентности не только по туберкулезу в целом, но и по МЛУ-ТБ и ТБ/ВИЧ [4].

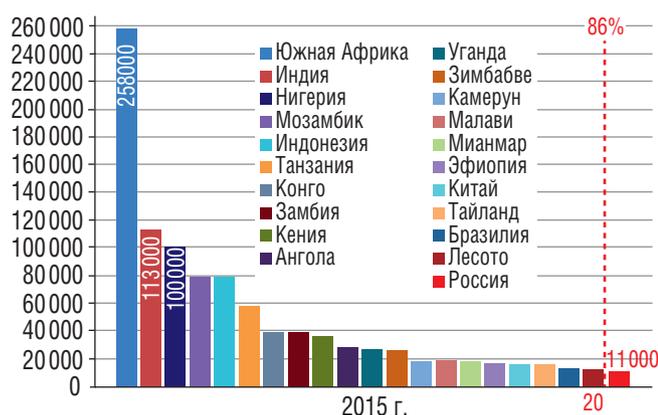
Объективность показателей и ранжирования стран по бремени ТБ/ВИЧ в значительной степени зависит от организации и локального охвата тестирования на ВИЧ-инфекцию. В 2015 г. документально оформленный результат теста на ВИЧ имели 55% зарегистрированных больных ТБ. В Африканском регионе, где бремя ВИЧ-ассоциированного ТБ является наибольшим, 81% заявленных больных имели документированный результат теста на ВИЧ. В Индии, Кении, Малави, Мозамбике, Намибии и Свазиленде доля выявленных ВИЧ-положительных больных ТБ, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), превысила 90% [5]. Данные об охвате всех больных ТБ тестированием на ВИЧ в Российской Федерации в 2015 г. в сопоставимых единицах недоступны из-за того, что они

приводились только для гражданского здравоохранения. Однако в следующем, 2016 г. этот показатель составил 87%, а доля больных ТБ/ВИЧ, охваченных АРТ, — 64% [6].

Доля больных ТБ, живущих с ВИЧ, была самой высокой в Африканском регионе ВОЗ (31%) и превысила в отдельных частях юга Африки 50%. На период 2016–2020 гг. ВОЗ сформировала три списка по 30 стран с высоким бременем по ТБ, ТБ/ВИЧ и ТБ-МЛУ. Каждый список насчитывал по 30 стран: 20 с наибольшим абсолютным количеством случаев заболевания и 10 с наивысшим показателем инцидентности на 100 тыс. населения [5]. В отличие от бремени по ТБ и ТБ-МЛУ Российская Федерация не вошла в третий список по количеству больных ТБ/ВИЧ. В 2015 г. по оценке ВОЗ в мире бремя ТБ/ВИЧ составляло 1 170 000 заболевших, возглавляли перечень стран с наибольшим ожидаемым количеством случаев ТБ/ВИЧ Южно-Африканская Республика (258 000 случаев), Индия (113 000) и Нигерия (100 000), а замыкала Лесото (12 000); Российская Федерация оказалась на 21-м месте (11 000 случаев) — рис. 1.

В 2020 г. перечень стран с наибольшим бременем туберкулеза для мониторинга реализации стратегии «END TB» на следующие 5 лет был пересмотрен [7]. По оценочным данным ВОЗ число заболевших ТБ/ВИЧ в мире снизилось до 815 000, а в России увеличилось до 17 000. По итогам 2019 г. Российская Федерация оказалась в середине списка НБТС по количеству случаев ТБ/ВИЧ.

Глобальный охват тестированием на ВИЧ в 2021 г. оставался высоким — 76% (возрос по сравнению с 73% в 2020 г.). На региональном уровне самый высокий охват в 2021 г. был достигнут в Африканском (89%) и Европейском регионах ВОЗ (94%). В 119 странах и территориях не менее 90% людей с диагнозом ТБ знали о своем ВИЧ-статусе, в том числе в Российской Федерации — 96%.



По оценке ВОЗ в мире в 2021 г. число новых случаев и рецидивов ТБ/ВИЧ снизилось с 787 000 в 2020 г. до 703 000 (интервал неопределенности 633 000–776 000) в 2021 г. Наибольшее бремя ТБ/ВИЧ в 2021 г. отмечено в Южно-Африканской Республике (163 000 случаев), Индии (54 000) и Кении (32 000); в Российской Федерации оценочное число заболевших выросло с 16 000 до 18 000 (15 000–21 000), что соответствует 11-му месту в перечне стран с наибольшим бременем ТБ/ВИЧ (см. рис. 1) [8].

Для анализа бремени ТБ/ВИЧ по данным Федерального статистического наблюдения (форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом») сведения о больных ТБ/ВИЧ ограничены. Например, отсутствуют данные о количестве случаев рецидивов туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и наличия лекарственной устойчивости МБТ у больных ТБ/ВИЧ, вследствие чего невозможно рассчитать показатель инцидентности (сумма новых случаев и рецидивов) ТБ/ВИЧ, долю МЛУ у больных ТБ/ВИЧ. Также невозможно проследить все пути взятия на учет и снятия с учета, аналогично проведенному нами ранее анализу движения контингентов диспансерного наблюдения — больных ТБ и бактериовыделителей с МЛУ [9, 10].

### Цель исследования

Целью исследования являлось изучение тенденций изменения распространенности туберкулеза (ТБ), в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), по субъектам Российской Федерации и в целом в России.

### Материалы и методы исследования

Изучение показателей по ТБ за 2010–2021 гг. проведено по данным годовых отчетных форм федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом». Демографическая



Рис. 1. Страны с наибольшим бременем туберкулеза по оценочному числу случаев ТБ/ВИЧ в 2015<sup>1</sup> и 2021<sup>2</sup> гг.

<sup>1</sup> TB\_burden\_countries\_2016-10-18.csv (<http://www.who.int/tb/data>, дата обращения 18.10.2016).

<sup>2</sup> TB\_burden\_countries\_2022-10-29.csv (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>, дата обращения 29.10.22).

информация получена из открытых данных государственной статистики (<https://www.fedstat.ru>).

Сведения о числе больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) за 2015–2021 гг. получены из формы № туб-4 «Отчет о больных туберкулезом».

Отчетная форма № 33 содержит сведения о больных ТБ, включая ТБ/ВИЧ, в основном из числа постоянных жителей территории, которые были поставлены на учет в медицинских организациях, оказывающих помощь по профилю «Фтизиатрия». Изучение показателей распространения ТБ (за исключением представленных на рис. 2) проведено на основании анализа данных формы № 33 по медицинским организациям, подчиненным органам исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации (РФ).

Показатель заболеваемости ТБ/ВИЧ рассчитывался как отношение числа пациентов, зарегистрированных в течение отчетного года в медицинских организациях, подчиненных региональным органам исполнительной власти в сфере здравоохранения, к среднегодовой численности населения. Бремя ТБ/ВИЧ оценивали по показателю распространенности ТБ/ВИЧ, который рассчитывался как отношение числа пациентов, состоящих на диспансерном учете на окончание отчетного года в медицинских организациях, подчиненных Минздраву России, к численности населения на окончание отчетного года.

Для изучения динамики показателей базовым годом аналогично глобальным отчетам выбран 2015 г. По годовым отчетным данным 2015 г. была сформирована группа субъектов РФ с наибольшим бременем ТБ (СНБТ), в которую вошли 10 территорий с максимальным числом больных ТБ/ВИЧ (Топ-10) и 5 территорий с наибольшим показателем распространенности ТБ/ВИЧ 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 ТБ/ВИЧ (антиТоп-10) и с наименьшим показателем распространенности на 100 тыс. населения (антиТоп-5).

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% доверительные интервалы (95% ДИ) методом углового преобразования Фишера.

## Результаты

В течение всего периода наблюдения отмечается тенденция к смещению бремени ТБ/ВИЧ в гражданское здравоохранение. Подавляющее большинство больных ТБ/ВИЧ состоят под наблюдением в медицинских организациях органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов РФ; следовательно, использование данных формы № 33 вполне отражает оценку бремени ТБ/ВИЧ (рис. 2). В ходе дальнейших расчетов данные по ФСИН и другим ведомствам, которые в существенной мере зависят от перемещения пациентов, не учитывались.

В отличие от линейной тенденции снижения показателя распространенности ТБ без ВИЧ за 12-летний период в 3,5 раза со 166,1 на 100 тыс. в 2010 г. до 47,1 в 2021 г., в динамике распространенности ТБ/ВИЧ можно выделить три периода. С 2010 по 2016 г. наблюдался устойчивый рост показателя в 1,8 раза с 11,4 до 20,9 на 100 тыс., что было пропорционально росту заболеваемости ТБ/ВИЧ с 4,8 до 8,8 на 100 тыс. В 2016–2019 гг. отмечена тенденция к относительной стабилизации с незначительным снижением показателей: заболеваемости ТБ/ВИЧ на уровне 8,8–8,5 и распространенности ТБ/ВИЧ — 20,9–19,7 на 100 тыс. населения (рис. 3).

В 2020 г. заболеваемость ТБ/ВИЧ резко снизилась на 20% до 6,8 на 100 тыс. (6,6 в 2021 г., –22%), что явно связано с пандемией COVID-19. Соответственно, показатель распространенности ТБ/ВИЧ ускорил снижение до 17,3 на 100 тыс. в 2020 г. и до 16,0 в 2021 г. (–19%).

Неуклонное снижение бремени ТБ/ВИЧ отмечается только в двух федеральных округах РФ: в ЦФО с 8,0 в 2015 г. до 3,5 на 100 тыс. в 2021 г. и в СЗФО — соответственно с 13,4 до 7,5. Низкий уровень распространенности ТБ/ВИЧ характерен для СКФО, где в последние годы он колеблется от 4,4 до 6,6 на 100 тыс. В ЮФО и ДФО уровень был также ниже среднероссийского, достигая максимума в середине последнего



Рис. 2. Структура распространенности ТБ/ВИЧ в зависимости от ведомственной принадлежности (РФ, 2015–2021 гг., %)

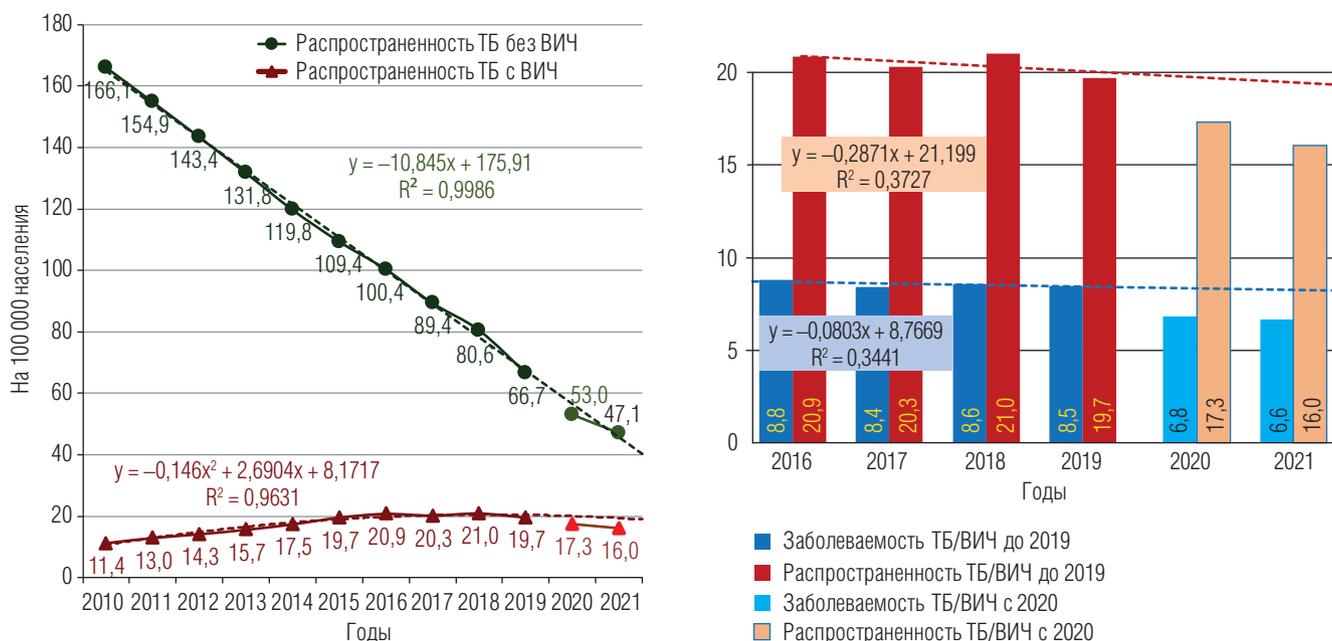


Рис. 3. Динамика заболеваемости и распространенности ТБ/ВИЧ (ф. № 33, РФ, 2010–2021 гг., на 100 тыс. населения)

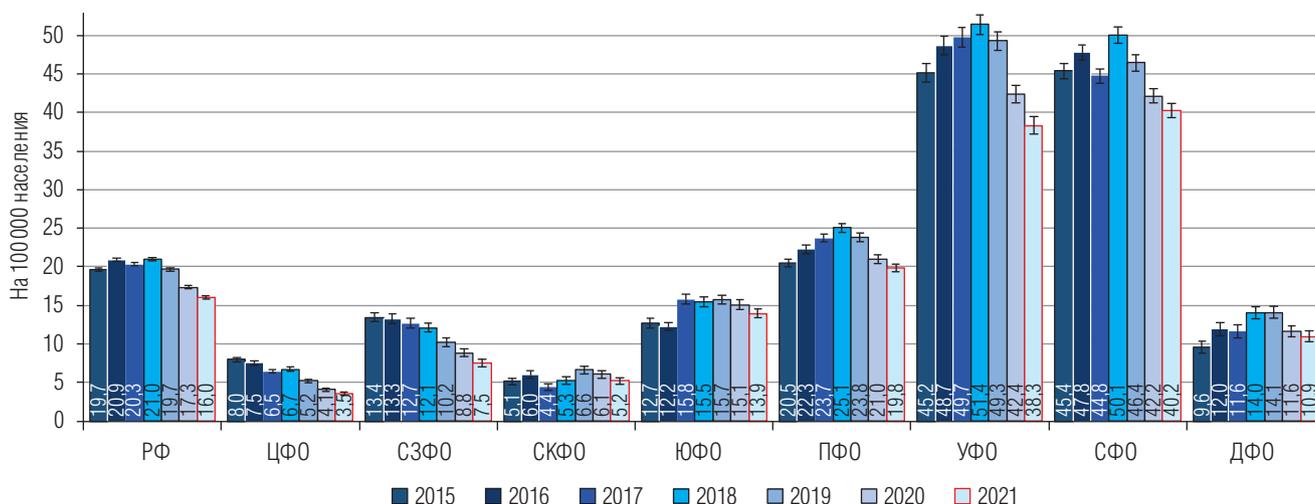


Рис. 4. Распространенность туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в федеральных округах РФ (ф. № 33, РФ, 2015–2021 гг., на 100 тыс. населения)

7-летнего периода: в ЮФО отмечен рост до 15,5–15,8 со снижением до 13,9 в 2021 г. и в ДФО до 14,0–14,1 со снижением до 10,9 в 2021 г. В ПФО показатель несколько выше среднероссийского уровня с аналогичной динамикой: максимум в 25,1 на 100 тыс. в 2018 г. и уменьшение до 19,8 в 2021 г. (рис. 4).

Наиболее высокое бремя ТБ/ВИЧ отмечается в УФО и СФО, достигая в 2018 г. уровня выше 50 на 100 тыс. (в УФО — 51,4, в СФО — 50,1 на 100 тыс.). К 2021 г. в этих регионах наблюдалось значительное снижение распространенности ТБ/ВИЧ: в УФО до 38,3 и в СФО до 40,2 на 100 тыс. (см. рис. 4). Рост с последующим более медленным снижением количества больных ТБ/ВИЧ поддерживает тенденцию

к увеличению их доли в структуре распространенности ТБ.

Несмотря на различия в динамике показателя распространенности ТБ/ВИЧ в субъектах РФ, везде наблюдается рост доли сочетания с ВИЧ-инфекцией среди больных ТБ, состоящих на диспансерном учете на конец года. Если в 2010 г. не зарегистрировано субъектов РФ с долей ВИЧ-инфицированных больных ТБ 20% и более, а в 72,3% субъектах она была ниже 5%, в том числе в 19,3% — менее 1%, то уже через 5 лет число субъектов с долей менее 5% сократилось до 37,6%, а в 18,8% субъектах превысило 20%. В 2020 г. уже только на 9,4% территорий доля больных ТБ/ВИЧ составляла менее 5% (лишь в республике Тыва она

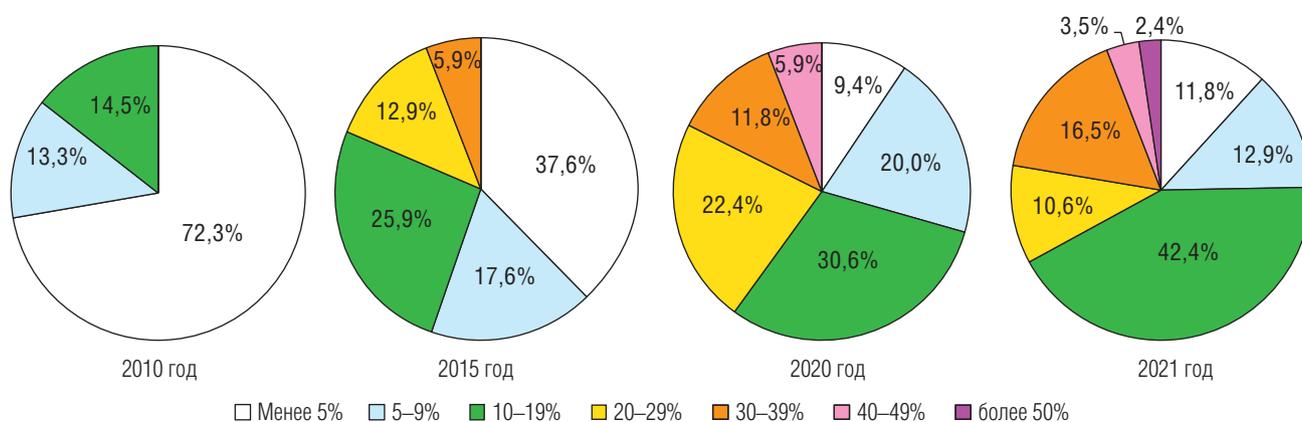


Рис. 5. Доля субъектов РФ с различной частотой ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом на конец года (ф. № 33, РФ, %)

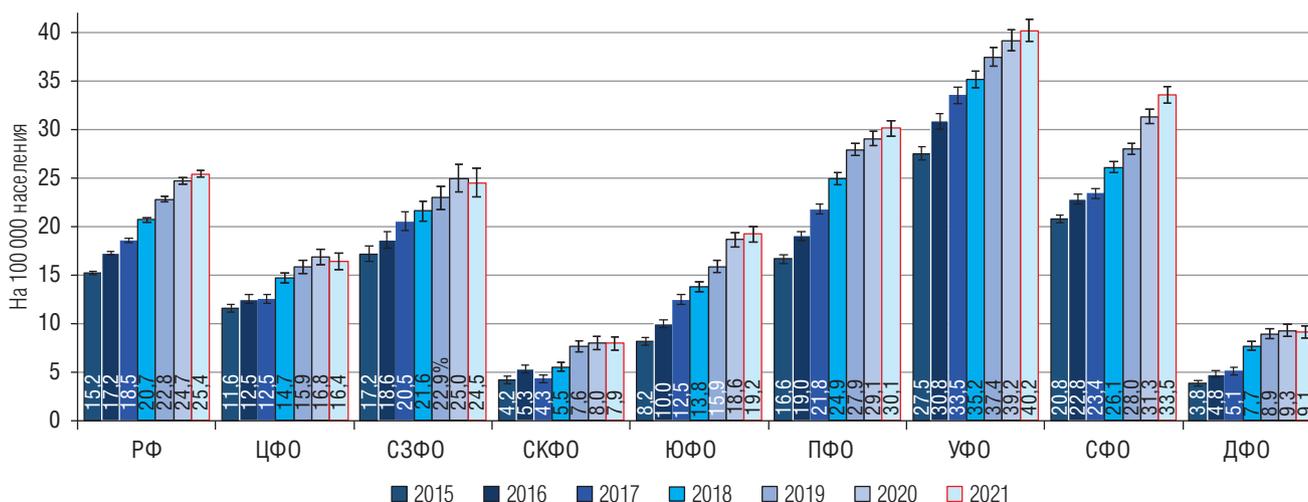


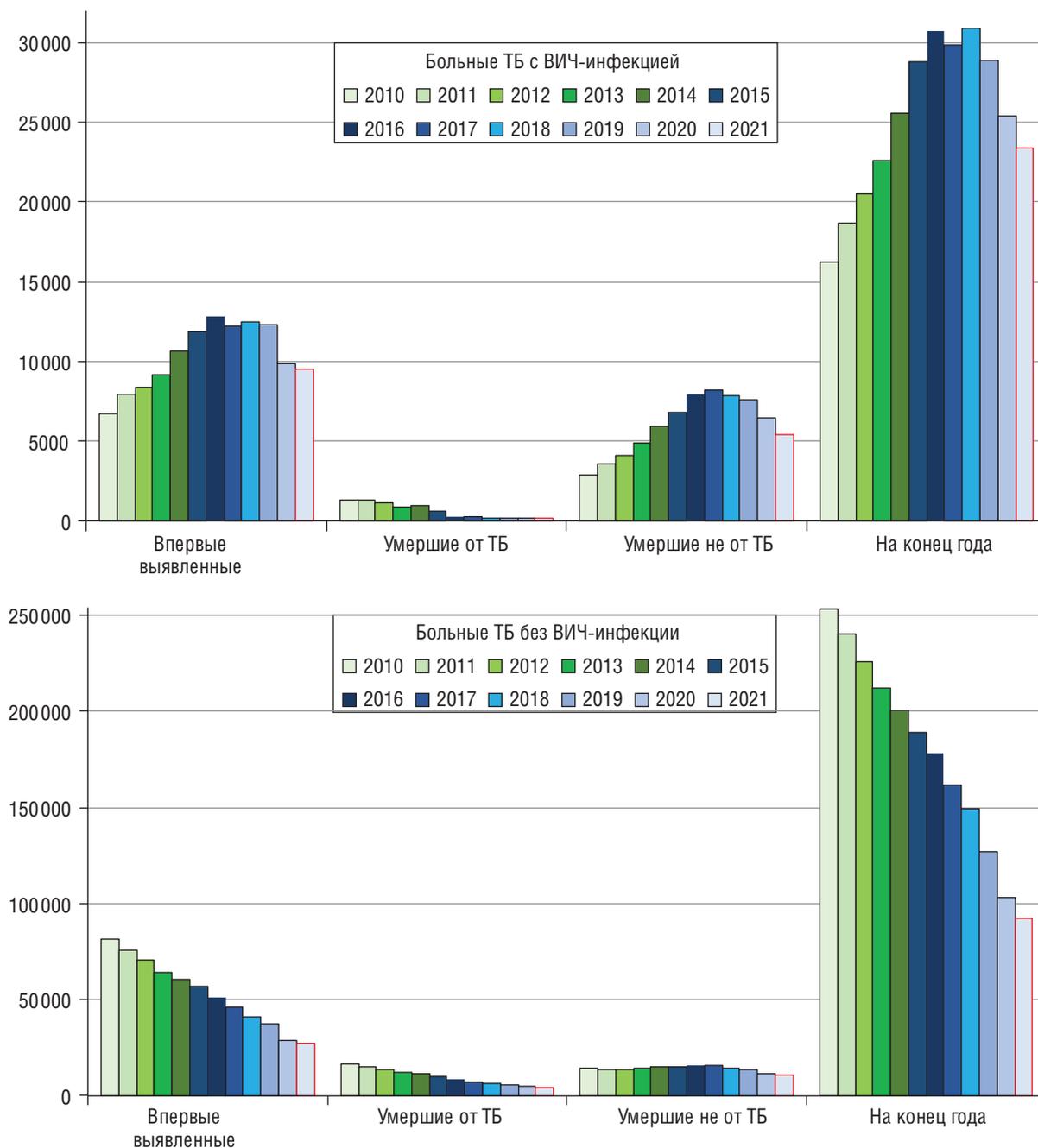
Рис. 6. Доля больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ, % от общего числа больных туберкулезом (ф. № 33, РФ, %)

была менее 1%), а на 5,9% территорий она превысила 40%. В 2021 г. в 2 субъектах (2,4%) доля больных ТБ/ВИЧ на конец года превысила 50% (в Ханты-Мансийском АО — 50,6%, в Томской области — 53,2%) — рис. 5.

В среднем по РФ доля больных ТБ с ВИЧ-инфекцией постоянно возрастает: в 2010 г. — 6,4%, в 2015 г. — 15,2%, в 2021 г. — 25,4%. Такая неблагоприятная динамика в первую очередь характерна для федеральных округов с наиболее высоким показателем: в УФО в 2010 г. он составил 12,2%, в 2015 г. — 27,5%, в 2021 г. — 40,2%; в СФО — 7,2; 20,8 и 33,5% соответственно; в ПФО — 7,1; 16,6 и 30,1%; а также для ЮФО, где показатель ниже среднероссийского уровня — 3,5; 8,2 и 19,2% соответственно. В двух округах в последний год впервые наметилась слабая тенденция к снижению показателя; в СЗФО в 2010 г. он составил 8,2%, в 2015 г. — 17,2%, в 2020 г. — 25,0%, в 2021 г. — 24,5%; в ЦФО — 6,2; 11,6; 16,8 и 16,4% соответственно. Самые низкие доли сочетания с ВИЧ-инфекцией наблюдаются в СКФО: в 2010 г. показатель составил 1,4%, в 2015 г. — 4,2%, с тенденцией к стабилизации на уровне 7,6–8,0% в последние 3 года; и аналогично

в ДФО — соответственно 2,0; 3,8 и 8,9–9,3% в последние 3 года (рис. 6).

Движение контингентов больных ТБ/ВИЧ из-за ограниченности информации в действующей форме № 33 можно проследить только по впервые выявленным, умершим и состоявшим под наблюдением на конец года. Как показано на рис. 7, в отличие от непрерывного снижения числа случаев ТБ без ВИЧ-инфекции, число выявленных больных ТБ/ВИЧ возрастало до 2016 г. и после стабилизации на уровне 12–13 тыс. в год резко снизилось до 9817 в 2020 г. и 9493 в 2021 г. Этому соответствовали максимальные уровни (29–31 тыс. больных) числа больных на конец года в 2015–2019 гг. со снижением до 25 359 в 2020 и 23 352 больных в 2021 г. За 12-летний период количество умерших от ТБ снижалось как при наличии ВИЧ-инфекции (с 1329 до 202 случаев), так и без нее (с 16 344 до 4235). Число умерших не от ТБ с начала изучаемого периода росло с максимумом до 8203 в 2017 г. при наличии ВИЧ-инфекции и до 15 649 в 2016 г. без нее, а к 2021 г. их количество снизилось до 5404 и 10 524 соответственно.



**Рис. 7.** Количество больных туберкулезом, стратифицированных в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции: пути взятия на учет и снятия с учета (ф. № 33, РФ, 2010–2021 гг.)

На рис. 8 показана динамика доли ВИЧ-инфицированных среди умерших от ТБ и других причин. Среди умерших от ТБ доля больных ТБ/ВИЧ была небольшой, в первой половине изучаемого периода менее 9%. После выпуска письма Минздрава России от 25.03.2016 № 13-2/2-74 с разъяснением порядка кодирования и выбора первоначальной причины смерти в случаях с летальным исходом у пациентов с установленным диагнозом болезни, вызванной ВИЧ [11], доля регистрации смерти от ТБ снизилась более чем в 2 раза. Их количество в последние 4 года может

быть лишь незначительно выше 200 случаев в год. До 2017 г. темп роста числа случаев смерти больных ТБ/ВИЧ от других причин значительно превышал темп роста общего числа подобных летальных исходов у больных ТБ, что проявилось в быстром росте доли наличия ВИЧ-инфекции среди больных ТБ, умерших не от ТБ с 20,6% в 2010 г. до 53,3% в 2017 г. С 2018 г. этот показатель стабилизировался на уровне 54–56%.

Для изучения динамики распространенности ТБ/ВИЧ в территориях с разным бременем туберкулеза

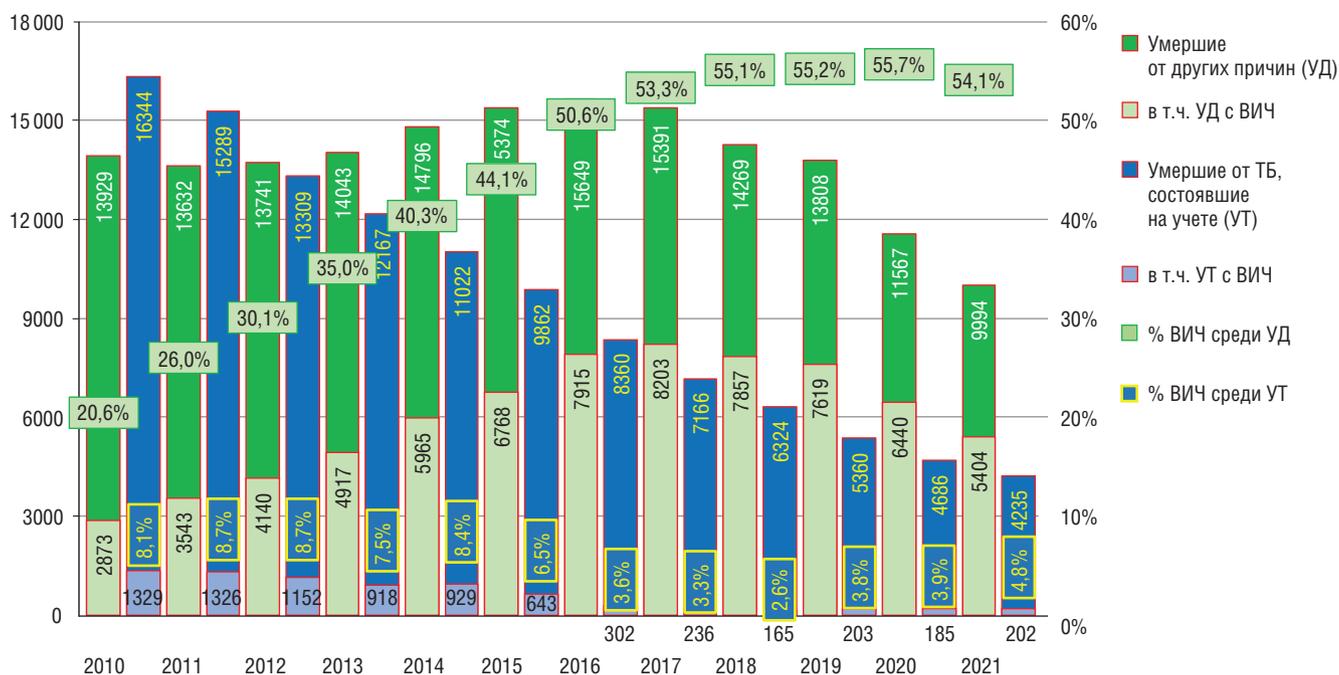


Рис. 8. Динамика количества умерших от туберкулеза и других причин, в том числе при наличии ВИЧ-инфекции (ф. № 33, РФ, 2010–2021 гг.)

сформированы рейтинговые списки по данным 2015 г. с выделением 10 субъектов РФ с наибольшим бременем ТБ (СНБТ) по числу больных ТБ/ВИЧ (Топ-10): Свердловская область (2915 больных), Иркутская область (2425), Кемеровская область (1984), Самарская область (1553), Новосибирская область (1316), Алтайский край (1188), Московская область (1177), Пермский край (1027), Санкт-Петербург (923), Оренбургская область (909); и 5 территорий с наибольшим показателем распространенности ТБ/ВИЧ на 100 тыс. населения (Топ-5): Иркутская область (100,5), Кемеровская область (73,0), Свердловская область (67,3), Алтайский край (50,0), Самарская область (48,4). Таким образом, в перечень СНБТ по ТБ/ВИЧ в 2015 г. вошли 10 территорий (5 субъектов фигурируют в обоих списках), в которых состояло на диспансерном учете более половины (15 417 больных — 53,5%) от общего количества больных ТБ/ВИЧ по РФ. Показатель распространенности ТБ/ВИЧ в целом по субъектам, входящим в Топ-5, составил 66,9 на 100 тыс., что в 3,4 выше его значения в целом по России (19,7).

Для сравнения составлены группы субъектов с минимальным бременем (СМБТ) ТБ/ВИЧ по числу больных в 2015 г. (антиТоп-10): Ненецкий АО (0 больных), Республика Тыва (3), Чукотский АО (4), Магаданская область (6), Еврейская АО (7), Республика Калмыкия (8), Республика Карачаево-Черкессия (10), Архангельская область (10), Камчатский край (10), Республика Северная Осетия (16); и по показателю на 100 тыс. населения (антиТоп-5): Ненецкий АО (0), Архангельская область (0,9), Республика Тыва (1,0), Белгородская область (1,2), Республика Саха (1,7). Всего

выделено 12 территорий СМБТ, так как из антиТоп-5 Белгородская область и Республика Саха не вошли в антиТоп-10. Показатель распространенности ТБ/ВИЧ в целом по СМБТ составил 1,8 на 100 тыс., что в 11 раз ниже среднероссийского уровня и в 38 раз ниже среднего уровня по Топ-5.

В первой половине изучаемого периода наблюдался рост распространенности ТБ/ВИЧ без существенного отличия динамики за 6 лет в территориях с различной распространенностью ТБ/ВИЧ: в среднем по СНБТ показатель вырос на 85% — с 24,0 в 2010 г. до 44,3 на 100 тыс. в 2016 г., и в субъектах, не относящихся к СНБТ («не СНБТ»), на 84% — с 7,3 до 13,5 на 100 тыс. Однако годовые темпы прироста различались: в СНБТ они постепенно замедлялись с +18% в 2011 г. до +11% в 2015 г., а в «не СНБТ» наоборот — с 6–8% в 2012–2013 гг. до 12–14% в 2014–2016 гг. В результате доля больных ТБ/ВИЧ, наблюдающихся в СНБТ, увеличившись с 51,0% в 2010 г. до 54,7% в 2013 г., вернулась к прежнему уровню (50,8%) в 2016 г. и продолжила снижение до 48,8% в 2019 г. на фоне относительной стабилизации распространенности ТБ/ВИЧ в территориях с различным уровнем показателя (рис. 9). Динамика последних 2 лет со снижением показателей во многом обусловлена влиянием пандемии COVID-19.

Во второй половине изучаемого периода снижение распространенности ТБ/ВИЧ происходит неравномерно. Если в среднем по РФ с 2015 по 2021 г. показатель снизился на 18,4% (с 19,7 до 16,0 на 100 тыс.), то в СНБТ на 25,8% (с 44,1 до 32,7), а в не СНБТ только на 10,4% (с 12,0 до 10,8), при этом в СМБТ он даже вырос

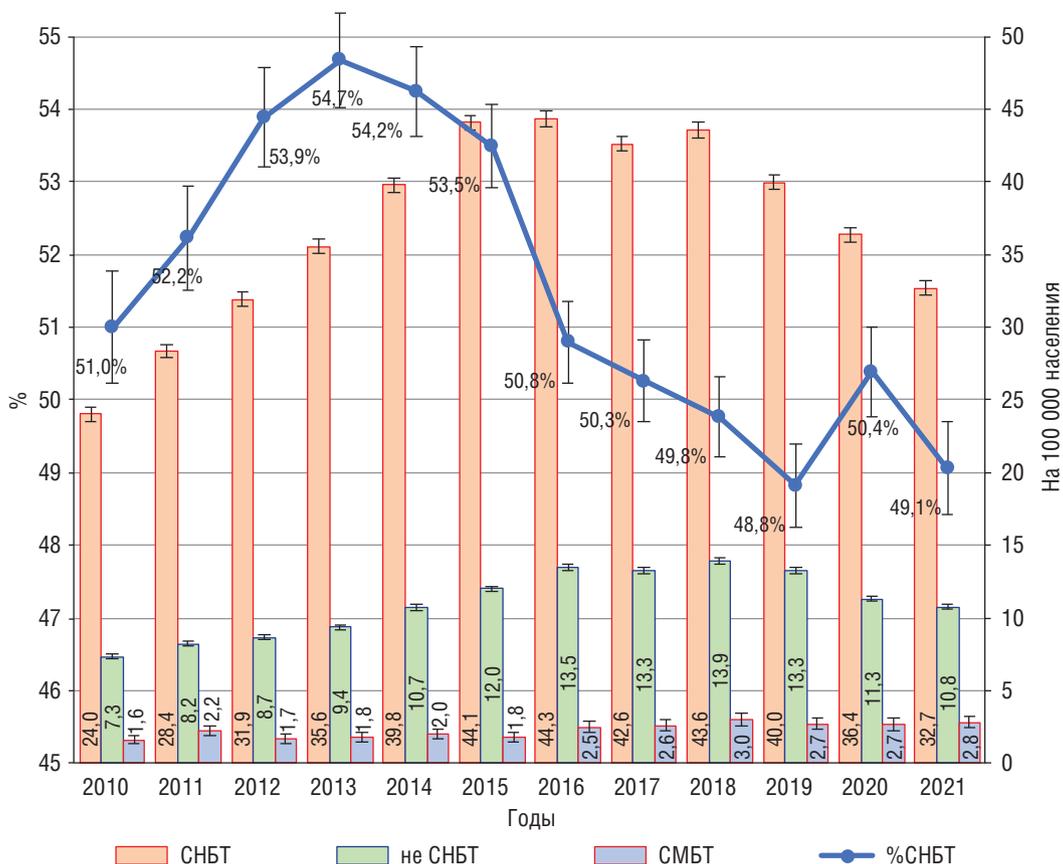


Рис. 9. Распространенность ТБ/ВИЧ в субъектах РФ, входящих в СНБТ, не входящих в СНБТ и входящих в СМБТ. Доля больных ТБ/ВИЧ, находящихся на учете в СНБТ

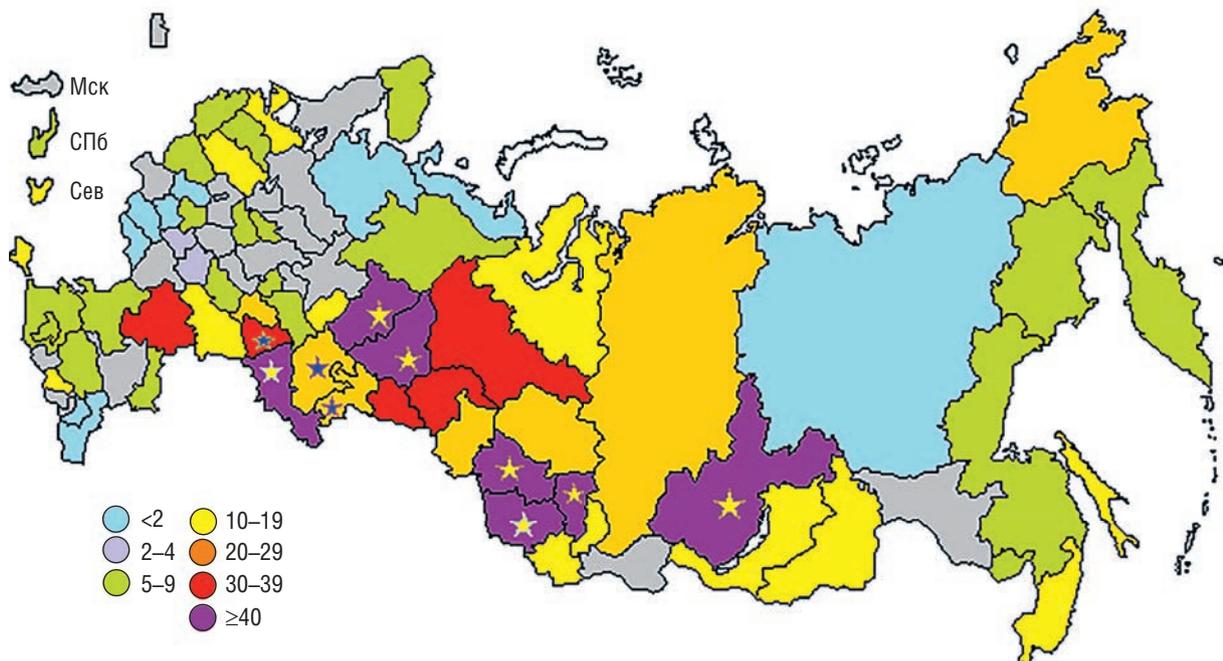


Рис. 10. Распространенность ТБ/ВИЧ в субъектах Российской Федерации (ф. № 33, 2021 г., на 100 тыс. населения). Города федерального значения: Мск — Москва; СПб — Санкт-Петербург; Сев — Севастополь. Звездочкой отмечены 10 субъектов РФ с наибольшим бременем по числу ТБ/ВИЧ

на 58,1% (с 1,8 до 2,8 на 100 тыс.). В результате снижается степень различия напряженности эпидемической ситуации в субъектах РФ с высоким и низким бременем ТБ/ВИЧ: если в 2015 г. средний уровень распространенности ТБ/ВИЧ в СНБТ (44,1) был в 25 раз выше, чем в СМБТ (1,8), то в 2021 г. это соотношение снизилось до 12 раз (32,7 и 2,8 на 100 тыс.).

На рис. 10 видно, что территории, входящие в СНБТ по ТБ/ВИЧ, находятся на южных границах Сибирского, Уральского и Приволжского федеральных округов.

Из 10 субъектов с максимальным количеством больных ТБ/ВИЧ на диспансерном учете в 2021 г. (Топ-10): 5 входят и в пятерку с максимальным показателем на 100 тыс. — Свердловская область (2358 больных, 55,3 на 100 тыс.), Кемеровская область (1713, 65,8), Новосибирская область (1413, 50,8), Пермский край (1167, 45,6) и Оренбургская область (899, 46,7); в 3 территориях распространенность ТБ/ВИЧ более 30 на 100 тыс. — Самарская область (1134 случая, 36,2 на 100 тыс.), Иркутская область (1026, 43,6), Алтайский край (920, 40,6); в 2 субъектах показатель был выше 20

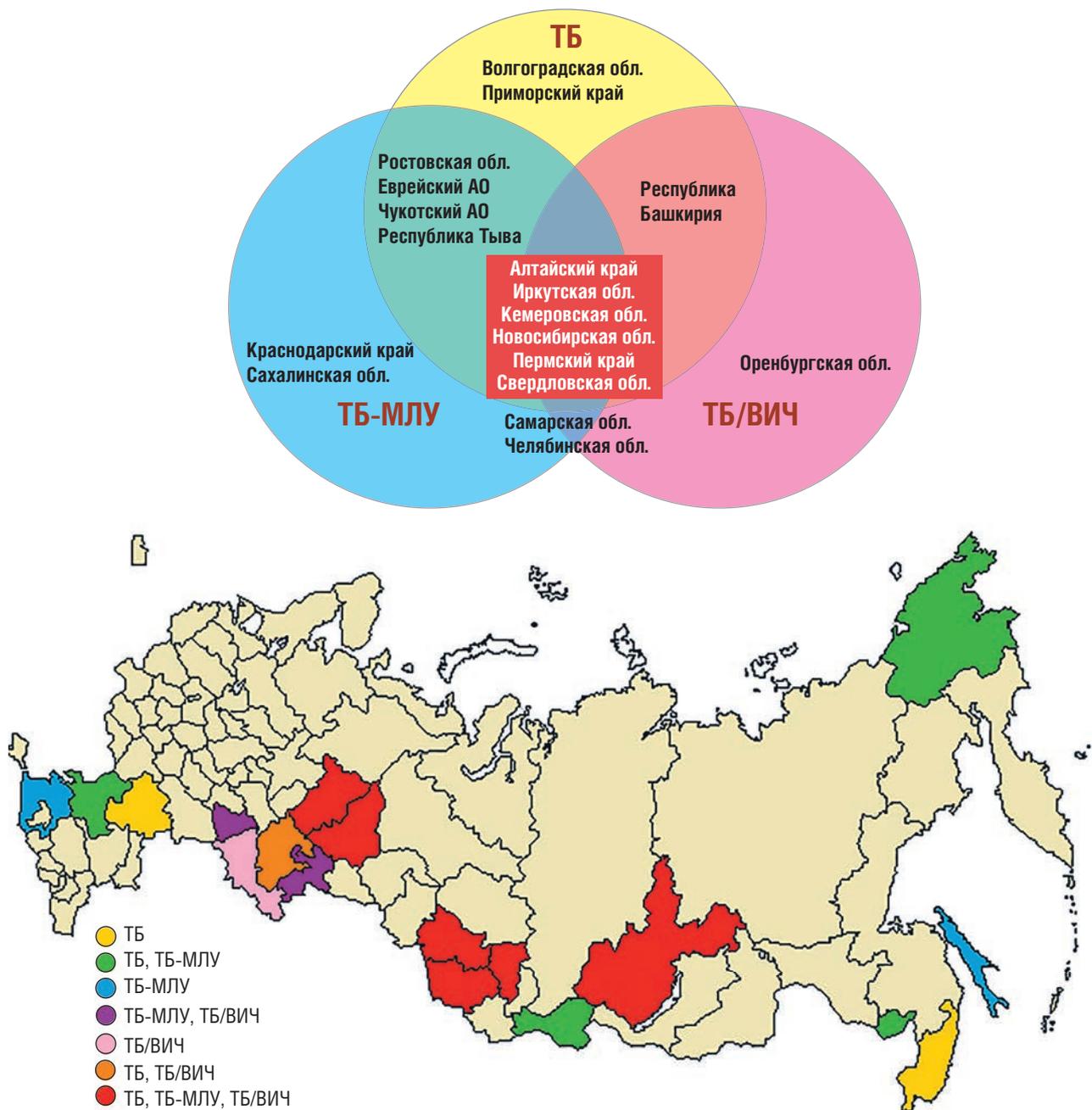


Рис. 11. Субъекты Российской Федерации с наибольшим бременем ТБ, ТБ-МЛУ и ТБ/ВИЧ (ф. № 33, 2020 г.)

на 100 тыс. — Челябинская область (961, 28,1), Республика Башкирия (850, 21,2).

Таким образом, проведенный нами анализ бремени ТБ в Российской Федерации по 3 параметрам: ТБ [9], ТБ-МЛУ [10] и ТБ/ВИЧ выявил наиболее проблемные регионы, которые, с одной стороны, требуют приоритетного внимания при планировании и проведении противотуберкулезных мероприятий, с другой — могут служить индикаторными территориями при мониторинге результативности целевых программ. Опыт глобальной оценки эффективности борьбы с туберкулезом путем слежения за динамикой эпидемических процессов в странах с наибольшим бременем ТБ показывает целесообразность коррекции выбора индикаторных территорий раз в 5 лет.

Для определения субъектов РФ с наибольшим бременем туберкулеза на следующий период до 2025 г. было составлено 3 списка с учетом количества больных на диспансерном наблюдении на конец 2020 г. (ф. № 33) по 3 параметрам бремени: а) количеству больных всеми формами туберкулеза (бремя ТБ); б) количеству больных туберкулезом с МЛУ (бремя ТБ-МЛУ); в) количеству больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (бремя ТБ/ВИЧ). В каждом списке перечислены по 10 территорий с максимальным числом больных (Топ-10) и по 5 территорий с наибольшим показателем распространенности на 100 тыс. населения (Топ-5).

С учетом совпадений как в каждом списке (в Топ-10 и в Топ-5), так и между списками в состав субъектов РФ с наибольшим общим бременем по всем трем параметрам в 2020 г. вошли 18 территорий (рис. 11), расположенные в основном на юге как европейской, так и сибирской и дальневосточной частей страны. Самая неблагоприятная ситуация складывается в шести субъектах РФ: Алтайском и Пермском краях, Иркутской, Кемеровской, Новосибирской и Свердловской областях, которые вошли в Топ-10 по каждому параметру. В их числе по бремени ТБ/ВИЧ четыре территории (кроме Алтайского и Пермского краев) имели также и максимальные уровни показателя распространенности ТБ/ВИЧ (Топ-5). Алтайский край входил как в Топ-10, так и в Топ-5 по бремени ТБ, а Кемеровская область — по бремени ТБ-МЛУ.

## Обсуждение результатов

Тенденция к смещению бремени ТБ/ВИЧ в медицинские организации гражданского здравоохранения связана с более быстрым снижением числа больных ТБ/ВИЧ в пенитенциарных учреждениях, в том числе в связи с существенным снижением числа осужденных, находящихся в исправительных учреждениях (2015 г. — 531 770; 2021 г. — 362 233) и снижением заболеваемости туберкулезом ЛЖВ вследствие широкого охвата АРТ [12].

Если до 2019 г. тенденции развития показателей эпидемической напряженности имели достаточно плавный, зачастую линейный характер, то в последние годы наблюдаются резкие колебания, особенно экстенсивных структурных показателей. Эти разнонаправленные изменения отражают не столько реальные сдвиги эпидемической ситуации, сколько изменения системы эпидемиологического надзора, проведения противотуберкулезных мероприятий и статистического учета.

Вследствие замедленного снижения распространенности ТБ/ВИЧ по сравнению с ТБ происходит накопление доли ТБ/ВИЧ в контингентах; это связано как с большей заболеваемостью туберкулезом ЛЖВ, так и с худшими результатами их лечения по сравнению с больными ТБ без ВИЧ, в том числе вследствие более частого прерывания курса лечения [13–15]. Учитывая высокую долю больных ТБ/ВИЧ среди больных туберкулезом, при ухудшении эпидемической ситуации по туберкулезу ожидается пропорциональный рост бремени ТБ/ВИЧ.

На бремя ТБ/ВИЧ в 2020 и 2021 гг., на наш взгляд, оказали влияние следующие факторы:

- снижение заболеваемости туберкулезом в ходе пандемии COVID-19 вследствие как его недоувязления, так и снижения трансмиссии;
- общая тенденция стабилизации эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции [16], проявляющаяся, в частности, снижением заболеваемости болезнью, вызванной ВИЧ (в 2018 г. 58,6 на 100 тыс. населения, в 2019 г. — 54,6; в 2020 г. — 41,1; в 2021 г. — 40,2) [17];
- тенденция к росту охвата ЛЖВ антиретровирусной терапией (2018 г. — 65,9% [18]; 2019 г. — 73,9 [19]; 2020 г. — 85,9%; 2021 г. — 86,1% [17]).

Высокое бремя ТБ/ВИЧ в южных субъектах СФО, УФО, ПФО и некоторых других субъектах может быть связано с тем, что они стояли на путях наркотрафика [20]. При этом доля больных ТБ/ВИЧ в этих округах продолжает расти, что косвенно может указывать на продолжающееся влияние уже запущенного процесса. В то же время в регионах, не находящихся на пути наркотрафика, доля ТБ/ВИЧ среди больных туберкулезом имеет тенденцию к стабилизации. Наиболее низкой остается доля ТБ/ВИЧ в СКФО, что может быть обусловлено влиянием особенностей традиционной мусульманской культуры на распространение ВИЧ [21].

Обращает на себя внимание существенное снижение доли больных ТБ/ВИЧ, умерших от туберкулеза в 2017 г. Это связано с административным упорядочением кодирования причин смерти Минздравом России [11], в соответствии с которым регистрация смерти ЛЖВ от туберкулеза допускалась только в слу-

чае наличия бессимптомного ВИЧ-статуса. Данная рекомендация существовала и ранее [22], однако, по-видимому, не всегда выполнялась. Следует отметить, что позиция ВОЗ в данном вопросе еще однозначнее: случаями смерти от туберкулеза следует считать только ВИЧ-отрицательных пациентов [23].

Выделение субъектов с наибольшим бременем ТБ/ВИЧ может иметь большое прикладное значение: в указанные субъекты целесообразно осуществлять не отдельные, а координированные между собой выезды специалистов по туберкулезу и ВИЧ-инфекции с формированием рекомендаций по координированным действиям медицинских организаций, оказывающих помощь по профилю «Фтизиатрия», и специалистов центров СПИД.

## Выводы

При позитивной динамике эпидемической ситуации по туберкулезу и снижению бремени туберкулеза

на первый план выходит проблема бремени туберкулеза в сочетании с ВИЧ, которая обусловлена как высоким риском заболевания туберкулезом ЛЖВ, так и худшими результатами их лечения и более длительным наблюдением. Это подтверждается вхождением России в перечень стран с высоким бременем ТБ/ВИЧ, в котором она ранее отсутствовала.

С 2020 г. начался период снижения бремени ТБ/ВИЧ, имеющий мультифакториальную природу: снижение заболеваемости ВИЧ, рост охвата ЛЖВ АРТ, снижение заболеваемости туберкулезом.

Имеются географические особенности бремени ТБ/ВИЧ, вероятнее всего связанные с путями наркотрафика и религиозными особенностями.

Решение проблемы бремени коинфекции ТБ/ВИЧ зависит от координированных действий медицинских организаций, оказывающих помощь по профилю «Фтизиатрия» и лицам, живущим с ВИЧ. Данная координация нуждается в поддержке специалистами федеральных институтов.

## Список литературы

1. Stop Tuberculosis Initiative. Fifty-third World Health Assembly WHA53.1 [https://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA53/ea5.pdf](https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA53/ea5.pdf).
2. Lienhardt C., Rodriques L.C. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks revised? *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases* 1997; 1 (3): 196–204.
3. 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>.
4. The END TB strategy: WHO/HTM/TB/2015.19 (available at: [https://www.who.int/tb/strategy/End\\_TB\\_Strategy.pdf](https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf)).
5. Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13 Geneva: WHO, 2016:201. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565394>.
6. Global tuberculosis report 2017. Geneva: WHO, 2017:262. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259366> (Cited 11.01.2023).
7. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020:232. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
8. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>.
9. 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., Yablonskiy 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.)]. doi: 10.36422/23076348-2022-10-3-6-17.
10. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яблонский П.К. Бремя туберкулеза в Российской Федерации. Часть 2. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарствен-
- ной устойчивостью. *Медицинский альянс* 2022; 10 (4): 6–18 [Galkin V.B., Sterlikov S.A., Yablonskiy P.K. The burden of tuberculosis in the Russian Federation. Part 2. Dynamics of the prevalence of tuberculosis with multi drug resistance. *Medical Alliance* 2022; 10 (4): 6–18 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2022-10-4-6-18.
11. Письмо Минздрава России от 25 марта 2016 № 13-2/2-74:2 [Letter of the Russian Ministry of Health dated March 25, 2016 No. 13-2/2-74:2 (In Russ.)]. URL: [https://www.forens-med.ru/zakon/doc/mz/3\\_5\\_191.html](https://www.forens-med.ru/zakon/doc/mz/3_5_191.html).
12. Пономарев С.Б., Лисовский С.Н., Стерликов С.А. Туберкулез в уголовно-исполнительной системе России в 2021 году. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2022; (1): 480–502 [Ponomarev S.B., Lisovsky S.N., Sterlikov S.A. Tuberculosis in the Russian penal system in 2021. *Current problems of public health and medical statistics* 2022; (1): 480–502 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2312-2935-2022-1-480-502.
13. Garrido M.S., Penna M.L., Perez-Porcuna T.M., Souza A.B., Marreiro L.S., Albuquerque B.C., Martínez-Espinosa F.E., Bühner-Sékula S. Factors Associated with Tuberculosis Treatment Default in an Endemic Area of the Brazilian Amazon: A Case Control-Study. *PLoS One* 2012; 7 (6). doi: 10.1371/journal.pone.0039134.
14. Sylvere T.A. Default time from tuberculosis treatment in the southern republic of benin using mixture cure model for survival analysis. *Biometrics & Biostatistics International Journal* 2015; 2 (5): 118–129. doi: 10.15406/bbij.2015.02.00039.
15. Саенко С.С., Стерликов С.А., Русакова Л.И., Лехляйдер М.В., Пирогова Н.Д., Сурначева И.Ф., Гуденков М.А., Свичарская А.К., Подгайна О.А., Кононенко Ю.С., Новикова Т.В., Юхнова Е.А., Фролов Е.Г., Громов А.В., Гаева И.С. Предикторы неблагоприятных исходов случаев лечения туберкулеза по I, II, III режимам химиотерапии. *Вестник ЦНИИТ* 2020; 3 (12): 24–34 [Saenko S.S., Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Lekhneider M.V., Pirogova N.D., Surnacheva I.F., Gudenkov M.A., Svicharskaya A.K., Podgaynaya O.A., Kononenko Yu.S., Novikova T.V., Yukhnova E.A., Frolov E.G., Gromov A.V., Gaevaya I.S. Predictors

- of adverse outcomes in cases of tuberculosis treatment in I, II, III chemotherapy regimens. *CTRI Bulletin* 2020; 3 (12): 24–34. doi: 10.7868/S2587667820030048 (In Russ.).
16. *Нечаева О.Б.* Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции. *Туберкулез и болезни легких* 2021; 99 (5): 15–24 [*Nechaeva O.B.* HIV situation in Russia at the beginning of implementation of state strategy aimed to combat the spread of HIV infection. *Tuberculosis and lung diseases* 2021; 99 (5): 15–24. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24 (In Russ.)].
  17. *Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Кучерявая Д.А., Огрызко Е.В., Поликарпов А.В., Шелепова Е.А.* Социально значимые заболевания населения России в 2021 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022: 78 [*Kotova E.G., Kobyakova O.S., Starodubov V.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Kucheryavaya D.A., Ohryzko E.V., Polikarpov A.V., Shelepova E.A.* Socially significant diseases of the Russian population in 2021: statistical materials. М.: TsNIIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2022: 78 (In Russ.)].
  18. *Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В., Залевская О.В., Авдеева Л.Н., Поликарпов А.В.* Социально значимые заболевания населения России в 2019 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2020: 76 [*Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Ogryzko E.V., Zalevskaya O.V., Avdeeva L.N., Polikarpov A.V.* Socially significant diseases of the Russian population in 2019: statistical materials. М.: TsNIIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2020: 76 (In Russ.)].
  19. *Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Кучерявая Д.А., Огрызко Е.В., Поликарпов А.В., Шелепова Е.А.* Социально значимые заболевания населения России в 2020 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021: 77 [*Kotova E.G., Kobyakova O.S., Starodubov V.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A., Kucheryavaya D.A., Ohryzko E.V., Polikarpov A.V., Shelepova E.A.* Socially significant diseases of the Russian population in 2020: statistical materials. М.: TsNIIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2021: 77 (In Russ.)].
  20. *Самарина Е.А.* Социально-гигиенические аспекты состояния здоровья женщин, находящихся в исправительных учреждениях: дис. ... канд. мед. наук. 14.02.03 — Общественное здоровье и здравоохранение. М.; 2017: 163 [*Samarina E.A.* Socio-hygienic aspects of the health status of women in correctional institutions. М., 2017: 163 (In Russ.)].
  21. *Шишкина А.Р., Исаев Л.М., Коротаев А.В.* Щит ислама? Исламский фактор распространения ВИЧ в Африке. История и математика: Аспекты демографических и социально-экономических процессов 2014: 184–193 [*Shishkina A.R., Isaev L.M., Korotaev A.V.* Shield of Islam? Islamic factor in the spread of HIV in Africa. History and Mathematics: Aspects of Demographic and Socio-Economic Processes 2014: 184–193 (In Russ.)].
  22. *Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Вайсман Д.Ш., Антонюк В.В.* Руководство по кодированию причин смерти. М.: ЦНИИОИЗ, 2008: 74 [*Pogorelova E.I., Secrieru E.M., Vaisman D.Sh., Antonjuk V.V.* Cause of death coding guide. М.: TsNIIOIZ, 2008: 74 (In Russ.)].
  23. *Glaziou P., Dodd P.J., Dean A., Floyd K.* Methods used by WHO to estimate the global burden of TB disease: 17 October 2019.

Поступила в редакцию: 13.01.2023 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: vbalkin@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; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: info@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

# Варианты прогноза эффективности терапии туберкулеза: в фокусе пациенты с хронической обструктивной болезнью легких

Н.В. Багишева<sup>1</sup>, А.В. Мордык<sup>1,2</sup>, В.В. Гольтяпин<sup>3</sup>, М.В. Моисеева<sup>1</sup>,  
Т.Л. Батищева<sup>4</sup>, С.В. Ситникова<sup>5</sup>, Н.В. Ширинская<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва

<sup>3</sup>Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН, Новосибирск

<sup>4</sup>Клинический противотуберкулезный диспансер, Омск

<sup>5</sup>Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, Омск

<sup>6</sup>Медицинский информационно-аналитический центр, Омск

## Options in predicting the effectiveness of tuberculosis therapy: focus on patients with chronic obstructive pulmonary disease

N. Bagisheva<sup>1</sup>, A. Mordyk<sup>1,2</sup>, V. Golytchin<sup>3</sup>, M. Moiseeva<sup>1</sup>,  
T. Batishcheva<sup>4</sup>, S. Sitnikova<sup>5</sup>, N. Shirinskaya<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow

<sup>3</sup>Institute of Mathematics n.a. S.L.Sobolev Russian Academy of Sciences Siberian Branch, Novosibirsk

<sup>4</sup>Clinical TB dispensary, Omsk

<sup>5</sup>Clinical TB Dispensary N 4, Omsk

<sup>6</sup>Medical Information and Analytical Center, Omsk

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

**Введение.** Туберкулез (ТБ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к категории коморбидных взаимоотношающихся заболеваний с неблагоприятным прогнозом для трудоспособности и жизни. **Целью** настоящего исследования явилась оценка возможности прогнозирования исходов лечения ТБ у пациентов с ХОБЛ. **Материалы и методы исследования.** В простое сравнительное ретроспективное исследование включено 514 пациентов. Пациенты разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты

с впервые выявленным ТБ без ХОБЛ (310 человек), из них 149 мужчин (48,1%) и 161 женщина (51,9%) ( $\chi^2=0,89$ ;  $p=0,345$ ), возраст (Me (25,0; 75,0)) 40,41 (29,00; 49,50); 2-ю группу составили 204 пациента ТБ+ХОБЛ, из них 180 мужчин (88,2%) и 24 женщины (11,8%) ( $\chi^2=41,15$ ;  $p=0,000$ ), возраст (Me (25,0; 75,0)) 48,25 (38,00; 57,00). Выделены основные факторы, влияющие на тяжесть заболевания и исход лечения, проведена градация признаков. С помощью дисперсионного анализа рассчитана условная вероятность благоприятного и неблагоприятного исхода лечения ТБ для различных

комбинаций признаков. **Результаты исследования.** При использовании многофакторного дисперсионного анализа совокупное дополнительное влияние триггера (годы курения — одышка — САТ-тест) на исход составило 29,8%, по сравнению с одиночным влиянием изучаемых признаков. **Заключение.** Исход лечения ТБ у коморбидных пациентов определяется не только адекватной химиотерапией ТБ, но и состоянием бронхолегочной системы как определяющей основные функции жизнедеятельности для предупреждения инвалидизации и смертности.

**Ключевые слова:** туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких, исходы лечения, прогнозирование

### Summary

**Introduction.** Tuberculosis (TB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) belong to the category of comorbid mutually aggravating diseases with an unfavorable prognosis for working capacity and life. **Objective** of this study was to assess the possibility of predicting outcomes of TB treatment in patients with COPD. **Materials and methods:** 514 patients were included in a simple comparative retrospective study. Patients were

divided into 2 groups: group 1 — patients with newly diagnosed TB without COPD (310 patients), including 149 men (48.1%) and 161 women (51.9%) ( $\chi^2=0.89$ ,  $p=0.345$ ), age (Me (25.0; 75.0)) 40.41 (29.00; 49.50); group 2 — 204 TB+COPD patients, including 180 men (88.2%) and 24 women (11.8%) ( $\chi^2=41.15$ ,  $p=0.000$ ), age (Me (25.0; 75, 0)) 48.25 (38.00; 57.00). The main factors influencing the severity of the disease and the outcome of treatment were identified, and the signs were graded. Using analysis of variance, the conditional probability of a favorable and unfavorable outcome of TB treatment for various combinations of signs was calculated. **Results:** When using multivariate analysis of variance, the cumulative additional effect of the trigger (years of smoking — shortness of breath — CAT test) on outcome was 29.8%, compared with a single effect of the studied signs. **Conclusion.** The outcome of TB treatment in comorbid patients is determined not only by adequate TB chemotherapy, but also by the state of the bronchopulmonary system, which determines the main functions of life to prevent disability and mortality.

**Key words:** tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, treatment outcomes, prognosis

### Введение

Ведение пациентов с коморбидной инфекционной и неинфекционной патологией бронхолегочной системы является весьма актуальной проблемой [1–5], учитывая увеличение бремени заболеваемости хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [6–9] и вероятность инфицирования микобактериями туберкулеза и заболевания туберкулезом этих пациентов [1, 4, 10]. При этом пациенты с ХОБЛ являются достаточно уязвимой группой пациентов в отношении вероятности присоединения любой возможной инфекционной патологии в связи с наличием постоянного хронического системного воспаления, снижения иммунитета, хронической гипоксии, эндотелиальной дисфункции [1, 4, 6].

Туберкулез и ХОБЛ могут взаимно отягощать течение каждого заболевания в отдельности. Туберкулез может быть фактором риска развития, обострения и прогрессирования ХОБЛ, а ХОБЛ, являясь сопутствующим заболеванием, может изменять типичное течение туберкулеза, затруднять его диагностику и лечение [1, 4, 8–10].

У пациентов с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ХОБЛ наблюдается большая частота встречаемости деструкции легочной ткани, бактериовыделения, лекарственной устойчивости, приводящие к меньшей эффективности лечения [1, 3, 4]. Течение ХОБЛ на фоне туберкулеза также неблагоприятно, сопровожда-

ется частыми осложнениями [4, 6, 8]. Курение является ведущим фактором риска развития ХОБЛ и способствует присоединению к ней туберкулеза [6–9]. С учетом взаимоотягощающего влияния двух заболеваний друг на друга представляется перспективным рассмотрение возможности прогнозирования результатов лечения туберкулеза, развившегося на фоне ХОБЛ [11].

### Цель исследования

Целью исследования было оценить возможности прогнозирования исходов лечения ТБ у пациентов с ХОБЛ.

### Материалы и методы исследования

Проведено простое сравнительное ретроспективное исследование, в которое включено 514 пациентов. Критерии включения: впервые выявленный туберкулез, ХОБЛ, возраст от 18 и старше, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет, хронические формы туберкулеза, ВИЧ-инфекция, отсутствие согласия на участие в исследовании.

Основной расчетной величиной вероятностного метода прогнозирования является условная вероятность, вычисляемая по формуле (1).

$$P(\text{Симптом} \cdot \text{Параметр}) = \frac{P(\text{Симптом} \cdot \text{Параметр})}{P(\text{Параметр})}, \quad (1)$$

где  $P(\text{Симптом} \times \text{Параметр})$  — совместное распределение изучаемых параметра и симптома;  $P(\text{Параметр})$  — априорная вероятность появления конкретного значения изучаемого параметра;  $P(\text{Симп.}[1] | \text{Парам}[1])$  — апостериорная условная вероятность появления конкретного значения симптома при известном значении параметра. Под симптомом можно понимать некоторый исход или конечное состояние некоторого медицинского характера. Используя вышеуказанную формулу, строится прогностическая таблица следующего вида:

Симптом	Параметр			
	Параметр [1]	Параметр [2]	...	Параметр [n]
Симптом [1]	$P(C[1]   П[1])$	$P(C[1]   П[2])$	...	$P(C[1]   П[n])$
Симптом [2]	$P(C[2]   П[1])$	$P(C[2]   П[2])$	...	$P(C[2]   П[n])$
...	...	...	...	...
Симптом [m]	$P(C[m]   П[1])$	$P(C[m]   П[2])$	...	$P(C[m]   П[n])$

где *Симптом [i]* есть i-е значение исходного симптома (i принимает значения от 1 до m), *Параметр [j]* есть j-е значение исходного параметра (j принимает значения от 1 до n), а  $P(C[j] | П[i])$  — вероятность конкретного значения *Симптом [i]* при известном значении *Параметр [j]*.

Пациенты разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты с впервые выявленным ТБ без ХОБЛ (310 человек), из них 149 мужчин (48,1%) и 161 женщина (51,9%) ( $\chi^2=0,89$ ;  $p=0,345$ ), возраст (Me (25,0;75,0)) 40,41 (29,00;49,50); 2-ю группу составили 204 пациента с ТБ+ХОБЛ, из них 180 мужчин (88,2%) и 24 женщины (11,8%) ( $\chi^2=41,15$ ;  $p=0,000$ ), возраст (Me (25,0;75,0)) 48,25 (38,00;57,00).

Диагноз ХОБЛ был подтвержден на основании клиничко-анамнестических данных, результатов инструментальных методов исследования (спирографическое исследование с измерением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и подсчетом постбронходилатационного соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ $\leq 0,7$ ) [6–9]. Диагноз ТБ подтвержден на основании клинических, рентгенологических, иммунологических, бактериологических, молекулярно-генетических методов исследования [1, 4, 11]. Всем пациентам проведен сбор жалоб анамнеза, оценка факторов риска с последующей градацией степени выраженности (продолжительность курения, mMRC-шкала одышки, САТ-тест, кашель и т.д.) [8, 9, 12]. Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы Statistica 8.0: рассчитывали показатели описательной статистики, достоверность различий величин показателей в группах определяли с помощью критерия  $\chi^2$ , различия считались статистически достоверными

ми при  $p < 0,05$ , проведен дисперсионный анализ для определения степени влияния факторов на исход ТБ.

Факторы — это любое воздействие или состояние, вариация которых может так или иначе влиять на вариации результативного признака. Организация факторов заключается в подборе дискретных параметров или характеристик, которые оказывают статистическое влияние на результативный признак, при этом каждому изучаемому фактору придается несколько значений. В соответствии с этими значениями каждый фактор разбивается на несколько градаций, для каждой градации подбирается по принципу случайной выборки несколько объектов, у которых впоследствии и измеряется величина результативного признака [13, 14].

Для того чтобы выяснить степень и достоверность влияния изучаемых факторов, изучают и оценивают ту часть общей вариации, которая вызывается этими факторами. Основным коэффициентом, показывающим степень влияния того или иного организованного фактора, является квадрат корреляционного отношения [13, 14].

Исходы как результирующий признак имели четыре градации: благоприятный, относительно благоприятный, неблагоприятный, летальный.

«Количество лет курения» перевода в дискретные величины: 0 — до 10 лет курения, 1 — 10–19 лет, 2 — 20–29 лет, 3 — 30–39 лет, 4 — 40 лет и более.

Одышка по шкале mMRC — 1, 2, 3, 4 балла.

САТ-тест: до 5 баллов — 0; 5–10 баллов — 1, 11–15 баллов — 2, 16–20 баллов — 3, более 20 баллов — 4.

## Результаты исследования

Под благоприятным исходом в нашем исследовании понимались закрытие полостей распада, абациллирование, рассасывание очагов с малыми остаточными изменениями; под относительно благоприятным — закрытие полостей распада, абациллирование, излечение с большими остаточными изменениями или оперативное лечение с положительным исходом; под неблагоприятным исходом — отсутствие закрытия полостей распада, сохраняющееся бактериовыделение; учитывались летальные исходы в любые сроки лечения. Распределение пациентов в сравнимых группах по исходам лечения представлено в табл. 1.

С помощью факторного анализа были выделены признаки, оказывающие наиболее значимое влияние на исход ТБ. К ним отнесены такие показатели, как годы курения, степень одышки и результаты опросника САТ. Степень тяжести, выраженность этих выделенных факторов были переведены в дискретные величины, которым были присвоены числовые значения от 0 до 4 (табл. 2).

## Исходы ТБ в группах сравнения

Исходы	ТБ (n=310), 1-я группа (абс./%)	ТБ+ХОБЛ (n=204), 2-я группа (абс./%)	$\chi^2$ , p
Благоприятный	214 (70±2,6)	122 (59,8±3,4)	$\chi^2=0,98$ ; p=0,322
Относительно благоприятный	41 (13,2±1,9)	30 (14,7±2,5)	$\chi^2=0,17$ ; p=0,679
Неблагоприятный	38 (12,3±1,9)	17 (8,32±1,9)	$\chi^2=1,61$ ; p=0,204
Летальный	14 (4,5±1,2)	35 (17,2±2,6)	$\chi^2=18,45$ ; p=0,000

Таблица 2

## Числовые значения показателей, наиболее выразительно влияющих на прогноз течения и лечения туберкулеза у пациента с ХОБЛ

Числовое значение показателя	Стаж курения, годы	Тяжесть одышки по шкале mMRC	CAT-тест, баллы
0	До 10	Нет	До 5
1	10–19	Легкая	5–10
2	20–29	Средняя	11–15
3	30–39	Тяжелая	16–20
4	40 и более	Очень тяжелая	Более 20

Таблица 3

## Вероятность благоприятных/неблагоприятных исходов при известных триггерах (годы курения — одышка — CAT-тест)

Исходы	Триггеры	Вероятность, %
Благоприятный	013 031 034 112 121 141 231 241 322 411 421 423	29,8
	122 123 223 242 311	22,4
	312	20,0
	212 142	17,9
	213 321	14,9
	221 232 412	9,8
Относительно благоприятный	021 032 131 313	29,8
	332 033	14,9
	133 221	9,8
Неблагоприятный	243	29,8
	143	9,8
Летальный исход	234 244	29,8
	433 443	14,9
	331 341	9,8

У любого пациента в зависимости от продолжительности или стажа курения, степени выраженности одышки и показателя по опроснику CAT можно получить числовой код из трех числовых значений и в дальнейшем по табл. 3 определить дополнительный риск того или иного исхода туберкулеза, обусловленного выраженностью дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ, просчитанного на данной когорте пациентов для каждого возможного сочетания признаков.

При использовании многофакторного дисперсионного анализа совокупное влияние триггера (годы

курения, одышка, CAT-тест) на исход составило 29,8%, по сравнению с одиночным влиянием изучаемых признаков. То есть сочетание данных признаков (триггер) увеличивает вероятность неблагоприятного исхода. В соответствии с градацией признаков для каждого сочетания возможен расчет вероятностного прогноза благоприятного или неблагоприятного исходов заболелания (см. табл. 3).

Таким образом, в соответствии с максимальным значением совокупного триггера (годы курения, одышка, CAT-тест) 29,8%, представленные выше

(см. табл. 3) комбинации позволяют предположить градации дополнительного риска благоприятного/неблагоприятного исхода лечения впервые выявленно-го туберкулеза легких у пациентов на фоне ХОБЛ.

#### Клинический случай № 1

Пациент О. 65 лет был доставлен в пульмонологическое отделение БУЗОО «ГКБСМП № 2». Жалобы на постоянную одышку смешанного характера, усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, кашель со слизисто-гнойной мокротой в умеренном количестве, преимущественно в утренние часы, слабость, быструю утомляемость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, дневную сонливость и плохой сон ночью. Из анамнеза известно, что кашель беспокоит около 20 лет, одышка — 12–15 лет, принимает ипратропия бромид 20 мг 4 раза в сутки в период обострения. Курит 45 лет по 1 пачке сигарет в день. Анамнез курения — 45 пачка/лет. Аллергологический анамнез не отягощен. Туберкулез, контакт с инфекционными больными ранее отрицает. В течение 20 лет работал сварщиком. Наследственность не отягощена. Объективно: бледность кожи, диффузный цианоз, аускультативно в легких — жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы, ЧДД — 28 в минуту,  $SpO_2$  — 89 %. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС — 107 в минуту. АД — 150/100 мм рт.ст.

Клинический анализ крови: л —  $11,6 \times 10^9$ /л, Hb — 168 г/л, СОЭ — 31 мм/ч, п — 4, э — 4, с — 68, л — 16, м — 8%.

Данные спирограммы: ОФВ<sub>1</sub> — 20,7%, тест Тиффно — 0,41. САТ-тест — 18 баллов. Степень одышки по mMRC — 4-я.

Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях: справа, в первом межреберье участок затемнения средней интенсивности диаметром 3×4 см с нечеткими контурами, с участком просветления ближе к периферии затемнения, повышение воздушности легочной ткани в нижележащих отделах легких, участки пневмосклероза.

Предварительный диагноз:

Основной: ХОБЛ крайне тяжелой степени, группа D, обострение. Эмфизема легких. Пневмосклероз. ДН II степени. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, риск 3.

В мокроте методами простой бактериоскопии и ПЦР обнаружены кислотоустойчивые микобактерии и ДНК МБТ, чувствительность в рифампицину сохранена.

Окончательный диагноз:

Основной: инфильтративный туберкулез легких, правосторонний, верхнедолевой, в фазе распада и обсеменения, МБТ+. МГМ+. ХОБЛ крайне тяжелой степени, группа D. Пневмосклероз. Эмфизема легких. ДН II.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, риск 3.

Пациент переведен в КПТД.

Количество лет курения у данного пациента оценивается в соответствии с табл. 2 числовым значением 4 (45 лет), одышка по шкале mMRC также оценивается как 4, САТ-тест — 3 (18 баллов). Триггер 443 (в соответствии с табл. 3) у больного ХОБЛ дает дополнительный риск 14,9% летального исхода, то есть вклад ХОБЛ в вероятность летального исхода составляет 14,9%, обусловленных влиянием бронхообструктивного синдрома, что заставляет нас корректировать не только противотуберкулезную терапию, но и терапию по поводу ХОБЛ.

В условиях КПТД пациент О. получал химиотерапию по режиму I: изониазид 0,6 г/сут, рифампицин 0,6 г/сут, этамбутол 1,2 г/сут, пиразинамид 1,5 г/сут — интенсивная фаза 60 доз; а также витамины (аскорбиновая кислота, пиридоксин, тиамин, цианокобаламин), антиоксиданты (токоферол), гепатопротекторы (урсодезоксихолевая кислота) [15]. Терапия сопровождения для коррекции ХОБЛ была следующая: отказ от курения, олодатерол + тиотропия бромид в устройстве доставки респимат 2,5 мкг + 2,5 мкг /доза по 2 ингаляционных дозы 1 раз в день.

Через 3 дня: субъективное ухудшение состояния, усиление интенсивности кашля, увеличение количества мокроты, мокрота вязкая, «отходит с трудом». К терапии добавлен гипертонический раствор 7% натрия хлорида — 0,1% гиалуроната натрия 2,5 мл 2 раза в день в течение 10 дней. На фоне терапии постепенное улучшение состояния.

Медикаментозная коррекция бронхообструктивного синдрома у пациента сочеталась с отказом от курения, что позволило уменьшить выраженность симптомов заболевания и улучшить переносимость физических нагрузок.

В динамике через 4 недели ОФВ<sub>1</sub> — 42,5%, САТ-тест — 17 баллов, одышка по mMRC — 3 балла. Кашель редкий в утренние часы со скудной слизистой мокротой. Цианоз лица уменьшился. В легких дыхание проводится по всем полям, единичные сухие хрипы. ЧДД — 19 в минуту.  $SpO_2$  — 95%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС — 78 в минуту. АД — 125/80 мм рт.ст.

Рентгенограмма органов грудной клетки в контроле через 60 доз химиотерапии по 1-му режиму: уменьшение участка инфильтрации 2,3 на 3 см, сохраняется участок просветления на периферии в диаметре 3 мм (уменьшение в динамике). В мокроте КУМ не определяются, негативация мазка мокроты через 60 доз ХТ. Получен посев мокроты на жидкие питательные среды, чувствительность МБТ сохранена. Комиссионно принято решение о продлении интенсивной фазы ХТ по 1-му режиму до 90, в последующем до 120 доз.

По окончании интенсивной фазы представлен на врачебную комиссию, лечение признано эффективным, переведен на фазу продолжения (120 доз).

В данном клиническом случае продемонстрирована возможность использования предложенной модели, причем у данного пациента потребовалось одновременное лечение основного (туберкулез) и сопутствующего заболевания (ХОБЛ) в условиях противотуберкулезного диспансера для получения благоприятного исхода лечения туберкулеза.

### Клинический случай № 2

Пациент К., 48 лет, к врачу не обращался в течение нескольких лет, не проходил флюорографическое обследование. Заболел остро, с повышения температуры тела, отметил выраженную слабость, одышку, кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой. Вызывал участкового терапевта, назначена антибактериальная терапия, рекомендовано сдать мокроту на КУМ троекратно. Мокроту в поликлинику доставила супруга, в мокроте КУМ++. Госпитализирован в противотуберкулезный диспансер, где при дальнейшем дообследовании диагностирован: инфильтративный туберкулез легких, правосторонний, фаза распада и обсеменения, МГМ+, МБТ+, МЛУ. Начата ХТ по IV режиму [15].

Из анамнеза жизни известно, что курит 20 лет по 2 пачки в сутки, злоупотребляет алкоголем, не работает. Жалобы: одышка при незначительной физической нагрузке, кашель с трудноотделяемой мокротой слизистого характера в утренние часы.

Из анамнеза заболевания: кашель курильщика в течение нескольких лет, не обследовался, не лечился. Одышка 1 год, субъективно переносит тяжело, ограничивает физические нагрузки, считает свое состояние тяжелым. mMRC — 3 балла, САТ-тест — 22 балла. По данным спирометрии: ОФВ<sub>1</sub> — 22%, тест Тиффно — 0,60. По результатам дообследования в качестве сопутствующего заболевания выставлен диагноз: ХОБЛ, крайне тяжелое течение, с выраженной симптоматикой, частыми обострениями, группа Д, бронхитический фенотип. Для коррекции бронхообструктивного синдрома назначен тиотропия бромид/олодатерол 2,5/2,5 по 2 дозы 1 раз в день в устройстве респимат.

Триггер (годы курения — одышка — САТ-тест) соответствует коду 234, который имеет дополнитель-

ный вклад в вероятность летального исхода лечения туберкулеза 29,8%, именно обусловленного тяжестью течения сопутствующей патологии (ХОБЛ).

Несмотря на проводимую терапию основного и сопутствующего заболевания положительной динамики отмечено не было. Рентгенконтроль каждые 2 мес, сохранение полостей распада, появление фиброза в зоне инфильтрации в верхней доле правого легкого, наблюдалось нарастание дыхательной, а в последующем и сердечной недостаточности, появление симптомов энцефалопатии на фоне тяжелой гипоксии в виде заторможенности, расстройств памяти, восприятия (неоднократно осматривался неврологом и психиатром). По истечении 8 мес проводимой химиотерапии констатирован летальный исход. В качестве причины летального исхода рассмотрены выраженная легочно-сердечная недостаточность, интоксикация, отек мозга. В данной клинической ситуации можно предположить, что вероятность неблагоприятного исхода была связана в том числе и с прогрессированием ХОБЛ, несмотря на относительно молодой возраст пациента, и бронхообструктивного синдрома (29,8%), определяющего тяжесть состояния и развивающиеся осложнения.

### Заключение

При лечении коморбидного пациента с острой инфекционной и хронической неинфекционной патологией бронхолегочной системы (ТБ и ХОБЛ) следует учитывать характер и тяжесть течения не только основного, но и сопутствующих заболеваний. Своевременная коррекция коморбидных состояний может способствовать сокращению сроков лечения и улучшению исходов лечения ТБ. Наличие тяжелого бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ или отсутствие его полноценной коррекции с определенной долей вероятности может обеспечить дополнительный риск развития неблагоприятного/летального исхода лечения ТБ, который будет обусловлен не только тяжестью течения ТБ, но и ХОБЛ.

### Список литературы

1. Дубровская И.И., Багисева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю., Бакхшиева Л.И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2020; 30 (3): 305–311 [Dubrovskaya I.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Nebesnaya E.Y., Bakhsheva L.I. Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya 2020; 30 (3): 305–311. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311 (In Russ.)].
2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких 2017; 6 (95): 9–21 [Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. Tuberculosis and Lung Diseases 2017; 6 (95): 9–21 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21.
3. Сагалбаева Г.Ж., Мордык А.В., Кортусова Л.Н., Евдокименко С.И. Причины формирования и структура клинических форм туберкулеза ранних и поздних рецидивов забо-

- левания. Туберкулез и болезни легких 2015; (5): 163–164 [Sagalbaeva G.Zh., Mordyk A.V., Kortusova L.N., Evdokimenko S.I. Causes of formation and structure of clinical forms of tuberculosis of early and late relapses of the disease. Tuberkulez i bolezni legkix 2015; (5): 163–164 (In Russ.)].
4. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины 2017; 10 (6): 60–70 [Khanin A.L., Kravets S.L. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: the latest problem in real clinical practice (review). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine 2017; 10 (6): 60–70 (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(6).60-70.
  5. Шубина А.Т., Бородулина Е.А., Герасимов А.Н., Яковлева Е.В. Туберкулез в пульмонологической практике. Сибирский научный медицинский журнал 2021; 41 (3): 78–84 [Shubina A.T., Borodulina E.A., Gerasimov A.N., Yakovleva E.V. Pulmonary tuberculosis in clinical practice. Siberian Scientific Medical Journal 2021; 41 (3): 78–84 (In Russ.)]. doi: 10.18699/SSMJ20210311.
  6. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких — от истоков к современности (исторический обзор литературы). Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (2): 42–49 [Vizel A.A., Vizel I.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease — ab initio till present (historical literature review). Tuberculosis and Lung Diseases 2019; 97 (2): 42–49 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-49.
  7. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study. Lancet 2007; 370 (9589): 741–750.
  8. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / report 2019 [Electronic resource]. 2019. Access mode: www.goldcopd.org.
  9. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2017; 5 (9): 691–706.
  10. Багешева Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? Медицинский вестник Северного Кавказа 2019; 14 (1.1): 135–140 [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Mordyk D.I. COPD and tuberculosis: is any relationship? Medical News of North Caucasus 2019; 14 (1.1): 135–140 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14070>.
  11. Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., Моисеев С.В., Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа 2018; 13 (1-2): 259–271 [Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., Moiseev S.V., Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P. The first Russian consensus on the quantitative assessment of adherence to treatment: main provisions, algorithms and recommendations. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza 2018; 13 (1-2): 259–271 (In Russ.)].
  12. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. European Respiratory Journal 2013; 42 (S57): 1995.
  13. Гольтяпин В.В. Использование псевдообратной матрицы факторного отображения в измерении факторов. Сибирский журнал индустриальной математики 2011; 14 (3; 47): 20–30 [Gol'tyapin V.V. Using the Pseudo-Inverse Factor Mapping Matrix in the Dimension of Factors. Sibirskij zhurnal industrial'noj matematiki. 2011; 14 (3; 47): 20–30 (In Russ.)].
  14. Гольтяпин В.В., Лобачев А.И. Факторные и латентные модели в диагностике артериальной гипертензии. Современные проблемы науки и образования 2013; (3) [Gol'tyapin V.V., Lobachev A.I. Factor and latent models in the diagnosis of arterial hypertension. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya 2013; (3). URL: [www.science-education.ru/109-9519](http://www.science-education.ru/109-9519) (data obrashheniya: 09.09.2013) (In Russ.)].
  15. Васильева И.А., Баласанянц Г.С., Борисов С.Е. и др. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации М.; 2020: 121. EDN AKNJYV [Vasil'eva I.A., Balasanyancz G.S., Borisov S.E. et al. Tuberculosis in adults: recommendations for treatment. Moscow; 2020: 121. EDN AKNJYV (In Russ.)].

Поступила в редакцию 16.08.2022

## Сведения об авторах:

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

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

Гольтяпин Виктор Викторович — кандидат физико-математических наук, научный сотрудник Института математики им. С.Л. Соболева СО РАН; 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Коптюга, д. 4; e-mail: golytapin@mail.ru; ORCID 0000-0001-7010-6845; Моисеева Марина Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID 0000-0003-3458-9346;

Батищева Татьяна Леонидовна — кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр, заместитель главного врача по медицинской части Клинического противотуберкулезного диспансера; 644058, г. Омск, ул. Целинная, д. 2; e-mail: kptd\_mail@minzdrav.omskportal.ru; ORCID 0000-0002-2002-9172;

Ситникова Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр, заместитель главного врача по медицинской части Клинического противотуберкулезного диспансера № 4; 644050, г. Омск, ул. Химиков, д. 8а; e-mail: tuberculez2008@mail.ru; ORCID 0000-0001-5071-8887;

Ширинская Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, заместитель директора по вопросам медицинской статистики Медицинского информационно-аналитического центра; 644021, г. Омск, ул. 8-я линия, д. 219А; e-mail: n.shirinskaya@mail.ru; ORCID 0000-0001-8295-5203.

# Туберкулез и беременность: обзор литературы

З.Р. Амирова, Д.А. Тяпкина, А.А. Бородай

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

## Tuberculosis and pregnancy: literature review

Z. Amirova, D. Tyapkina, A. Boroday

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

**Цель.** Оценить современный взгляд на проблему туберкулеза (ТБ) у беременных и родильниц. **Материалы и методы.** Выполнен поиск в электронных базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и «КиберЛенинка», использовались следующие термины: «туберкулез», «беременность», «микобактерия туберкулеза», «диагностика», «лечение», «бесплодие», «послеродовый период», «родильницы». Получено 130 ссылок и отобрано 50 статей. **Результаты.** Жалобы у беременных с ТБ зависят от локализации инфекционного процесса, срока беременности и времени установления ТБ. Диагностика ТБ у беременных включает выполнение рентгенограммы органов грудной клетки, экспресс-диагностики на молекулярном уровне, традиционного культурального исследования и др. В большинстве исследований показано негативное воздействие беременности на течение и исход ТБ, а также возникновение различных осложнений беременности. Также у женщин с ТБ достаточно часто отмечаются различные материнские и перинатальные неблагоприятные исходы. Послеродовый период чаще всего протекает осложненно, а ребенок может заразиться ТБ от матери трансплацентарно, трансамниотически и воздушно-капельным путем при рождении. Сцеженное грудное молоко является безопасной альтернативой во время вскармливания. **Выводы.** Проблема диагностики и лечения ТБ у беременных является достаточно актуальной в настоящее время и требует особого внимания врачей фтизиатра и акушера-гинеколога, что обусловлено более высокими рисками прогрессирования инфекционного процесса и возникновения различных осложнений течения беременности, родов или послеродового периода.

**Ключевые слова:** туберкулез, беременность, микобактерия туберкулеза, диагностика, лечение, бесплодие

### Summary

**Aim:** To evaluate the modern view on the problem of tuberculosis (TB) in pregnant women and puerperae. **Materials and methods.** A search was performed in the electronic databases PubMed, eLIBRARY.RU and CyberLeninka, the following terms were used: «tuberculosis», «pregnancy», «mycobacterium tuberculosis», «diagnosis», «treatment», «infertility», «postpartum period», «puerperants». 130 references were found and 50 articles selected. **Results.** Complaints in pregnant women with TB depend on the location of the infectious process, the duration of pregnancy and the time of TB detection. Diagnosis of TB in pregnant women includes chest X-ray, rapid molecular diagnostics, conventional culture, and others. Most studies have shown the negative impact of pregnancy on the course and outcome of TB, as well as the occurrence of various complications of pregnancy. Also, women with TB often have various maternal and perinatal adverse outcomes. The postpartum period is most often complicated, and a baby can become infected with TB from the mother transplacentally, transamniotically and by airborne droplets at birth. Expressed breast milk is a safe alternative while breastfeeding. **Conclusions.** The problem of diagnosing and treating TB in pregnant women is quite relevant at the present time and requires special attention of phthisiatricians and obstetricians-gynecologists, which is due to higher risks of progression of the infectious process and the occurrence of various complications during pregnancy, childbirth, or the postpartum period.

**Key words:** tuberculosis, pregnancy, mycobacterium tuberculosis, diagnosis, treatment, infertility

## Введение

По данным Росстата, в течение последних 10 лет отмечается снижение заболеваемости туберкулезом (ТБ) по России. Так, в 2010 г. заболеваемость составила 76,9 на 100 тыс. населения и данный показатель неуклонно снижался, в 2020 г. он составил 32,4 на 100 тыс. населения. Заболеваемость за этот промежуток времени снизилась более чем в 2 раза. Однако беременные, кормящие женщины, родильницы и дети более восприимчивы к ТБ, что определяет более высокую вероятность заражения и повышенную чувствительность данного контингента людей к ухудшению эпидемиологической ситуации в мире. Так, заболеваемость ТБ беременных и родильниц в 1,5–2,5 раза выше, чем аналогичный показатель среди женской части населения [1]. По одним данным сочетание ТБ и беременности наблюдается в 3–7 случаях на 10 тыс. родов, по другим данным — в 1,9–26,5% [1–3].

Женщинам с ТБ беременность категорически противопоказана, таким пациенткам рекомендуются различные методы контрацепции. Однако даже на фоне контрацепции возможны случаи возникновения незапланированной беременности. Также стоит учитывать, что некоторые женщины все-таки желают родить ребенка даже с учетом всех противопоказаний, связанных с ТБ и противотуберкулезной химиотерапией (ПТХТ), и возможность заражения ТБ во время беременности или в послеродовом периоде [1, 2]. Даже с учетом снижения заболеваемости ТБ такие случаи в настоящее время не редкость и требуют особого внимания со стороны врачей фтизиатров и акушеров-гинекологов.

## Материалы и методы исследования

В данном обзоре мы рассмотрели оригинальные статьи, посвященные проблеме ТБ у беременных и родильниц. Выполнен поиск в электронных базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и «КиберЛенинка», использовались следующие термины: «туберкулез», «беременность», «микобактерия туберкулеза», «диагностика», «лечение», «бесплодие», «послеродовый период», «родильницы». В общей сложности было получено 130 ссылок. Для написания данной статьи было отображено 50 статей на английском, испанском и русском языках.

### Цель работы

Цель обзора — оценить современный взгляд на проблему туберкулеза у беременных и родильниц.

### Бесплодие и туберкулез

В настоящее время ТБ остается одной из нередких причин женского и мужского бесплодия, даже с уче-

том снижения заболеваемости [2, 3]. Так, у пациенток с бесплодием в 15–20% диагностируется ТБ женских половых органов [4]. Бесплодие может возникнуть на фоне ТБ гениталий более чем в 58% случаев [5]. У женщин чаще всего причиной бесплодия становится непроходимость маточных труб вследствие фиброза и поражения фаллопиевых труб микобактерией туберкулеза (МТ). Также бесплодие может возникнуть вследствие поражения эндометрия, яичников или шейки матки [2, 6]. Однако не только генитальный ТБ может приводить к возникновению бесплодия. Так, при ТБ легких достаточно часто наблюдаются нарушения овариально-менструального цикла, почти в 66% случаев. Данные нарушения нормализуются у 76% пациенток после ПТХТ [4]. Таким образом, ТБ гениталий чаще всего приводит к снижению проходимости маточных труб, а ТБ легких может приводить к нарушениям овариально-менструального цикла, что и лежит в основе женского бесплодия и значительно снижает вероятность естественного возникновения беременности. Если беременность у женщины, больной генитальным ТБ, все-таки возникает, то врачу акушеру-гинекологу в первую очередь необходимо установить локализацию данной беременности, ведь у таких пациенток выше риск возникновения эктопической беременности вследствие снижения проходимости маточных труб [7]. Если у больной ТБ диагностирована маточная беременность и она желает пролонгировать ее, то такая беременность будет протекать с осложнениями и будет существовать повышенная вероятность самопроизвольного ее прерывания [8].

### Жалобы беременных с туберкулезом

Жалобы у беременных больных ТБ могут быть разнообразными, что зависит от локализации инфекционного процесса и срока беременности. Также жалобы могут зависеть от факта установления ТБ до наступления или во время беременности. Жалобы на слабость, потливость и снижение массы тела отмечаются чаще у пациенток с выявленным ТБ до беременности, а вот интоксикационный синдром чаще отмечался у пациенток с выявленным ТБ во время беременности. Кашель с мокротой, одышка и кровохарканье отмечались с одинаковой частотой у пациенток обеих групп. Повышение частоты дыхательных движений и сердечных сокращений чаще отмечались у пациенток с ТБ, выявленным во время беременности. То есть на фоне беременности у женщин с ТБ органов дыхания отмечается усиление симптомов интоксикации [9]. Также могут наблюдаться и другие жалобы. Например, у пациенток могут отмечаться боли в животе. Данные жалобы в первую очередь привлекают внимание врача акушера-гинеколога и врача-хирурга и нечасто наводят на мысль о ТБ, что может приводить

к несвоевременной диагностике и лечению. Так, например, в литературе описывались случаи туберкулезного аппендицита и перфоративного ТБ кишечника у беременных. У данных пациенток диагноз был установлен не сразу, что привело к отсроченному началу лечения и ухудшению прогноза [10, 11].

### Диагностика туберкулеза у беременных

Диагностика ТБ у беременных играет важную роль, что обусловлено неблагоприятным влиянием беременности на течение инфекционного процесса и возможными осложнениями со стороны беременности. Если ТБ у женщины диагностирован до возникновения беременности, то необходимо динамическое наблюдение с целью выявления прогрессирования или рецидива инфекционного процесса. Если подозрения на ТБ выявлены во время беременности или в послеродовом периоде, то необходимо своевременно назначить соответствующее обследование с целью ранней диагностики заболевания [12–14].

По данным литературы, для регионов с высокой заболеваемостью предпочтителен всеобщий скрининг беременных на ТБ. Ограничение скрининга наличием или отсутствием симптомов снизит результативность, поскольку возможно бессимптомное течение ТБ [12–14]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила скрининг по четырем симптомам (кашель, лихорадка, ночная потливость и снижение массы тела) в качестве первого этапа [15]. На данном скрининге будут выделяться в отдельную группу беременные с необъяснимой документально подтвержденной лихорадкой ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), кашлем в течение более 2 нед, ночной потливостью и снижением массы тела, что в период нормально протекающей беременности обычно не наблюдается [16].

Согласно последним рекомендациям ВОЗ, выявление ТБ у беременных может быть произведено с помощью новых технологий, таких как компьютерное обнаружение инфекционного процесса на рентгенограмме органов грудной клетки и экспресс-диагностика на молекулярном уровне [15].

Постановка окончательного диагноза производится с использованием лабораторных исследований. Микроскопия имеет низкую чувствительность и не позволяет отличить МБТ от других микобактерий [17]. Сроки выполнения традиционного посева могут быть более 4 нед, а определение лекарственной чувствительности МБТ может занять более 6–8 нед, что значительно задержит постановку диагноза и начало лечения [18]. В настоящее время ВОЗ рекомендует заменить микроскопию молекулярными экспресс-диагностическими тестами в качестве начального диагностического теста для: всех женщин с впервые выявленными признаками и симптомами ТБ; пациен-

ток, проходящих лечение или ранее проходивших лечение по поводу ТБ; для оценки возможной резистентности к рифампицину [15]. Данные тесты могут использоваться и для диагностики внелегочных форм ТБ — исследуются образцы, полученные из желудка, трахеи или бронхов, спинномозговая жидкость, аспираты лимфатических узлов, гной и биоптаты тканей [15]. ВОЗ также рекомендует применять данные новые быстрые молекулярные тесты с использованием или без использования жидкой культуры для определения антибиотикорезистентности МБТ. Тем не менее традиционное культуральное исследование и определение чувствительности МБТ к антибактериальным препаратам по-прежнему являются «золотым стандартом» при дифференциальной диагностике, неопределенном диагнозе и в случае ведения пациентов с множественной лекарственной устойчивостью [15]. Центры по контролю и профилактике заболеваний США приняли тест на амплификацию нуклеиновых кислот в качестве стандартного и приоритетного теста для лиц с подозрением на ТБ. Однако отрицательный результат данного теста не исключает ТБ, и традиционное культуральное исследование все же может потребоваться [19].

### Визуализирующие исследования

Визуализирующие исследования играют важную роль в диагностике ТБ. С помощью рентгенограммы органов грудной клетки можно определить наличие и степень вовлечения в инфекционный процесс легких, что позволяет использовать данный метод как скрининговый [20]. При проведении рентгенографии органов грудной клетки во время беременности необходимо использовать защиту брюшной полости (рентгенозащитный фартук) и более низкие дозы радиации. Однако некоторые авторы считают, что от рентгенографии в I триместре беременности стоит воздержаться даже при наличии защитного фартука [21]. В то же время в период беременности может использоваться ультразвуковое исследование, которое достаточно безопасно и информативно даже во время беременности. Данный метод исследования может использоваться с целью определения наличия плеврального выпота, места для его аспирации или наличия выпота в брюшной полости [21, 22].

### Формы туберкулеза органов дыхания у беременных в зависимости от времени его выявления

В исследовании 2014 г. проводилось сравнение течения ТБ у беременных в зависимости от времени его выявления. Среди форм ТБ наиболее часто (более чем в 60%) встречалась инфильтративная, что не зависело от постановки ТБ до беременности или во время нее [9, 23]. Второй по частоте выявления стала

фиброзно-кавернозная форма, обнаружение которой также не зависело от времени диагностики ТБ. А вот миллиарные и диссеминированные формы ТБ наиболее часто наблюдались у женщин с ТБ, установленным во время беременности [9]. В фазе распада и обсеменения инфильтративная форма ТБ была диагностирована у 65% женщин, а в фазе рассасывания и уплотнения — у 8% [23]. Наличие распада легочной ткани чаще наблюдается у женщин с ТБ, диагностированным до наступления беременности. Бактериовыделение выявлялось у беременных независимо от времени установления ТБ [9]. Более тяжелое течение специфического инфекционного процесса у женщин встречалось при установлении ТБ во время беременности. А вот множественная лекарственная устойчивость МБ чаще отмечалась у пациенток с выявленным ТБ до наступления беременности. Контакт с больными ТБ был установлен у беременных независимо от времени установления ТБ [9].

### **Возникновение и течение беременности у больных туберкулезом, влияние беременности на течение туберкулеза**

В настоящее время существует несколько мнений по поводу воздействия беременности на течение и прогрессирование ТБ. Так, в некоторых исследованиях говорится об отрицательном влиянии беременности на течение инфекционного процесса. У беременных чаще отмечались острые, генерализованные формы ТБ, а также возникновение осложнений основного заболевания [4]. Беременность может оказывать негативное воздействие на течение и исход ТБ независимо от давности существования инфекционного процесса, может привести к прогрессированию заболевания, чему будет способствовать отсутствие ПТХТ [9]. Другие авторы считают, что беременность не оказывает какого-либо воздействия на течение туберкулезного процесса. Третья группа ученых думает, что беременность может способствовать улучшению течения ТБ, а в некоторых ситуациях и вовсе приводить к излечению. Данные авторы объясняют это изменением гормонального фона во время беременности, в связи с чем преобладают анаболические процессы в организме, а высокое стояние диафрагмы создает подобие пневмоперитонеума, что обладает лечебным действием [9, 24].

Проведенное в 2014 г. наблюдение беременной с диагностированным ТБ легких показало, что беременность может оказывать благоприятное влияние на течение ТБ. Однако наблюдались негативные последствия заболевания и ПТХТ для ребенка [25]. Приведено клиническое наблюдение беременной с инфильтративным ТБ правого легкого в фазе распада и обсеменения. У пациентки отмечался контакт с

больным ТБ, у которого установлена множественная лекарственная устойчивость МТ. Женщина получала курсы ПТХТ, отмечались частые рецидивы. На рентгенограмме органов грудной клетки было обнаружено несколько полостей распада, множественные разнокалиберные очаги с признаками перифокальной инфильтрации. В ходе лечения (ПТХТ) отмечалась положительная динамика: уменьшение количества очагов, уплотнение части очагов, однако наблюдалось сохранение на фоне фиброза полостей. На фоне ТБ и ПТХТ у женщины диагностировали прогрессирующую маточную беременность малого срока (7–8 нед). К данному моменту времени пациентке проводился курс ПТХТ на протяжении 7 мес и было выполнено три рентгенологических исследования. В результате врачебного консилиума пациентке было рекомендовано провести прерывание беременности по медицинским показаниям, тем не менее женщина решила пролонгировать беременность по личным соображениям. ПТХТ была прекращена в связи с возникновением побочных эффектов. В ходе обследования и наблюдения были обнаружены: хроническая внутриматочная инфекция, гнойный кольпит и фетоплацентарная недостаточность (ФПН) в стадии субкомпенсации. Родоразрешение проведено на сроках 31–32 нед путем кесарева сечения. При рождении у ребенка были выявлены следующие врожденные пороки развития: незаращение мягкого нёба, дисплазия, укорочение трубчатых костей. После родов проведено контрольное рентгенологическое исследование, по результатам которого установлено: полости распада не определяются, очаговые изменения в обоих легких в фазе рассасывания и уплотнения. МБТ в мокроте не обнаружены всеми методами [25].

В другом проведенном исследовании осложненное течение беременности наблюдалось у 90% пациенток с активным ТБ и у 93% женщин с ТБ легких в анамнезе. У женщин с активным ТБ легких преобладают такие осложнения, как анемия, ФПН и гипоксия плода, а у женщин с ТБ легких в анамнезе — анемия, ФПН и угроза прерывания беременности. При этом у пациенток с активным ТБ органов дыхания чаще встречается анемия по сравнению со здоровыми женщинами [26], которая имеет смешанный генез. Повышенный расход железа на формирование органов, тканей плода и плаценты усугубляется наличием туберкулезной интоксикации и прогрессирующего инфекционного процесса [27, 28]. У женщин с ТБ органов дыхания частота возникновения угрозы прерывания беременности малых сроков сопоставима с аналогичной частотой у здоровых женщин. Однако данная патология почти в 2,8 раза чаще возникает у женщин с ТБ в анамнезе, чем у пациенток с активным ТБ органов дыхания [26].

Преэклампсия встречалась с одинаковой частотой у пациенток с активным ТБ, с ТБ в анамнезе и у здоровых женщин. Триада Цангеймстера в данном исследовании не была установлена ни у одной пациентки с активным ТБ органов дыхания, чаще всего наблюдалась у здоровых женщин (13%) и в единичных случаях (2%) была диагностирована у пациенток с ТБ органов дыхания в анамнезе [26]. Отеки, вызванные беременностью, чаще отмечались у пациенток с ТБ легких в анамнезе (26%), чуть реже (16%) наблюдались у здоровых женщин и гораздо реже (10%) — у беременных с активным ТБ органов дыхания. Повышение артериального давления чаще всего (6%) наблюдалось у пациенток с активным ТБ органов дыхания и в единичных случаях у здоровых женщин (2%) и у женщин с ТБ в анамнезе (1%) [29].

По данным ультразвукового исследования, у некоторых беременных с ТБ диагностировали наличие ФПН, которая наблюдалась в 2 раза чаще, чем у здоровых женщин. При этом ФПН встречалась с одинаковой частотой у женщин с активным ТБ и с ТБ в анамнезе. В другом исследовании показано, что ТБ может способствовать формированию ФПН — 30,2%, задержке внутриутробного роста плода — 19,1% [23]. Хроническая гипоксия плода при кардиотокографическом исследовании встречалась реже, чем ФПН, и наблюдалась в равной степени во всех исследуемых группах [29].

Частота встречаемости самопроизвольных абортов аналогична в группе беременных с диагностированным ТБ до беременности и в группе беременных пациенток с диагностированным ТБ во время беременности [29].

Таким образом, беременных с ТБ органов дыхания можно определить в группу риска по возникновению самопроизвольного аборта, анемии, ФПН, хронической гипоксии плода, задержки внутриутробного роста плода и преждевременных родов [26].

### **Лечение туберкулеза у беременных**

При подтверждении наличия у женщины ТБ и постановке диагноза беременной назначают соответствующее лечение — противотуберкулезные химиотерапевтические препараты. ПТХТ назначается в зависимости от тяжести, распространенности процесса и наличия лекарственной резистентности. Однако не все пациентки согласны на проведение данной терапии во время беременности. Так, в одном наблюдении установлено, что согласны на лечение более 70% беременных [9, 30]. Лечение ТБ во время беременности лучше всего проводить многопрофильной бригаде с участием фтизиатра, акушера-гинеколога, микробиолога, пульмонолога, врача первичной медико-санитарной помощи, неонатолога, медсестры-специалиста по фтизиатрии и представителей

общественного здравоохранения, чтобы добиться излечения без рецидива, свести к минимуму осложнения, предотвратить передачу инфекции новорожденному, лекарственную устойчивость и обеспечить оптимальные исходы беременности. Схема лечения определяется состоянием заболевания, профилем лекарственной устойчивости и сопутствующими заболеваниями [31, 32].

### **Исход беременности у женщин больных туберкулезом**

Несвоевременная диагностика и запоздалое лечение могут привести к серьезным осложнениям, а в худшем случае к летальному исходу матери и плода [33]. Авторами был представлен клинический случай родов ВИЧ-инфицированной женщины с ТБ органов дыхания. В результате тяжелого родоразрешения и наличия сочетанной патологии данные роды завершились смертью матери и ребенка [34]. Конечно же, в настоящее время описано множество случаев благополучного родоразрешения беременных с ТБ органов дыхания. Так, например, авторами представлен пример рождения здорового ребенка, который не заболел ТБ в течение года [35]. В другом исследовании, проведенном в 2016 г., показано, что все материнские и младенческие смертности были зафиксированы в основном у ВИЧ-инфицированных женщин с активным ТБ легких [36, 37].

В исследованиях наиболее распространенными материнскими и перинатальными неблагоприятными исходами были материнская смерть, невынашивание беременности, преждевременные роды, низкая и очень низкая масса тела при рождении, врожденные пороки развития и другие неонатальные патологии [23]. По данным метаанализа, у пациенток с множественной лекарственной устойчивостью МТ материнская смертность отмечалась в 7,5%, невынашивание беременности — в 10,6%, преждевременные роды — в 12,9% и низкая масса тела детей при рождении — в 23,7%. Полученные данные подтверждают, что множественная лекарственная устойчивость связана с высоким риском неблагоприятных материнских и перинатальных исходов и их следует интерпретировать с осторожностью, поскольку данные в основном носят предварительный характер. Для подтверждения этих выводов необходимы проспективные когортные исследования [38, 39].

Послеродовой период чаще всего протекает с осложнениями. Так, после срочных родов могут наблюдаться: замедление регрессии матки, длительные кровянистые выделения из половых путей и послеродовый эндометрит. Атоническое маточное кровотечение является достаточно распространенным осложнением как у пациенток после родов через естественные родовые пути, так и после родов путем кесарева сечения [23, 39]. Послеродовой период связан с повышенным риском возникновения серьезных

материнских осложнений, включая смерть и передачу заболевания ребенку, независимо от ВИЧ-статуса [37, 40, 41], поскольку заболеваемость активным ТБ увеличивается на 95% в течение первых 180 дней после родов [42], что связано с реверсией подавленных провоспалительных реакций Т-хелперов 1-го типа после родов и приводит к обострению заболевания. Именно поэтому важно послеродовое наблюдение, особенно для матерей в эндемичных регионах [43].

Другие авторы показали, что в результате влияния ТБ на течение беременности осложнения беременности возникают в 62,8% случаев, осложнения послеродового периода — в 100% [23].

### Перинатальный туберкулез

В понятие перинатального ТБ входят врожденные и постнатальные инфекции. Факторы риска включают высокую бактериальную нагрузку у матери, диссеминированный процесс, легочные формы ТБ с положительными лабораторными исследованиями, менингеальный ТБ, коинфекцию ВИЧ, сахарный диабет, тяжелое недоедание, курение, употребление алкоголя, короткую продолжительность ПТХТ, длительную продолжительность контакта и неполноценный уход. Врожденный ТБ возникает при контакте плода с МБТ, попадающими через плаценту или через пупочную вену от матери с активным легочным или внелегочным ТБ. МБТ вызывают печеночную инфекцию с последующим вторичным гематогенным или диссеминированным распространением. Инфекция часто не диагностируется, особенно у недоношенных детей, из-за недиагностированного заболевания матери [44]. Также существует и другой путь передачи инфекции от матери к ребенку. Так, может произойти разрыв сформировавшихся в плаценте инфекционных очагов, что приводит к загрязнению амниотической жидкости, которая в свою очередь при аспирации или проглатывании плодом приводит к формированию первичного очага в легких или желудочно-кишечном тракте ребенка. При поражении плаценты МБТ возможно возникновение виллита и интервиллита, повреждения тканей и даже внутриутробной гибели плода [45]. И также возможен третий путь передачи инфекции. После рождения ребенка при контакте с матерью, у которой диагностирован активный ТБ, возможны передача МБТ воздушно-капельным путем и возникновение постнатальной инфекции. При отсутствии признаков перинатального ТБ рекомендуется назначение наряду с изониазидом пиридоксина на 3–6 мес [46]. Положительный результат методом амплификации нуклеиновых кислот или посев аспирата желудка и клинические или радиологические признаки активного ТБ указывают на необходимость полного курса ПТХТ. Вакцина БЦЖ рекомендуется

при рождении или после завершения профилактики у всех новорожденных [47].

В период беременности и после родов может происходить рецидив ТБ, а вот латентная туберкулезная инфекция не представляет риска в плане вертикальной передачи от матери к плоду. Кроме того, у детей, рожденных от матерей с ТБ, не было более высоких показателей заболеваемости при длительном наблюдении [48, 49].

### Грудное вскармливание

Решение о грудном вскармливании следует принимать только после обсуждения с фтизиатром, неонатологом, акушером-гинекологом и фармакологом. Стандартные противотуберкулезные химиотерапевтические препараты первого ряда выделяются с грудным молоком только в небольших количествах и не оказывают вредного воздействия на ребенка, но это также означает, что на препараты, содержащиеся в грудном молоке, нельзя полагаться как на эффективное средство для лечения активного или латентного ТБ у детей [49]. Грудное вскармливание следует начинать только после того, как мать получала лечение в течение не менее двух недель. Она должна сначала надевать лицевую маску и соблюдать высокую степень личной гигиены при уходе за ребенком и его кормлении. Сцеженное грудное молоко является безопасной альтернативой во время вскармливания [4, 29, 35].

### Осложнения туберкулеза во время беременности

У части беременных с ТБ могут развиваться осложнения. Так, авторы показали, что дыхательная недостаточность возникает более чем у 14% пациенток, при этом они наиболее часто отмечаются у женщин с ТБ, выявленным во время беременности; сердечно-легочная недостаточность и плеврит отмечались в единичных случаях. Развитие осложнений основного заболевания создает показания к экстренному родоразрешению, что необходимо решать врачебным консилиумом. Таким образом, у беременных с ТБ достаточно часто развиваются осложнения основного заболевания, что требует особого внимания врачей-фтизиатров и акушеров-гинекологов [4, 35].

### Течение и исход туберкулеза после родов или искусственного аборта

В исследовании установлено, что в течение 3 лет после родов улучшение течения ТБ и в последующем снятие с учета у фтизиатра наблюдалось у 32% пациенток с ТБ, выявленным во время беременности, и у 32,4% женщин с ТБ, диагностированным

до наступления беременности. Не изменилась клиническая форма ТБ у 12% и 35,3% женщин соответственно. Ухудшение состояния вследствие хронического течения ТБ отмечено у беременных в 40% случаев при выявлении ТБ во время беременности и в 26,4% случаев при диагностировании ТБ до наступления беременности. Умерло после родов 16% и 5,8% соответственно, оценка производилась в течение 3 лет [9]. В ходе исследований установлено, что к прогрессированию, неблагоприятному и возможному летальному исходу ТБ могут привести наличие распространенного и запущенного ТБ, отказ от ПТХТ [9, 50].

Другие авторы оценивали течение ТБ и эффективность в динамике на протяжении 6 мес после родов. Положительная динамика и рентгенологическая картина наблюдались у 27% женщин; прогрессирование инфекционного процесса сразу после родоразрешения, увеличение полостей распада, появление новых очагов отсева в непораженной ранее легочной ткани, появление экссудата в плевральных полостях наблюдалось у 63,6% женщин. Таким образом, эффективность лечения родивших женщин составила 27,3%. Оценка проводилась с учетом двух показателей: прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада [23]. Наличие ТБ на фоне беременности носит взаимоотножающий характер. Прогрессирование ТБ отмечалось у 31,7% беременных и у 63,6% родильниц [23].

При выполнении искусственного аборта в ранние сроки гестации по медицинским показаниям у большинства женщин удавалось достичь стабилизации туберкулезного процесса [23, 50].

## Заключение

Жалобы у беременных с ТБ зависят от локализации инфекционного процесса, срока беременности и времени установления ТБ. На фоне беременности отмечается усиление симптомов интоксикации. Диагностика ТБ у беременных включает выполнение рентгенографии органов грудной клетки, экспресс-диагностики на молекулярном уровне, традиционного культурального исследования, ультразвукового исследования плевральной полости. В большинстве исследований показано негативное воздействие беременности на течение и исход ТБ (более тяжелые формы и более высокая частота развития осложнений), а также возникновение осложнений беременности (анемия, ФПН, гипоксия плода, угроза прерывания беременности, преэклампсия, отеки, вызванные беременностью, повышение артериального давления, задержка внутриутробного роста плода, хроническая гипоксия плода). Наиболее распространенными материнскими и перинатальными неблагоприятными исходами являются материнская смерть, невынашивание беременности, преждевременные роды, низкая и очень низкая масса тела при рождении, врожденные пороки развития и другие неонатальные патологии. Послеродовый период чаще всего протекает осложненно. Ребенок может заразиться ТБ от матери трансплацентарно, трансамниотически и воздушно-капельным путем при рождении. Кормление грудью не запрещено, но сцеженное грудное молоко является безопасной альтернативой во время вскармливания.

## Список литературы

1. Цыбикова Э.Б. Заболеваемость туберкулезом в субъектах Российской Федерации в 2020 году. Социальные аспекты здоровья населения 2022; 68 (2): 10 [Cybikova E.B. The incidence of tuberculosis in the constituent entities of the Russian Federation in 2020. Social'ny'e aspekty' zdorov'ya naseleniya 2022; 68 (2): 10 (In Russ.)]. doi: 10.21045/2071-5021-2021-68-2-10.
2. Goel G., Khatuja R., Radhakrishnan G. et al. Role of newer methods of diagnosing genital tuberculosis in infertile women. Indian J. Pathol. Microbiol. 2013; 56 (2): 155–157. doi: 10.4103/0377-4929.118670.
3. Sharma J.B., Sneha J., Singh U.B. et al. Comparative Study of Laparoscopic Abdominopelvic and Fallopian Tube Findings Before and After Antitubercular Therapy in Female Genital Tuberculosis With Infertility. J. Minim Invasive Gynecol. 2016; 23 (2): 215–222. doi: 10.1016/j.jmig.2015.09.023.
4. Каюкова С.И. Влияние туберкулезной инфекции и химиотерапии на репродуктивное здоровье женщины. Терапевтический архив 2016; 88 (11): 168–171 [Kajukova S.I. Impact of tuberculosis infection and chemotherapy on women's reproductive health. Terapevticheskij arxiv 2016; 88 (11): 168–171 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20168811168-171.
5. Saxena R., Shrinet K., Rai S.N. et al. Diagnosis of Genital Tuberculosis in Infertile Women by Using the Composite Reference Standard. Dis. Markers 2022; 8078639. doi: 10.1155/2022/8078639.
6. Reis-de-Carvalho C., Monteiro J., Calhaz-Jorge C. Genital tuberculosis role in female infertility in Portugal. Arch. Gynecol. Obstet 2021; 304 (3): 809–814. doi: 10.1007/s00404-020-05956-x.
7. Doblado R.F. Tuberculosis genital y embarazo extrauterino. Reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex 2014; 82 (7): 499–508 [Doblado R.F. Genital tuberculosis and extrauterine pregnancy. Case report. Ginecol. Obstet. Mex 2014; 82 (7): 499–508 (In Spanish)].
8. Garcia-Lopez S.J., Perez-Martinez A., Chavez-Martinez S. et al. Tuberculosis genital y embarazo a término. Reporte de caso. Ginecol Obstet Mex 2014; 82 (4): 261–267 [Garcia-Lopez S.J., Perez-Martinez A., Chavez-Martinez S. et al. Genital tuberculosis and pregnancy to term. Case report. Ginecol Obstet Mex 2014; 82 (4): 261–267 (In Spanish)].
9. Мордык А.В., Кравченко Е.Н., Валева Г.А. и др. Особенности течения туберкулеза на фоне беременности. Кубанский научный медицинский вестник 2014; 2 (144): 87–91 [Mordyk A.V., Kravchenko E.N., Valeeva G.A. et al. Features of the course of tuberculosis during pregnancy. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik 2014; 2 (144): 87–91 (In Russ.)].
10. Каюкова С.И., Улюмджиева В.А., Евсеева Н.И. и др. Туберкулез и беременность: эффективность лечения и перинатальные исходы. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза 2019; S2: 38–39 [Kajukova S.I., Ulyumdzhieva V.A., Evseeva N.I. et al. Tuberculosis and pre-

- gnancy: treatment efficacy and perinatal outcomes. Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza 2019; S2: 38–39 (In Russ.]. doi: 10.7868/S2587667819060153.
11. Youssef A., Neji K., Ben Amara F. et al. Primitive caeco-appendicular tuberculosis revealed by a perforation at 33 weeks of pregnancy. Tunis Med. 2014; 92 (4): 290–291.
  12. Adjobimey M., Ade S., Wachinou P. et al. Prevalence, acceptability, and cost of routine screening for pulmonary tuberculosis among pregnant women in Cotonou, Benin. PLoS One 2022; 17 (2): e0264206. doi: 10.1371/journal.pone.0264206.
  13. Ali R.F., Siddiqi D.A., Malik A.A. et al. Integrating tuberculosis screening into antenatal visits to improve tuberculosis diagnosis and care: Results from a pilot project in Pakistan. Int. J. Infect Dis 2021; 108: 391–396. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.072.
  14. Ruhwald M., Aggerbeck H., Gallardo R.V. et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection, compared with an interferon  $\gamma$  release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Respir. Med. 2017; 5 (4): 259–268. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30436-2.
  15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 2: screening — systematic screening for tuberculosis disease [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569338/>.
  16. Hamada Y., Lujan J., Schenkel K. et al. Sensitivity and specificity of WHO's recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. Lancet HIV 2018; 5 (9): e515–e523. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30137-1.
  17. Schluger N.W. The Acid-Fast Bacilli Smear: Hail and Farewell. Am. J. Respir. Crit Care Med. 2019; 199 (6): 691–692. doi: 10.1164/rccm.201809-1772ED.
  18. Vongthilath-Moeung R., Poncet A., Renzi G. et al. Time to Detection of Growth for Mycobacterium tuberculosis in a Low Incidence Area. Front Cell Infect. Microbiol 2021; 11: 704169. doi: 10.3389/fcimb.2021.704169.
  19. Бородулина Е., Скопцова Н., Бородулин Б. Сложности диагностики туберкулеза. Врач 2018; 29 (2): 30–32 [Borodulina E., Skopczova N., Borodulin B. Difficulties in diagnosing tuberculosis. Vrach 2018; 29 (2): 30–32 (In Russ.)].
  20. Frascella B., Richards A.S., Sossen B. et al. Subclinical Tuberculosis Disease—A Review and Analysis of Prevalence Surveys to Inform Definitions, Burden, Associations, and Screening Methodology. Clin. Infect. Dis 2021; 73 (3): e830–e841. doi: 10.1093/cid/ciaa1402.
  21. Кондакова М.Н., Елькин А.В., Гаврилов П.В. и др. Спиральная компьютерная томография в решении диагностических и терапевтических задач при туберкулезе органов дыхания. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2016; 14 (3): 18–23 [Kondakova M.N., Elkin A.V., Gavrilov P.V. et al. Spiral computed tomography in solving diagnostic and therapeutic problems in respiratory tuberculosis. Obzory' po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii 2016; 14 (3): 18–23 (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF14318-23.
  22. MacPherson P., Webb E.L., Kamchedzera W. et al. Computer-aided X-ray screening for tuberculosis and HIV testing among adults with cough in Malawi (the PROSPECT study): A randomised trial and cost-effectiveness analysis. PLoS Med. 2021; 18 (9): e1003752. doi: 10.1371/journal.pmed.1003752.
  23. Мордык А.В. Анализ течения и исходов туберкулеза и беременности при их сочетании у пациенток репродуктивного возраста. Сибирское медицинское обозрение 2012; 1 (73): 67–70 [Mordyk A.V. Analysis of the course and outcomes of tuberculosis and pregnancy when they are combined in patients of reproductive age. Sibirskoe medicinskoe obozrenie 2012; 1 (73): 6–70 (In Russ.)].
  24. Fröberg G., Jansson L., Nyberg K. et al. Screening and treatment of tuberculosis among pregnant women in Stockholm, Sweden, 2016–2017. Eur. Respir. J. 2020; 55 (3): 1900851. doi: 10.1183/13993003.00851-2019.
  25. Рейхруд Т.А., Кульчавеня Е.В., Мышкова Е.П. и др. Туберкулез и беременность. Акушерство и гинекология 2017; 10: 124–129 [Rejhrud T.A., Kulchavenya E.V., Myshkova E.P. et al. Tuberculosis and pregnancy. Akusherstvo i ginekologiya 2017; 10: 124–129 (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2017.10.124-129.
  26. Маусеенко Д.А., Егорова А.Т., Виноградов К.А. Особенности течения беременности у женщин с туберкулезом легких. Медицинский альманах 2012; 5 (24): 49–50 [Maiseenko D.A., Egorova A.T., Vinogradov K.A. Features of the course of pregnancy in women with pulmonary tuberculosis. Medicinskij al'manah 2012; 5 (24): 49–50 (In Russ.)].
  27. Mokhele I., Jinga N., Berhanu R. et al. Treatment and pregnancy outcomes of pregnant women exposed to second-line anti-tuberculosis drugs in South Africa. BMC Pregnancy Childbirth 2021; 21 (1): 453. doi: 10.1186/s12884-021-03956-6.
  28. Sobhy S., Babiker Z., Zamora J. et al. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2017; 124 (5): 727–733. doi: 10.1111/1471-0528.14408.
  29. Суянова Э.Ш. Течение беременности женщин на фоне туберкулеза легких. European Science 2021; 6 (62): 43–46 [Suyunova E.Sh. The course of pregnancy in women against the background of pulmonary tuberculosis. European Science 2021; 6 (62): 43–46 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2410-2865-2021-10604.
  30. Gupta A., Montepiedra G., Aaron L. et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (14): 1333–1346. doi: 10.1056/NEJMoa1813060.
  31. Hui S.Y.A., Lao T.T. Tuberculosis in pregnancy. Best Pract Res Clin. Obstet Gynaecol 2022; S1521-6934(22)00104-3. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.07.006.
  32. Esmail A., Sabur N.F., Okpechi I. et al. Management of drug-resistant tuberculosis in special sub-populations including those with HIV co-infection, pregnancy, diabetes, organ-specific dysfunction, and in the critically ill. J. Thorac Dis 2018; 10 (5): 3102–3118. doi: 10.21037/jtd.2018.05.11.
  33. Martinez-Veronica R., Lopez-Vargas L., Avalos-Huizar L.M. et al. Tuberculosis en la etapa perinatal. Un reto en la atención de la madre y su hijo. Reporte de dos casos clínicos. Ginecol Obstet Mex 2014; 82(3): 203–209 [Martinez-Veronica R., Lopez-Vargas L., Avalos-Huizar L.M. et al. Tuberculosis in perinatal stage. A challenge to the binomial care mother-son. Report of two cases. Ginecol. Obstet. Mex 2014; 82 (3): 203–209 (In Spanish)].
  34. Лютин Е.И., Манеров Ф.К. Случай врожденного туберкулеза. Туберкулез и болезни легких 2014; 91 (3): 64–66 [Lyutina E.I., Manerov F.K. A case of congenital tuberculosis. Tuberkulez i bolezni legkix 2014; 91 (3): 64–66 (In Russ.)].
  35. Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И. и др. Особенности течения и эффективности терапии туберкулеза легких у беременной женщины. Туберкулез и болезни легких 2014; 91 (3): 67–71 [Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I. et al. Peculiarities of the course and effectiveness of therapy for pulmonary tuberculosis in a pregnant woman. Tuberkulez i bolezni legkix 2014; 91 (3): 67–71 (In Russ.)].
  36. Bekker A., Schaaf H.S., Draper H.R. et al. Tuberculosis Disease during Pregnancy and Treatment Outcomes in HIV-Infected and Uninfected Women at a Referral Hospital in Cape Town. PLoS One 2016; 11 (11): e0164249. doi: 10.1371/journal.pone.0164249.

37. Birku M., Desalegn G., Kassa G. et al. Effect of pregnancy and HIV infection on detection of latent TB infection by Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay among women living in a high TB and HIV burden setting. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 101: 235–242. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1452.
38. Alene K.A., Jegnie A., Adane A.A. Multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2021; 128 (7): 1125–1133. doi: 10.1111/1471-0528.16573.
39. Jana N., Arora N., Tripathi S.K. Re: Multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis: Practice-embedded research to address knowledge gaps in multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy. *BJOG* 2021; 128 (13): 2209–2210. doi: 10.1111/1471-0528.16873.
40. Tasleem A., Mahmood A., Bharat A. An Unfortunate Case of Reactivation of Tuberculosis in a Postpartum Female. *Cureus* 2020; 12 (11): e11775. doi: 10.7759/cureus.11775.
41. Zenner D., Kruijshaar M.E., Andrews N. et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2012; 185 (7): 779–784. doi: 10.1164/rccm.201106-1083OC.
42. Bothamley G.H., Ehlers C., Salonka I. et al. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16(1): 304. doi: 10.1186/s12884-016-1096-4.
43. Saha A., Escudero J., Layouni T. et al. Mycobacterium tuberculosis-Specific T-Cell Responses Are Impaired During Late Pregnancy With Elevated Biomarkers of Tuberculosis Risk Postpartum. *J. Infect Dis* 2022; 225 (9): 1663–1674. doi: 10.1093/infdis/jiab614.
44. Sun J.M., Wang C., Jin D.Q. et al. Fatal congenital tuberculosis owing to late diagnosis of maternal tuberculosis: case report and review of congenital tuberculosis in China. *Paediatr Int. Child Health* 2020; 40 (3): 194–198. doi: 10.1080/20469047.2020.1743932.
45. Якимова А.В., Шкурупиц В.А., Маринкин И.О. Морфологические изменения плаценты человека при туберкулезе легких. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук* 2014; 34 (2): 34–38 [Yakimova A.V., Shkurupij V.A., Marinkin I.O. Morphological changes in the human placenta in pulmonary tuberculosis. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskix nauk* 2014; 34 (2): 34–38 (In Russ.)].
46. Mittal H., Das S., Faridi M.M. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J. Med. Res* 2014; 140 (1): 32–39.
47. Lubyayi L., Mawa P.A., Nabakooza G. et al. Maternal Latent Mycobacterium tuberculosis Does Not Affect the Infant Immune Response Following BCG at Birth: An Observational Longitudinal Study in Uganda. *Front Immunol* 2020; 11: 929. doi: 10.3389/fimmu.2020.00929.
48. Sade S., Wainstock T., Sheiner E. et al. Perinatal Outcome and Long-Term Infectious Morbidity of Offspring Born to Women with Known Tuberculosis. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (9): 2768. doi: 10.3390/jcm9092768.
49. Mathad J.S., Bhosale R., Sangar V. et al. Pregnancy differentially impacts performance of latent tuberculosis diagnostics in a high-burden setting. *PLoS One* 2014; 9 (3): e92308. doi: 10.1371/journal.pone.0092308.
50. Suresh S., Sharath B.N., Anita S. et al. TB-HIV co-infection among pregnant women in Karnataka, South India: A case series. *J. Infect Public Health* 2016; 9 (4): 465–470. doi: 10.1016/j.jiph.2015.11.016.

Поступила в редакцию 10.10.2022 г.

### Сведения об авторах:

Амирова Зоя Рафиковна — ассистент кафедры фтизиопульмонологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112; e-mail: zoYaamirova@mail.ru; ORCID 0000-0002-5919-401X; Тяпкина Дарья Андреевна — студентка Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112; e-mail: Orchidaceae.2017@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7886-1175; Бородай Александра Александровна — студентка Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112; e-mail: alexandra.108@mail.ru; ORCID 0000-0002-6632-5110.

# Исследование работоспособности дыхательной мускулатуры и активности дыхательного центра у больных туберкулезом легких

Л.Д. Кирюхина<sup>1</sup>, В.В. Сысоева<sup>1</sup>, Е.В. Кокорина<sup>1</sup>, П.В. Гаврилов<sup>1,2</sup>,  
И.Б. Савин<sup>1</sup>, Н.В. Денисова<sup>1</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>

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

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

## Assessment of respiratory muscle strength and inspiratory drive in patients with pulmonary tuberculosis

L. Kiryukhina<sup>1</sup>, V. Sysoeva<sup>1</sup>, E. Kokorina<sup>1</sup>, P. Gavrilov<sup>1,2</sup>,  
I. Savin<sup>1</sup>, N. Denisova<sup>1</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>

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

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

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

Дыхательные мышцы (ДМ) — часть нейрореспираторной помпы, которая обеспечивает процесс альвеолярной вентиляции. Слабость ДМ усугубляет дыхательную недостаточность. **Цель исследования:** изучить функциональное состояние дыхательных мышц и активности дыхательного центра при различном клиническом течении туберкулеза легких. **Материалы и методы исследования.** Обследованы 247 пациентов с верифицированным туберкулезом легких (ТЛ), которым измеряли максимальное окклюзионное ротовое давление на вдохе (P<sub>lmax</sub>), выдохе (P<sub>Emax</sub>) и при перекрытии дыхательных путей в первые 100 мс вдоха (P<sub>0,1</sub>). Оценивали клинические проявления туберкулеза и данные компьютерной томографии и перфузионной сцинтиграфии легких. **Результаты.** Снижение P<sub>lmax</sub> наблюдалось у 49,6%, P<sub>Emax</sub> — у 17,8%, смешанные нарушения — у 32,6%. Установлены слабая обратная взаимосвязь между P<sub>Emax</sub> и длительностью заболевания, состоянием кровотока в контралатеральном легком и слабая положительная взаимосвязь с ИМТ. Статистически значимой взаимосвязи P<sub>lmax</sub> и клинико-инструментальных характеристик ТЛ не выявлено. Обнаруже-

на умеренная взаимосвязь P<sub>0,1</sub> с формой туберкулеза, длительностью течения, суммарным объемом фокусов, состоянием кровотока на стороне поражения и в контралатеральном легком, а также слабой силы взаимосвязь с ИМТ и распространенностью поражения в контралатеральном легком. Частота выявления дисфункции ДМ при различных формах ТЛ не различалась. Увеличение P<sub>0,1</sub> у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) встречалось в 3–3,5 раз чаще, чем у пациентов с другими формами ТЛ. Статистически значимых различий P<sub>lmax</sub>, P<sub>Emax</sub>, P<sub>0,1</sub> в группах ФКТ и инфильтративного туберкулеза легких с одинаковым суммарным объемом поражения по данным компьютерной томографии легких не выявлено. **Заключение.** Статистически значимых различий P<sub>lmax</sub>, P<sub>Emax</sub>, а также частоты выявления дисфункции ДМ при различных формах ТЛ не выявлено. Наиболее значимое влияние на состояние дыхательных мышц и активность дыхательного центра оказывали длительность заболевания, объем поражения, состояние легочного кровотока.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, сила дыхательных мышц, нейрореспираторный драйв, P<sub>0,1</sub>

## Summary

Respiratory muscles (RM) are a part of the respiratory system that enables ventilation. RM dysfunction exacerbates breathing insufficiency. **The aim:** to study the RM strength and inspiratory drive in pulmonary tuberculosis (PT). **Materials and methods.** In 247 patients with verified PT we measured the maximal occlusion inspiratory (PImax), expiratory (PEmax) pressures and shut off airways during the first 100 ms of inspiration (P0.1). Clinical manifestations of tuberculosis, computed tomography and perfusion scintigraphy data were evaluated. **Results.** The decrease of PImax was in 49.6%, PEmax — in 17.8%, both — in 32.6%. PEmax had weak negative dependence on the disease duration, contralateral lung blood flow, and a weak direct dependence with BMI. Statistically significant dependence was not found between PImax and the clinical and instrumental charac-

teristics of PT. A moderate dependence of P0.1 was with the PT clinical form, its duration, total volume of foci, blood flow disorders in the lung, the weak dependence of P0.1 was with BMI and the contralateral lung blood flow. The frequency of RM dysfunction in different PT forms did not differ. An increase of P0.1 in patients with fibrosis and cavities was 3–3.5 times more frequent than in the others patients. There were no statistically significant differences in PImax, PEmax, P0.1 in the group of fibrosis and cavities and group of infiltrative foci with the same total lesion volume. **Conclusion.** The RM strength and inspiratory drive were significantly dependent on the duration of the disease, the extent of the lesion and the state of the pulmonary blood flow.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, respiratory muscle strength, inspiratory drive, P0.1 index

## Введение

Важнейшим звеном обеспечения газообмена в легких является альвеолярная вентиляция, которую обеспечивает респираторная помпа. В ее состав входят: дыхательный центр, проводящие нервные пути и дыхательные мышцы (ДМ) [1, 2]. Наиболее простым методом для оценки силы ДМ служит измерение максимальных статичных давлений на уровне рта, которые пациент создает при закрытых дыхательных путях во время максимального вдоха (максимальное окклюзионное инспираторное давление в полости рта — PImax) и максимального выдоха (максимальное окклюзионное экспираторное давление в полости рта — PEmax) [3]. Центральную регуляцию дыхания характеризует нейрореспираторный драйв, который определяют при измерении окклюзионного давления в первые 100 мс (0,1 с) вдоха. В этот период происходит только изометрическое сокращение ДМ и их сила не отражается на величине окклюзионного давления в указанный промежуток времени [4]. Пик создаваемого давления при перекрытии потока воздуха на полное время вдоха или выдоха отражает то максимальное усилие, которое прилагают мышцы для преодоления сопротивления дыханию [5].

У пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких в течение долгого времени, работа дыхания увеличивается, что приводит к развитию усталости дыхательных мышц [6–8]. Таким образом, помимо непосредственно патологического процесса, который изначально формирует дыхательную недостаточность, ее усугубляет неэффективная работа дыхательных мышц [1, 9].

При ряде заболеваний, вызывающих нарушения проходимости дыхательных путей с развитием легочной гиперинфляции, повышается аэродинамическое сопротивление дыханию, при болезнях, затрагивающих интерстициальную ткань легких, изменяется эластическое сопротивление, что приводит к снижению функциональных возможностей респираторной мускулатуры [9–12].

У пациентов с туберкулезом легких (ТЛ) выявляя как обструктивные, так и рестриктивные нарушения [13, 14]. Однако изучению силы дыхательных мышц у пациентов с ТЛ посвящены единичные публикации. В исследовании случай-контроль, проведенном в Бразилии, было выявлено снижение силы дыхательных мышц у большинства пациентов с активным туберкулезом: PImax и PEmax были снижены у 88,6 и 91,4% пациентов соответственно [15]. В проведенном нами ранее исследовании дисфункция респираторных мышц встречалась реже — у 53% обследованных пациентов с туберкулезом легких. Корреляционный анализ показал зависимость силы дыхательных мышц и активности дыхательного центра от функциональных характеристик системы дыхания — величины и изменения соотношений легочных объемов, состояния проходимости дыхательных путей и легочного газообмена [13]. Влияние особенностей специфического патоморфологического процесса, на которых основано выделение клинических форм туберкулеза легких, на функциональные возможности дыхательных мышц и активность дыхательного центра не изучено.

## Цель исследования

Целью исследования было изучить функциональное состояние дыхательных мышц и активности дыха-

тельного центра при различном клиническом течении туберкулеза легких.

## Материалы и методы исследования

Проведено клинико-функциональное одномоментное обсервационное исследование на базе торакального центра ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России. В исследование включали пациентов, находившихся на лечении с диагнозом «туберкулез легких» в 2015–2020 гг., старше 18 лет, прошедших комплексное исследование функции внешнего дыхания (КИФВД), включающее спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких по угарному газу при задержке дыхания методом одиночного вдоха, а также оценку эффективности работы дыхательных мышц. У всех участников исследования получено информированное согласие. Не включали пациентов с заболеваниями, ограничивающими подвижность грудной клетки, с неспецифическими заболеваниями органов грудной клетки, курильщиков со стажем курения свыше 10 пачка/лет, с тяжелой степенью сердечной недостаточности (фракция выброса менее 40%), с операциями на органах грудной клетки и пневмотораксом в анамнезе, пациентов с выраженным болевым синдромом, который препятствовал выполнению форсированных дыхательных маневров, а также пациентов, отказавшихся участвовать в исследовании. Исследование утверждено этическим комитетом ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России.

КИФВД выполняли на комплексной установке экспертной диагностики функции внешнего дыхания «Master Screen Body Diffusion» (VIASYS Healthcare, Германия) согласно рекомендациям совместной рабочей группы Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) по стандартизации легочных функциональных тестов [16–18].

Определяли статические легочные объемы — общую емкость легких (ОЕЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), отношение ООЛ/ОЕЛ, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), среднюю объемную скорость выдоха между 25 и 75% форсированной ЖЕЛ выдоха (СОС<sub>25–75%</sub>), диффузионную способность легких (ДСЛ). Результаты выражали в процентах от должного значения (% долж.) по формулам, предложенным Европейским сообществом стали и угля (ECCS, 1993), в которых учитываются пол, рост и возраст обследуемого [19].

Функциональное состояние дыхательных мышц и тонуса дыхательного центра изучалось с помощью

модуля «дыхательный привод» (VIASYS Healthcare, Германия) в соответствии с соглашением ERS по тестированию респираторных мышц (2018) [20]. При исследовании использовали мундштук фланцевого типа. Определяли P<sub>max</sub> (максимальное давление, измеренное при окклюзии дыхательных путей в течение всего вдоха, выполненного с максимальным усилием, характеризует силу мышц вдоха) с уровня ООЛ, P<sub>E<sub>max</sub></sub> (максимальное давление, измеренное при окклюзии дыхательных путей в течение всего выдоха, выполненного с максимальным усилием, характеризует силу мышц выдоха) с уровня ОЕЛ и P<sub>0,1</sub> (окклюзионное давление при перекрытии дыхательных путей в первые 100 мс вдоха характеризует центральную регуляцию дыхания — нейрореспираторный драйв) при спокойном произвольном дыхании. Для анализа состояния дыхательных мышц и тонуса дыхательного центра использовали должные значения J. Karvonen и соавт [21]. За отклонения от нормы принимали значения максимальных окклюзионных давлений вдоха и выдоха менее 75% должной величины [10]. Для оценки тонуса дыхательного центра использовали формулу должного значения P<sub>0,1</sub>, предложенную фирмой-производителем:  $0,02 \times (1/7 \times \text{возраст})$ . Так как верхняя граница нормы для этого показателя не установлена, за отклонение от нормы принимали значения выше 125% должной.

Также всем пациентам проведена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки на томографе Toshiba Aquillon Prime 32 (Япония). Оценивался суммарный объем фокусов в мм<sup>3</sup>. Для оценки взаимосвязи силы дыхательных мышц и активности дыхательного центра с состоянием легочного кровотока пациентам выполнена перфузионная сцинтиграфия легких с использованием гамма-камеры MB-9100 («Гамма», Венгрия), BrightView SPEC Philips Medical System c99m-Tc-MAA (Голландия). Оценивали выраженность нарушения легочного кровотока в пораженной области, во всем легком на стороне поражения, а также в контралатеральном легком.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statsoft Statistica. Для оценки нормальности распределения переменных использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Данные представлены числом случаев и относительной частотой выявления, средним (M) и стандартным отклонением (SD) или медианой и интерквартильным размахом (Me) [Q1; Q3]. Для сопоставления групп по частоте встречаемости признака применяли критерий Фишера, для сравнения двух независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни, для изучения связи между параметрами рассчитывали коэффициент

ранговой корреляции Спирмена, уровнем достоверности считали  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Критериям включения соответствовали 246 пациентов, среди них 34 с инфильтративным туберкулезом, 38 — с кавернозным, 17 — с диссеминированным, 108 — с фиброзно-кавернозным, 49 — с туберкулемами. Снижение максимальных окклюзионных ротовых давлений было выявлено у 128 пациентов, среди них снижение только силы вдоха было выявлено у 64 пациентов (50%), выдоха — у 23 (18%), смешанные нарушения были у 41 обследованных (32%). По результатам исследования силы дыхательных

мышц обследованные были разделены на две группы: 1-я — 128 пациентов (52%) со снижением силы ДМ, 2-я — 118 пациентов (48%), у которых показатели силы ДМ были в пределах нормы (табл. 1). В группе без нарушений преобладали мужчины. Статистически значимых различий по возрасту между группами обследованных не выявлено. Средние значения индекса массы тела (ИМТ) были в пределах нормы в обеих группах, но статистически значимо ниже в группе с нарушением силы ДМ. Дефицит массы тела у пациентов с дисфункцией силы ДМ выявлялся несколько чаще (20,9 и 13,6% соответственно), однако эта разница не была статистически значимой. Курильщики преобладали в группе без дисфункции ДМ (65%), в то время как в группе со сниженной силой ДМ курильщиков

Таблица 1

### Характеристика обследованных пациентов (n=247)

Параметры	Пациенты без дисфункции ДМ (n=118)	Пациенты с дисфункцией ДМ (n=128)	p
Мужчины /женщины, абс. число (%)	65/53	43/85	<0,01*
Возраст, годы, M±SD	31,7±8,6	35,0±12,5	0,205**
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	22,3±3,8	21,4±3,8	0,029**
Индекс массы тела <18,5 кг/м <sup>2</sup> , абс. число (%)	16 (13,6)	27 (21)	NS*
Табакокурение: Нет/курильщики, %	42/76 (35/65)	63/65 (49/51)	<0,05*
Индекс курящего человека, пачка/лет, M±SD	3,3±3,3	2,7±3,5	0,120**
Форма туберкулеза легких, абс. число (%)			
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	50 (42,4)	58 (45,3)	NS*
Инфильтративный туберкулез	19 (16,1)	15 (11,7)	NS*
Кавернозный туберкулез	21 (17,8)	17 (13,3)	NS*
Туберкулема	22 (18,6)	27 (21,1)	NS*
Диссеминированный ТЛ	6 (5,1)	11 (8,6)	NS*
<b>Длительность заболевания, абс. число (%)</b>			
До 1 года	54 (46)	42 (33)	<0,05*
От 1 до 5 лет	46 (39)	50 (39)	NS*
Более 5 лет	18 (15)	36 (28)	<0,01*
Бактериовыделение, абс. число (%)			
МБТ+ / МБТ-	50 (42) /68 (58)	49 (38) /79 (62)	NS
<b>Лекарственная чувствительность, абс. число (%)</b> (% исчислен от числа имевших данные о лекарственной чувствительности МБТ, n=224)			
Сохраненная лекарственная чувствительность	42 (18,7)	42 (18,7)	NS*
МЛУ	35 (15,6)	39 (17,3)	NS*
ШЛУ	27 (12,0)	33 (14,7)	NS*
Прочие варианты лекарственной устойчивости МБТ	2 (0,9)	4 (1,8)	NS*

Примечание: \* — по критерию Фишера; \*\* — по критерию Манна-Уитни; NS — статистически значимых различий между группами не выявлено.

и никогда не куривших пациентов было примерно равное количество (51% и 49% соответственно). Изначально в исследование были включены пациенты со стажем курения менее 10 пачка/лет, поэтому индекс курящего человека в обеих группах был невысоким и не имел статистически значимых отличий. Частота выявления клинических форм в обеих группах не различалась. Длительность заболевания до года значительно чаще встречалась у пациентов без нарушения функции ДМ, более 5 лет — в группе со снижением силы ДМ. По частоте выявления пациентов

с бактериовыделением и данным чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) статистически значимых различий между группами не выявлено.

Сравнительный анализ основных функциональных характеристик системы дыхания показал, что у пациентов со снижением силы ДМ статистически значимо менялось соотношение легочных объемов — снижение ЖЕЛ с повышением доли ООЛ в структуре общей емкости легких (табл. 2). В группе с нарушением функции ДМ количество пациентов со снижением ЖЕЛ менее 80% должной величины было в 2,3 раза

Таблица 2

### Функциональные характеристики пациентов с туберкулезом легких с наличием и без дисфункции дыхательных мышц (n=246)

Параметры	Пациенты без дисфункции ДМ (n=118)	Пациенты с дисфункцией ДМ (n=128)	p
ЖЕЛ, % должной, Ме [Q1; Q3]	96,2 [91,5; 113,3]	91,77 [77,4; 106,6]	<0,001*
ЖЕЛ <80% должной, абс. число (%)	15 (13)	38 (30)	<0,01**
ОФВ <sub>1</sub> , % должной, Ме [Q1; Q3]	92,4 [78,4; 107,3]	83,8 [69,6; 99,3]	<0,001*
ОФВ <sub>1</sub> <80% должной, абс. число (%)	33 (28)	55 (43)	<0,01**
СОС <sub>25-75</sub> , % должной, Ме [Q1; Q3]	67,9 [48,7; 89,6]	59,9 [34,4; 84,6]	0,031*
ООЛ/ОЕЛ, % должной, Ме [Q1; Q3]	119,3 [102,3; 129,9]	129,98 [109,2; 146,1]	<0,001*
ДСЛ, % должной, Ме [Q1; Q3]	75,0 [67,0; 84,0]	69,13 [57,4; 79,8]	0,004*
Рl <sub>max</sub> , % должной, Ме [Q1; Q3]	95,8 [85,1; 105,1]	56,6 [48,3; 65,9]	<0,001*
РЕ <sub>max</sub> , % должной, Ме [Q1; Q3]	103,0 [87,4; 113,0]	61,8 [55,9; 70,6]	<0,001*
Р0,1, % должной, Ме [Q1; Q3]	85,5 [53,1; 104,5]	228,2 [144,8; 225,9]	<0,001*

Примечание: \* — по критерию Манна–Уитни; \*\* — по критерию Фишера.

Таблица 3

### Показатели силы дыхательных мышц и Р0,1 при различных клинических формах туберкулеза легких

Показатель	Инфильтративный (n=34)	Туберкулема (n=49)	Кавернозный (n=38)	Диссеминированный (n=17)	Фиброзно-кавернозный (n=108)
Рl <sub>max</sub> , % долж., Ме [Q1; Q3]	75,65 [54,7; 91,9]	75,7 [60; 88]	80,5 [59,6; 97,2]	81,5 [61,7; 108,0]	78,6 [61,5; 94,4]
Рl <sub>max</sub> <75≥60% долж., абс. число (%)	2 (6)	14 (29)	6 (17)	6 (35)	15 (15)
Рl <sub>max</sub> <60% долж., абс. число (%)	10 (29)	12 (25)	10 (27)	4 (23)	26 (25)
РЕ <sub>max</sub> , % долж., Ме [Q1; Q3]	89,84 [71,6; 102,5]	91,81 [77,9; 104,3]	94,6 [82,5; 113,0]	89,1 [79,4; 98,4]	89,5 [72,0; 104,4]
РЕ <sub>max</sub> <75≥60% долж., абс. число (%)	5 (15)	6 (12)	4 (11)	3 (18)	19 (19)
РЕ <sub>max</sub> <60% долж., абс. число (%)	5 (15)	4 (8)	4 (11)	1 (6)	13 (13)
Р0,1, % долж., Ме [Q1; Q3]	77,12 [46; 97,4]	84,19 [55,1; 105,8]	80,7 [55,2; 104,6]	75,13 [53,5; 89,8]	138,9 [78,5; 153,0]
Р0,1 >125% долж., абс. число (%)	5 (15)	7 (14)	3 (8)	1 (6)	40 (39)

больше, чем в группе без нарушений. Показатели, характеризующие проходимость дыхательных путей и легочный газообмен также были статистически значимо ниже в группе пациентов с дисфункцией ДМ. Наиболее значимое отличие было в величине нейрореспираторного драйва  $P_{0,1}$ , который в 2,7 раза был выше в группе с дисфункцией дыхательных мышц (228,2 и 85,5% соответственно).

Частота выявления дисфункции ДМ, сила мышц вдоха и выдоха при различных формах ТЛ не различалась (табл. 3). Однако показатель  $P_{0,1}$  который ха-

рактеризует активность дыхательного центра, был статистически значимо выше у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ), а его патологическое увеличение у пациентов с ФКТ встречалось в 39% случаев, что в 3–3,5 раз чаще, чем у пациентов с другими формами ТЛ.

Корреляционный анализ Спирмена выявил слабую обратную взаимосвязь между силой мышц выдоха и длительностью заболевания, а также выраженностью снижения кровотока в контралатеральном легком и слабую положительную взаимосвязь с ИМТ

Таблица 4

**Коэффициенты корреляции Спирмена силы дыхательных мышц и показателя  $P_{0,1}$  с клиническими и инструментальными характеристиками туберкулеза легких у пациентов с туберкулезом легких (n=246)**

Характеристика	Окклюзионное давление	Коэффициент корреляции Спирмена	p
Форма ТЛ	$P_{0,1}$ кПа	0,40	<0,001
Длительность заболевания, годы	$P_{Emax}$ , % долж.	-0,15	0,017
	$P_{0,1}$ кПа	0,34	<0,001
	$P_{0,1}$ % долж.	0,32	<0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$P_{Emax}$ , % долж.	0,22	<0,001
	$P_{0,1}$ % долж.	-0,14	0,026
Суммарный объем фокусов, мм <sup>3</sup>	$P_{0,1}$ кПа	0,40	<0,001
Распространенность нарушений кровотока на стороне поражения	$P_{0,1}$ кПа	0,37	<0,001
	$P_{0,1}$ % долж.	0,34	<0,001
Снижение кровотока в контралатеральном легком	$P_{Emax}$ , % долж.	-0,21	0,015
	$P_{0,1}$ кПа	0,31	<0,001
	$P_{0,1}$ % долж.	0,30	0,001
Распространенность поражения в контралатеральном легком	$P_{0,1}$ кПа	0,19	0,032
	$P_{0,1}$ % долж.	0,21	0,021

Таблица 5

**Коэффициенты корреляции Спирмена клинико-инструментальных характеристик и максимальных окклюзионных давлений на вдохе и выдохе у пациентов с ФКТ (n=108)**

Характеристики	Окклюзионное давление, кПа	Коэффициент корреляции Спирмена	p
Длительность заболевания, годы	$P_{Imax}$	-0,28	0,037
	$P_{Emax}$	-0,38	0,002
	$P_{0,1}$	0,37	0,003
Суммарный объем фокусов, мм <sup>3</sup>	$P_{0,1}$	0,44	0,001
Кровоток в легком на стороне поражения	$P_{Emax}$	-0,40	0,010
	$P_{0,1}$	0,51	0,001
Распространенность нарушений кровотока на стороне поражения	$P_{Emax}$	-0,32	0,036
Кровоток в контралатеральном легком	$P_{Emax}$	-0,44	0,003
	$P_{0,1}$	0,39	0,011

(табл. 4). Статистически значимой взаимосвязи силы мышц вдоха и клиничко-инструментальных характеристик туберкулезного процесса в легких не выявлено. Наиболее значимое влияние туберкулез легких оказал на состояние активности дыхательного центра. Выявлена умеренная взаимосвязь  $P_{0,1}$  с формой туберкулеза, длительностью его течения, суммарным объемом фокусов, распространенностью нарушений кровотока на стороне поражения и выраженностью снижения кровотока в контралатеральном легком, а также слабой силы взаимосвязь с ИМТ и распространенностью поражения в контралатеральном легком.

Кроме того, отдельно проанализирована взаимосвязь между клиничко-инструментальными характеристиками и показателями работы ДМ в группах пациентов с ФКТ и инфильтративным туберкулезом легких (ИТ). У пациентов с ФКТ длительность заболевания показала взаимосвязь не только с силой мышц выдоха, но и мышц вдоха (табл. 5). Сила мышц выдоха также была умеренно связана с выраженностью и распространенностью нарушений кровотока на стороне поражения и кровотоком в контралатеральном легком. Активность дыхательного центра имела прямую умеренной силы взаимосвязь с длительностью заболевания, суммарным объемом фокусов, кровотоком в легком на стороне поражения и в контралатеральном легком.

У пациентов с ИТ взаимосвязи силы ДМ с клиничко-инструментальными характеристиками ТЛ выявлено не было. Однако установлена умеренной силы прямая взаимосвязь активности дыхательного центра от длительности заболевания и суммарного объема фокусов по данным компьютерной томографии легких (табл. 6).

Для оценки влияния патоморфологических изменений в очаге туберкулезного поражения сравнили показатели силы ДМ и нейрореспираторного драйва у пациентов с двумя максимально отличающимися по характеру специфических изменений в легочной ткани клиничскими формами — инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Для обеспечения максимальной сопоставимости групп использовали метод псевдорандомизации («Propensity score matching», PSM). В качестве конфаундера был применен суммарный объем фокусов по данным компьютерной томографии, в результате были получены сопоставимые по этому показателю группы по 18 человек. Результаты сравнения показали, что статистически значимых различий силы ДМ и активности дыхательного центра в группах фиброзно-кавернозного и инфильтративного туберкулеза легких с одинаковым суммарным объемом поражения по данным компьютерной томографии легких не выявлено (табл. 7).

Таблица 6

**Корреляция активности дыхательного центра  $P_{0,1}$  (кПа) с клиничскими характеристиками у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких (n=34)**

Характеристики	Кoeffициент корреляции Спирмена	p
Длительность заболевания, годы	0,47	0,013
Суммарный объем фокусов, мм <sup>3</sup>	0,44	0,040

Таблица 7

**Результаты сравнения показателей силы дыхательных мышц и  $P_{0,1}$  в группах фиброзно-кавернозного и инфильтративного туберкулеза легких после псевдорандомизации по суммарному объему фокусов по данным компьютерной томографии (M±SD)**

Показатель	Инфильтративный (n=18)	Фиброзно-кавернозный (n=18)	p
Суммарный объем фокусов, мм <sup>3</sup>	34372±35002	34372±34571	0,96
Plmax, кПа	8,39±2,44	9,07±2,18	0,64
Plmax, %	76,6±22,9	82,9±19,9	0,57
PEmax, кПа	10,17±3,99	10,64±3,32	0,45
PEmax, %	89,0±25,5	90,0±27,0	0,82
$P_{0,1}$ , кПа	0,14±0,06	0,15±0,06	0,84
$P_{0,1}$ , %	78,0±35,5	80,0±34,2	0,88

В клинической практике измерение максимально-го окклюзионного давления на вдохе считается более важным, так как отражает снижение способности увеличивать вентиляционную емкость и формирование дыхательной недостаточности. Максимальное экспираторное давление не так критически значимо для обеспечения адекватной вентиляционной емкости, однако достаточная сила выдоха критически важна для эффективного откашливания и предупреждения аккумуляции мокроты в нижних дыхательных путях. В нашем исследовании статистически значимых различий окклюзионных давлений на вдохе и выдохе, а также частоте выявления дисфункции дыхательных мышц при различных формах ТЛ не выявлено. Наиболее значимое влияние на состояние дыхательных мышц и активность дыхательного центра оказывали длительность заболевания, объем специфического поражения, состояние легочного кровотока как на стороне поражения, так и в противоположном легком. Учитывая, что длительность заболевания оказывает влияние на силу мышц как вдоха, так и выдоха, следует

рассмотреть возможность включения в функциональное обследование системы дыхания оценку силы дыхательных мышц у пациентов со стажем туберкулезного процесса более года, особенно при необходимости хирургического этапа лечения для проведения максимально эффективной преадреситации, а также при составлении индивидуальных программ реабилитациии.

## Выводы

1. У 52% обследованных пациентов с туберкулезом легких наблюдалось снижение работоспособности респираторной мускулатуры, среди них преобладало снижение силы мышц вдоха — 49,6% случаев, реже выдоха — 17,8% случаев, у 32,6 % наблюдалось снижение силы мышц и вдоха и выдоха.

2. Частота выявления дисфункции респираторных мышц, а также максимальные статические давления в ротовой полости при различных формах туберкулеза легких не различались.

3. Повышение активности дыхательного центра (P0,1), отражающего усиление работы дыхания, наблюдалась в 3–3,5 раз чаще при ФКТ, однако при одинаковом объеме специфических фокусов при инфильтративном и фиброзно-кавернозном туберкулезе отличий не получено.

4. Определена взаимосвязь длительности туберкулеза легких с силой мышц вдоха и выдоха, а также с величиной P0,1. PEmax и P0,1 также имели умеренную статистически значимую взаимосвязь с состоянием легочного кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии и слабую связь с ИМТ. Усиление активности дыхательного центра показало прямую взаимосвязь с объемом специфических фокусов.

## Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Список литературы

1. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Дей А.А., Кожанов А.Г. Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания. Терапевтический архив 2019; (3): 93–100 [Gel'cer B.I., Kurpatov I.G., Dej A.A., Kozhanov A.G. Respiratory muscle dysfunction and respiratory diseases. Therapeutic archive 2019; (3): 93–100 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000108.
2. Чучалин А.Г. Пульмонология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2016: 800 [Chuchalin A.G. Pulmonology: National Guide. Brief edition / ed. A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media 2016: 800 (In Russ.)].
3. Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. Оценка функционального состояния дыхательных мышц: методические аспекты и интерпретация данных. Физиология человека 2019; 45 (2): 115–127 [Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P. Assessment of the functional state of the respiratory muscles: methodological aspects and data interpretation. Human physiology 2019; 45 (2): 115–127 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0131164619010120.
4. Перцева Т.А., Конопкина Л.И., Богуславская Е.В. Оценка функционального состояния дыхательной мускулатуры у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в формировании индивидуальных программ реабилитации. Украинский пульмонологический журнал 2004; (3): 31–32 [Perceva T.A., Konopkina L.I., Boguslavskaja E.V. Evaluation of the functional state of the respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary diseases in the formation of individual rehabilitation programs. Ukrainian pulmonological journal 2004; (3): 31–32 (In Russ.)].
5. Polkey M. Respiratory muscle Assessment in Clinical Practice. Clinical Chest Medicine 2019; (40): 307–315.
6. Авдеев С.Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2008; (4): 12–17 [Avdeev S.N. Evaluation of respiratory muscle strength in clinical practice. Atmosphere. Pulmonology and Allergology 2008; (4): 12–17 (In Russ.)].
7. Мещерякова Н.Н., Белевский А.С., Черняк А.В. Основные принципы реабилитации для больных с хронической обструктивной болезнью легких. Медицинский совет 2014; (16): 61–64 [Meshherjakova N.N., Belevskij A.S., Chernjak A.V. Basic principles of rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Medical advice 2014; (16): 61–64 (In Russ.)].
8. Flavia M.S. Respiratory muscle strength evaluation with asthma through maximal respiratory pressures measurements. Eur. Resp. J. 2015; (46): 176–179. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2248.
9. Курпатов И.Г., Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Киняйкин М.Ф. Функциональный статус дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких. Туберкулез и болезни легких 2021; 99 (6): 15–21 [Kurpatov I.G., Gel'cer B.I., Kotel'nikov V.N., Kinjajkin M.F. Functional status of respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Tuberculosis and lung disease 2021; 99 (6): 15–21 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-6-15-21.
10. Савушкина О.И., Малашенко М.М., Черняк А.В., Крюков Е.В., Синицын Е.А., Зыков К.А. Исследование силы дыхательных мышц у больных, перенесших COVID-19. Медицина экстремальных ситуаций 2021; 3 (23): 55–60 [Savushkina O.I., Malashenko M.M., Chernjak A.V., Krjukov E.V., Sinicyn E.A., Zikov K.A. The study of the strength of the respiratory muscles in patients who have undergone COVID-19. Emergency Medicine 2021; 3 (23): 55–60 (In Russ.)]. doi: 10.47183/mes.2021.025.
11. Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. Оценка функционального состояния дыхательных мышц: методические аспекты и интерпретация данных. Физиология человека 2019; 45 (2): 115–127 [Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P. Assessment of the functional state of the respiratory muscles: methodological aspects and data interpretation. Human physiology 2019; 45 (2): 115–127 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0131164619010120.
12. Bachasson D. Quadriceps and respiratory muscle fatigue following high-intensity cycling in COPD patients. PLoS One 2013; (8): 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0083432.
13. Сысоева В.В., Денисова Н.В., Нефедова Н.Г., Ковалева С.А., Кирюхина Л.Д. Особенности функционального состояния

- дыхательных мышц у пациентов с туберкулезом легких. Туберкулез и социально значимые заболевания 2018; (4): 10–13 [Sysoeva V.V., Denisova N.V., Nefedova N.G., Kovaleva S.A., Kirjuhina L.D. Features of the functional state of the respiratory muscles in patients with pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and socially significant diseases 2018; (4): 10–13 (In Russ.)].
14. Чушкин М.И., Попова Л.А., Шергина Е.А., Карпина Н.Л. Вентиляционная функция легких и качество жизни пациентов после перенесенного туберкулеза легких. Медицинский альянс 2021; (4): 37–44 [Chushkin M.I., Popova L.A., Shergina E.A., Karpina N.L. Ventilatory function of the lungs and quality of life of patients after pulmonary tuberculosis. Medical Alliance 2021; (4): 37–44 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2021-9-4-37-44.
  15. Cavalheiro S.E., Lazzari T.K., Coutinho S.E., Silva D.R. Relation between leptin and inflammatory markers with respiratory and peripheral muscle strength in tuberculosis: a case-control study. Clin. Respir. J. 2018; 12 (11): 2559–2565. doi: 10.1111/crj.12956.
  16. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. ATS/ERS Task Force. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019; 200 (8): 70–88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
  17. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur. Respir. J. 2017; (49). pii: 1600016. doi: 10.1183/13993003.00016-2016.
  18. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur. Respir. J. 2005; 26 (3): 511–522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005.
  19. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
  20. Laveneziana P., Albuquerque A., Aliverti A. et al. ERS statement on respiratory muscle ERS RM testing at rest and during exercise. Eur. Respir. J. 2019; (53). 1801214 doi: 10.1183/13993003.01214.
  21. Karvonen J., Saarelainen S., Nieminen M.M. Measurement of Respiratory Muscle Forces Based on Maximal Inspiratory and Expiratory Pressures. Respiration 1994; 61 (1): 28–31. doi: 10.1159/000196299.

Поступила в редакцию 12.01.2023 г.

### Сведения об авторах:

*Кiryuhina Larisa Dmitrievna* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Клиническая физиология», доцент учебного отдела, заведующая отделением функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: kiryuhina\_larisa@mail.ru; ORCID 0000-0001-6550-817X;

*Sysoeva Vera Viktorovna* — врач-пульмонолог, терапевт Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036; Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vv.shevel@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9465-291X;

*Kokorina Elena Vasильevna* — врач отделения функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4; e-mail: alae.majoris@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0588-5288;

*Gavrilov Pavel Vladimirovich* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лучевая диагностика» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; доцент научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: spbniiifrentgen@mail.ru; ORCID 0000-0003-3251-4084;

*Savin Igor Borisovich* — доктор медицинских наук, руководитель радиоизотопной лаборатории Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: sava-doc2011@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2926-0784;

*Denisova Nina Vladimirovna* — младший научный сотрудник, врач отделения функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4; e-mail: dr.nvdenisova@gmail.com; ORCID 0000-0002-2836-4602;

*Yablonskiy Petr Kazimirovich* — 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; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: info@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

# Синдромы нарушения легочного газообмена у больных туберкулезом легких

Е.В. Кокорина<sup>1</sup>, Л.Д. Кирюхина<sup>1</sup>, Н.В. Денисова<sup>1</sup>,  
Л.И. Арчакова<sup>1,2</sup>, М.В. Павлова<sup>1</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>

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

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

## Syndromes of gas exchange disorders in patients with pulmonary tuberculosis

E. Kokorina<sup>1</sup>, L. Kiryukhina<sup>1</sup>, N. Denisova<sup>1</sup>,  
L. Archakova<sup>1,2</sup>, M. Pavlova<sup>1</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>

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

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

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

**Введение.** Исследование диффузионной способности важно при диагностике и мониторинге лечения заболеваний легких. Анализ параметров диффузионной способности легких (ДСЛ) в комплексе с данными бодиплетизмографии полезен для интерпретации причин снижения легочного газообмена. **Цель исследования:** определить ведущие синдромы нарушения легочного газообмена у больных туберкулезом легких (ТЛ). **Материалы и методы исследования.** Обследовано 608 пациентов (244/364 М/Ж) с верифицированным ТЛ со стажем курения менее 10 пачка/лет. Всем выполнены спирометрия, бодиплетизмография, исследование ДСЛ по монооксиду углерода методом одиночного вдоха с задержкой дыхания. **Результаты.** Снижение ДСЛ выявлено у большинства пациентов с ТЛ (76%): у 94% пациентов с фиброзно-кавернозным ТЛ, у 79,4% с ДТЛ, более 60% пациентов с ИТЛ, КТЛ и туберкулемами. У пациентов без вентиляционных нарушений (58,4%) снижение легочного газообмена было обусловлено повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны, реже синдромом «воздушной ловушки» (35,1%), другие случаи были единичными. При обструктивном варианте наиболее часто встречались смешанные нарушения (38,2%) и синдром «воздуш-

ной ловушки» (34,1%), при рестриктивном варианте преобладал синдром сокращения поверхности газообмена (62,5%) и смешанный вариант нарушений (30%). При смешанном варианте вентиляционных нарушений наиболее часто выявляли синдром смешанных нарушений легочного газообмена (63,8%) и синдром сокращения поверхности газообмена встречался достаточно часто (36,2%). **Заключение.** Наиболее часто у больных ТЛ встречался синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны (35,1%) и синдром «воздушной ловушки» (28,1%). Смешанный вариант и синдром сокращения поверхности газообмена выявляли реже (24,7 и 12,1% соответственно), но именно при этих синдромах снижение ДСЛ было значительным.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, диффузионная способность легких, легочный газообмен, бодиплетизмография

### Summary

**Introduction.** Measurement of diffusion in the lung is important in the diagnosis and management of most pulmonary diseases. The analysis of diffusion lung capacity (DLCO) in combination with body plethysmography

is useful for the interpretation of the causes of pulmonary gas exchange disorders. **The aim:** to determine the leading syndromes of pulmonary gas exchange disorders in patients with pulmonary tuberculosis (PT). **Materials and methods.** 608 patients (244/364 M/W) with verified PT with smoking history of less than 10 pack/years were examined. Spirometry, body plethysmography, and DLCO were performed by the single-breath breath-holding method. **Results.** DLCO decrease was detected in the majority of patients with PT (76%): in 94% of patients with massive fibrous-cavernous PT, 79.4% with disseminated PT and more than 60% of patients with infiltrative foci, local cavities, tuberculomas. In patients without ventilation disorders (58.4%), DLCO decrease was caused by damage to the alveolar capillary membrane, less often by air trapping (35.1%), other cases were rare. In the obstructive variant,

mixed disorders of gas exchange (38.2%) and air trapping (34.1%) were most typical. In the restrictive variant, gas exchange surface reduction (62.5%) and mixed disorders (30%) prevailed. In mixed ventilation disorders, the mixed pulmonary gas exchange disorders were most often detected (63.8%) and the gas exchange surface reduction was quite common (36.2%) also. **Conclusion.** Alveolar capillary membrane damage (35.1%) and air trapping (28.1%) were most common in patients with PT. The mixed variant and gas exchange surface reduction were detected less frequently (24.7 and 12.1%, respectively), but these syndromes led to the most significant DLCO decrease.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, diffusion lung capacity, pulmonary gas exchange, body plethysmography

## Введение

Стратегия борьбы с туберкулезом позволила снизить заболеваемость туберкулезом легких (ТЛ) в Российской Федерации, в том числе в Северо-Западном федеральном округе, что подтверждает снижение темпа среднегодовых показателей заболеваемости [1]. Несмотря на значительные успехи в борьбе с туберкулезом во всем мире, он остается одной из основных причин смерти; так, в 2019 г. от туберкулеза умерло в общей сложности 1,2 млн человек [2]. Кроме того, при наличии множественной или широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, быстром прогрессировании заболевания единственным шансом на выздоровление у ряда пациентов остается добавление хирургического этапа лечения [3–8]. Газообмен через альвеолярно-капиллярную мембрану обеспечивает тканевый метаболизм. При оценке физиологических особенностей газообмена в легких ключевым моментом является оценка процессов диффузии [9]. Исследование диффузионной способности легких (ДСЛ) или фактора переноса необходимо для определения функционального статуса пациентов с болезнями органов дыхания, и особенно важно при оценке функциональной операбельности.

Вентиляционные нарушения встречаются при всех клинических формах ТЛ как у больных с активным туберкулезным процессом, так и у излеченных от туберкулеза с необратимыми морфологическими изменениями [10–12]. Изучению диффузионной способности легких при ТЛ посвящены единичные публикации, устойчивого мнения о важности таких исследований у больных туберкулезом нет. Однако в исследованиях Л.Д. Кирюхиной и соавт. снижение легочного газообмена было выявлено у большинства пациентов с ТЛ,

включая пациентов без значимого изменения легочных объемов и показателей проходимости дыхательных путей [13, 14].

При определении причин снижения ДСЛ было предложено изучать фактор переноса в совокупности с оценкой альвеолярного объема (АО) и коэффициентом переноса — отношением альвеолярного объема к диффузионной способности легких (ДСЛ/АО) [9, 15, 16]. Если АО в норме, снижение ДСЛ обусловлено поражением легочных сосудов, эмфиземой с сохраненным объемом легких или анемией. Уменьшение АО при нормальном или сниженном соотношении ДСЛ/АО наблюдается при сокращении альвеолярно-капиллярной поверхности, например, при эмфиземе или интерстициальных заболеваниях легких с уменьшением альвеолярного объема. Снижение АО в сочетании с повышением отношения ДСЛ/АО наблюдается при снижении легочных объемов после резекции легкого, либо из-за неполного раскрытия легких, например, при ателектазе легкого [16].

Определение ДСЛ в комплексе с АО и объемом воздушной ловушки, который выявляют при проведении исследования диффузионной способности легких в сочетании с бодиплетизмографией, позволяет выделить синдромы нарушения легочного газообмена: повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны, сокращение площади поверхности газообмена, увеличение объема невентилируемых легочных единиц (синдром «воздушной ловушки») [15]. Анализа сочетанного определения параметров диффузионной способности легких и бодиплетизмографии для интерпретации причин снижения диффузионной способности легких у пациентов с туберкулезом легких нет, что обуславливает интерес к данной теме и попытки расширения возможностей функционального обследования при туберкулезе.

## Цель исследования

Целью исследования было определение ведущих синдромов нарушения легочного газообмена у больных туберкулезом легких.

## Материалы и методы исследования

Клинико-функциональное обсервационное одномоментное исследование с набором материала с 2013 по 2021 г., проведенное на базе Центра торакальной хирургии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. В исследование включали пациентов в возрасте от 18 лет с верифицированным диагнозом туберкулеза легких (этиологическими либо гистологическими методами), подписавших информированное согласие на исследование, которым было проведено комплексное исследование функции дыхания (КИФВД), включавшее спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких. Критерии невключения: неспецифические заболевания органов дыхания, курение более 10 пачка/лет, операции на органах грудной клетки в анамнезе, заболевания, ограничивающие подвижность грудной клетки, наличие злокачественного процесса любой локализации, отказ пациента от исследования.

Критериям включения в исследование соответствовали 608 пациентов с верифицированным диагнозом туберкулеза легких. Характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1

### Характеристика пациентов (n=608)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, абс. число (%)	244 (40,1)/364 (59,9)
Возраст, годы, M±SD (95% ДИ)	32,9±10,9 (32,0–33,8)
Индекс массы тела, M±SD (95% ДИ)	21,5±3,6 (21,2–21,8)
Табакокурение: некурящие/курящие/экс-курильщики, абс. число (%)	285 (46,9)/226 (37,2)/97 (15,9)
Индекс курения, пачка/годы, M±SD (95% ДИ)	2,7±3,4 (2,4–2,9)
Инфильтративный туберкулез, абс. число (%)	122 (20,1)
Туберкулемы, абс. число (%)	129 (21,2)
Кавернозный туберкулез, абс. число (%)	84 (13,8)
Диссеминированный туберкулез, абс. число (%)	34 (5,6)
Фиброзно-кавернозный туберкулез, абс. число (%)	239 (39,3)

Для оценки вентиляционных нарушений выполняли спирометрию с бронходилатационным тестом и бодиплетизмографию. Для определения легочного газообмена проводили исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (СО) методом одиночного вдоха с задержкой дыхания с использованием многокомпонентной газовой смеси с концентрацией СО 0,25%, инертного газа гелия (He) — 9%, остальное — искусственный воздух. Все исследования проводили на комплексной установке MasterScreen Body Diffusion (VIASYS Healthcare, Германия) согласно международным рекомендациям по стандартизации легочных функциональных тестов [9, 17, 18] и национальному руководству по функциональной диагностике [19]. При измерении ДСЛ учитывали величину жизненной емкости легких (ЖЕЛ), измеренную при проведении бодиплетизмографии, приемлемыми считали маневры, где величина ЖЕЛ была не менее 90% от аналогичного измерения в кабине бодиплетизмографа.

Анализировали следующие показатели: общую емкость легких (ОЕЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), АО, ДСЛ, ДСЛ/АО. Для исключения влияния антропометрических характеристик значения показателей, имеющих должные величины, выражали в процентном отношении от должной для соответствующего пола, роста, массы тела, возраста. В качестве референсных значений использовали должные величины, предложенные Европейским сообществом угля и стали (European Coal and Steel Community, 1993) [20]. Варианты вентиляционных нарушений выделяли согласно рекомендациям совместной рабочей группы Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [16]. За нижнюю границу нормы для показателей АО, ДСЛ, ДСЛ/АО принимали 80% должной величины. Объем невентилируемого пространства (объем воздушной ловушки) рассчитывали по формуле:  $\Delta\text{ОЕЛ} = \text{ОЕЛ}_{\text{плет}} - \text{ОЕЛ}_{\text{не}}$ , где  $\text{ОЕЛ}_{\text{плет}}$  — общая емкость легких, измеренная методом бодиплетизмографии;  $\text{ОЕЛ}_{\text{не}}$  — общая емкость легких, измеренная методом разведения инертного газа (гелия). Повышение воздушной ловушки более 0,5 л рассматривалось как патологическое [19].

Для дифференциальной диагностики синдромов нарушения легочного газообмена использовали алгоритм, предложенный М.Ю. Каменевой [15]. У больных со снижением ДСЛ определяли соотношение изменений альвеолярного объема и объема воздушной ловушки: синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны (АО ≥80% должной, ΔОЕЛ ≤0,5 л), синдром «воздушной ловушки» (АО ≥80% должной, ΔОЕЛ >0,5 л), синдром сокращения поверхности газо-

обмена (АО <80% должной, ΔОЕЛ ≤0,5 л), синдром смешанных нарушений (АО <80% должной, ΔОЕЛ >0,5 л).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения Statsoft Statistica 10.0. Количественные переменные представляли в виде средней арифметической (M), стандартного отклонения (SD), 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сопоставления групп по частоте встречаемости признака использовали критерий Фишера и хи-квадрат, статистическую значимость различий определяли с помощью теста ANOVA с поправкой Бонферрони, статистически значимым считали значение  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

При анализе результатов проведенного исследования оказалось, что снижение ДСЛ выявлено у большинства пациентов с ТЛ ( $n=462$ , 76%) (табл. 2). Снижение ДСЛ наблюдалось при всех клинических формах ТЛ, однако в группе с нарушением легочного газообмена преобладала доля пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ). Доля пациентов с инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ), а также с кавернозным (КТЛ) и туберкулемами была выше в группе без нарушения легочного газообмена. Частота

случаев с диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ) в обеих группах не различалась.

Практически у всех пациентов с ФКТ (93,7%) наблюдалось снижение ДСЛ, высокая частота выявления нарушений легочного газообмена была также при ДТЛ (79,4%). Даже при ограниченных формах туберкулеза легких — ИТЛ, КТЛ, туберкулемах — снижение легочного газообмена наблюдалось более чем у половины больных (63,9; 63,0; 62,0% соответственно). Среди пациентов со снижением ДСЛ в большинстве случаев наблюдалось снижение коэффициента переноса ДСЛ/АО — у 338 пациентов (73,2%). Значительного отличия частоты снижения ДСЛ/АО при различных клинических формах не было (табл. 3).

У пациентов со снижением ДСЛ определили вышеописанные синдромы нарушения легочного газообмена по соотношению изменений альвеолярного и невентилируемого объемов легких. Частота выявления выделенных синдромов при различных клинических формах ТЛ представлена в табл. 4.

У пациентов с ИТЛ, туберкулемами и КТЛ более половины случаев снижения легочного газообмена было обусловлено повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны (53,8; 51,3; 52,8% соответственно), 1/3 — синдромом «воздушной ловушки» (32,1; 37,5; 32,1% соответственно), другие синдромы нарушения

Таблица 2

### Распределение клинических форм туберкулеза легких в зависимости от величины ДСЛ ( $n=608$ )

Клиническая форма туберкулеза легких	ДСЛ снижена ( $n=462$ )		ДСЛ в норме ( $n=146$ )		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Инфильтративный	78	16,9	44	30,1	<0,01
Туберкулемы	80	17,3	49	33,6	<0,01
Кавернозный	53	11,5	31	21,2	<0,01
Диссеминированный	27	5,8	7	4,8	>0,05
Фиброзно-кавернозный	224	48,5	15	10,3	<0,01
Всего	462	100	146	100	

Таблица 3

### Частота случаев снижения ДСЛ/АО у пациентов со сниженной ДСЛ при разных клинических формах туберкулеза легких ( $n=338$ )

Клиническая форма туберкулеза легких	ДСЛ/АО снижена	
	абс. число	%
Инфильтративный	57	73,1
Туберкулемы	69	86,3
Кавернозный	38	71,7
Диссеминированный	18	66,7
Фиброзно-кавернозный	156	69,6

**Частота выявления синдромов нарушения легочного газообмена при различных клинических формах туберкулеза легких (n=462)**

Клинические формы туберкулеза	Диффузионная способность легких <80% должной, абс. число (%)			
	альвеолярный объем ≥80% должного		альвеолярный объем <80% должного	
	объем воздушной ловушки, л ≤0,5	объем воздушной ловушки, л >0,5	объем воздушной ловушки, л ≤0,5	объем воздушной ловушки, л >0,5
	синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны (n=162)	синдром «воздушной ловушки» (n=130)	синдром сокращения поверхности газообмена (n=56)	синдром смешанных нарушений (n=114)
Инфильтративный	42 (53,8)	25 (32,1)	8 (10,3)	3 (3,8)
Туберкулемы	41 (51,3)	30 (37,5)	5 (6,3)	4 (5,0)
Кавернозный	28 (52,8)	17 (32,1)	3 (5,7)	5 (9,4)
Диссеминированный	4 (14,8)	13 (48,1)	5 (18,5)	5 (18,5)
Фиброзно-кавернозный	47 (21,0)	45 (20,1)	35 (15,6)	97 (43,3)

легочного газообмена выявлялись в единичных случаях. При диссеминированном ТЛ ведущей причиной снижения ДСЛ было повышение невентилируемого объема легочных единиц (48,1%), другие синдромы встречались реже. При ФКТ наиболее часто выделяли смешанный вариант нарушений ДСЛ (43,3%).

Клинико-функциональная характеристика пациентов с разными синдромами снижения ДСЛ представлена в табл. 5. Среди больных с синдромами повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны и сокращения поверхности газообмена преобладали женщины, при остальных синдромах клинически значимых различий по полу не выявлено. Средний возраст пациентов с синдромом смешанных нарушений был статистически значимо выше. По ИМТ и индексу курения группы не различались. В каждой группе преобладали пациенты с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ+), однако больше таких пациентов было в группах с сокращением поверхности газообмена и со смешанными нарушениями. Пациенты с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ+ШЛУ) значительно преобладали в группе со смешанными нарушениями легочного газообмена.

У большинства (58,4%) пациентов без вентиляционных нарушений снижение легочного газообмена было обусловлено повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны, реже встречался синдром «воздушной ловушки» (35,1%), другие случаи были единичными. При обструктивном варианте наиболее часто встречались смешанные нарушения (38,2%) и синдром «воздушной ловушки» (34,1%), при рестриктивном варианте преобладали синдром сокращения поверхности газообмена (62,5%) и смешанный вариант нарушений (30%). Смешанному варианту вентиляционных нарушений закономерно наиболее часто

сопутствовал синдром смешанных нарушений легочного газообмена (63,8%), но синдром сокращения поверхности газообмена встречался достаточно часто (36,2%). Наиболее низкие показатели ДСЛ, по градации нарушений соответствующие значительному снижению, наблюдались при синдроме смешанных нарушений, а также при синдроме сокращения поверхности газообмена.

Таким образом, нарушения легочного газообмена выявляли с разной частотой при всех формах туберкулеза легких. Практически все пациенты с ФКТ (94%), около 80% с ДТЛ, более 60% пациентов с ИТЛ, КТЛ и туберкулемами имели той или иной степени выраженности снижение ДСЛ. Однако это снижение при разных клинических формах ТЛ было обусловлено различными патофизиологическими механизмами нарушения легочного газообмена. У пациентов с ИТЛ, туберкулемами и КТЛ ведущим было повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны, реже — синдром «воздушной ловушки». При диссеминированном ТЛ ведущей причиной снижения ДСЛ было повышение невентилируемого объема легких. При ФКТ преобладал смешанный вариант нарушений легочного газообмена.

Так как влияние фактора курения было практически нивелировано критериями не включения, можно сделать вывод, что именно туберкулезный процесс в легких значимо влияет способность переноса газов из альвеол в кровь легочных капилляров. Наиболее часто в группе обследованных встречались синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны (35,1%) и синдром «воздушной ловушки» (28,1%). Смешанный вариант и синдром сокращения поверхности газообмена выявляли реже (24,7 и 12,1% соответственно), но именно при этих синдромах снижение

Таблица 5

## Клинико-функциональная характеристика пациентов с разными синдромами снижения ДСЛ (n=462)

Параметры	Синдром повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны (n=162), абс. число (%)	Синдром «воздушной ловушки» (n=130), абс. число (%)	Синдром сокращения поверхности газообмена (n=56), абс. число (%)	Синдром смешанных нарушений (n=114), абс. число (%)	p
Мужчины/ женщины	33 (20,4)/ 129 (79,6)	63 (48,5)/ 67 (51,5)	24 (42,9)/ 32 (57,1)	59(51,8)/ 55(48,2)	<0,01
Возраст, годы, M±SD (95% ДИ)	30,6±9,4 (29,2–32,1)	32,8±11,0 (30,8–34,7)	33,8±11,2 (30,7–36,8)	36,5±10,3 (34,6–38,3)	<0,001
ИМТ	21,4 (20,9–22)	20,9 (20,5–21,5)	21,2 (20,2–22,3)	21,1 (20,4–21,8)	>0,05
Индекс курения, пачка/годы	2,6 (2,1–3,1)	3,4 (2,8–4,1)	2,2 (1,4–3,1)	3,2 (2,5–3,9)	>0,05
МБТ(-)/ МБТ(+)	72 (44,4)/ 90 (55,6)	56 (43,1)/ 74 (56,9)	19 (33,9) 37 (66,1)	30 (26,3) 84 (73,7)	0,011
ЛЧ / МЛУ+ШЛУ*	64 (39,5)/ 98 (60,5)	59 (45,4)/ 71 (54,6)	27 (48,2)/ 29 (51,8)	21 (18,4)/ 93 (81,6)	<0,001
Вентиляционных нарушений нет, абс. число (%)	118 (58,4)	71 (35,1)	7 (3,5)	6 (3,0)	<0,001
Обструктивный вариант, абс. число (%)	41 (23,7)	59 (34,1)	7 (4,0)	66 (38,2)	<0,001
Рестриктивный вариант, абс. число (%)	3 (7,5)	0	25 (62,5)	12 (30,0)	<0,001
Смешанный вариант вентиля- ционных нарушений, абс. число (%)	0	0	17 (36,2)	30 (63,8)	<0,001
ЖЕЛ, % Д, M±SD (95% ДИ)	101,4±14,4 (99,2–103,6)	101,4±12,1 (99,3–103,5)	70,3±13,5 (66,6–73,9)	68,6±14,1 (66–71,2)	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %, M±SD (95% ДИ)	81,5±8,6 (80,2–82,8)	75,8±11,3 (73,9–77,8)	77,4±10,3 (74,7–80,2)	64,9±13,2 (62,5–67,4)	<0,001
ОЕЛ, % Д, M±SD (95% ДИ)	107,9±10,5 (106,4–109,6)	112,6±10,5 (110,7–114,4)	78,6±10,3 (75,8–81,1)	91,5±13,9 (88,9–94,1)	<0,001
ООЛ, % Д, M±SD (95% ДИ)	126,2±2,3 (122,5–129,8)	143,9±24,5 (139,7–148,2)	101,5±21,2 (95,8–107,2)	151,1±42,4 (143,3–158,9)	<0,001
ДСЛ, % Д, M±SD (95% ДИ)	69,1±7,5 (67,9–70,2)	67,5±8,2 (66,1–68,9)	56,4±12,4 (53,1–59,7)	51,5±10,8 (49,5–53,5)	<0,001
АО, % Д, M±SD (95% ДИ)	97,6±9,8 (96,1–99,2)	94,2±8,7 (92,7–95,7)	70,3±8,8 (67,9–72,7)	66,9±8,8 (65,3–68,5)	<0,001
ДСЛ/АО, % Д, M±SD (95% ДИ)	73,2±8,8 (71,3–74,6)	73,7±9,7 (72–75,4)	82,6±10,9 (79,3–85,5)	80,4±113,8 (77,8–82,9)	<0,001
Объем воздушной ловушки, л, M±SD (95% ДИ)	0,24±0,2 (0,21–0,27)	0,85±0,3 (0,8–0,9)	0,23±0,19 (0,18–0,28)	1,2±0,6 (1,1–1,3)	<0,001

\* Чувствительность к лекарственным препаратам определяли по результатам анализа мокроты и операционного материала.

**Примечание:** ЛЧ — лекарственная чувствительность сохранена; МЛУ — множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость; Д — должная величина.

ДСЛ было значительным. Наиболее тяжелые нарушения легочного газообмена были обусловлены смешанными механизмами снижения ДСЛ, в этой группе преобладали пациенты с широкой и множественной лекарственной устойчивостью туберкулеза легких.

## Заключение

Нарушения легочного газообмена встречаются при всех клинических формах туберкулеза легких. Наиболее часто выявляются повреждение

альвеолярно-капиллярной мембраны и повышение невентилируемого объема легких, реже синдром сокращения поверхности газообмена, однако самые тяжелые нарушения легочного газообмена обусловлены сочетанием этих механизмов и наиболее характерны для пациентов с фиброзно-кавернозным

туберкулезом и наличием множественной и широкой лекарственной устойчивости. Исследование диффузионной способности легких в комплексе с бодиплетизмографией может быть полезно для определения механизмов ее снижения и подборе соответствующего патогенетического лечения.

## Список литературы

1. Галкин В.Б., Яблонский П.К., Пантелеев А.М и др. Перспективы ликвидации туберкулеза в Северо-Западном федеральном округе России. Медицинский альянс 2022; 10 (1): 16–25 [Galkin V.B., Yablonskiy P.K., Panteleev A.M. Prospects for the elimination of tuberculosis in the Northwestern Federal District of Russia. Medicinskij al'yans 2022; 10 (1): 16–25 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2022-10-1-16-26.
2. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный отчет по туберкулезу 2020; 2–4 [World Health Organization. Global tuberculosis report 2020: executive summary 2020: 2–4 (In Russ.)]. <https://creativecommons.org/licenses/by-ncsa/3.0/igo>.
3. Yablonskiy P.K., Kudriashov G.G., Avetisyan A.O. Surgical resection in the treatment of pulmonary tuberculosis. Thoracic surgery clinics 2019; 29 (1): 37–46. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.003.
4. Рогожкин П.В., Бородулина Е.А., Пискун В.В., Еременко Е.П. Хирургическое лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Новости хирургии 2022. 30 (2): 207–213 [Rogozhkin P.V., Borodulina E.A., Piskun V.V., Eryemenko E.P. Surgical treatment of tuberculosis in HIV Patients 2021; 9 (4): 37–40 (In Russ.)]. doi: 10.18484/2305-0047.2022.2.207.
5. Яблонский П.К., Кудряшов Г.Г., Васильев И.В. и др. Эффективность и безопасность робот-ассистированных торакоскопических лобэтомий при туберкулезе. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (5): 28–35 [Yablonskiy P.K., Kudryashov G.G., Vasilyev I.V. et al. Efficiency and safety of robot-assisted thoracoscopic lobectomies when managing pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases 2018; 96 (5): 28–35 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-5-28-35>.
6. Рейхруд М.В., Краснов Д.В., Авдиенко К.А., Грищенко Н.Г., Скворцов Д.А., Кононенко О.Г. Отдаленные результаты резекционных и коллапсохирургических вмешательств при туберкулезе легких. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (12): 34–40 [Reikhrud M.V., Krasnov D.V., Avdienko K.A., Grishchenko N.G., Skvortsov D.A., Kononenko O.G. Postpones outcomes of resection and collapse surgical interventions for pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases 2018; 96 (12): 34–40 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-34-40.
7. Омельчук Д.Е., Краснов Д.В., Петренко Т.И., Большакова И.А. Непосредственные результаты резекций легкого у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (4): 36–40 [Omelchuk D.E., Krasnov D.V., Petrenko T.I., Bolshakova I.A. Immediate results of lung resections in patients with fibrous cavernous tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases 2019; 97 (4): 36–40 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-4-36-40.
8. Эргешова А.Э. Эффективность пневмонэктомии с пластикой переднего средостения в комплексном лечении больных распространенными деструктивными формами туберкулеза легких: дис. ... канд. мед. наук 2020: 165 [Ergeshova A.E. The effectiveness of pneumonectomy with anterior mediastinal
9. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur. Respir. J. 2017; 49 (1): 1600016. pii: 1600016. doi: 10.1183/13993003.00016-2016.
10. Чушкин М.И., Попова Л.А., Шергина Е.А., Карпина Н.Л. Вентиляционная функция легких и качество жизни пациентов после перенесенного туберкулеза легких. Медицинский альянс 2021; 9 (4): 37–40 [Chushkin M.I., Popova L.A., Shergina E.A., Karpina N.A. Ventilation function of lung and quality of life after cured pulmonary tuberculosis Medicinskij al'yans 2021; 9 (4): 37–40 (In Russ.)].
11. Багисева Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? Медицинский вестник Северного Кавказа 2019; 14 (1.1): 135–140 [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Mordyk D.I. COPD and tuberculosis: is any communication? Medical news of north 2019; 14 (1.1): 135–140 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14070>.
12. Омс О.Н., Чушкин М.И., Стручков П.В. Нарушения респираторной функции легких у больных с посттуберкулезными изменениями. Пульмонология 2017; 27 (3): 656–663 [Ots O.N., Chushkin M.I., Struchkov P.V. Respiratory dysfunction of the lungs in patients with post-tuberculous changes. Pul'monologija 2017; 27 (3): 656–663 (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-656-663.
13. Кирюхина Л.Д., Володич О.С., Гаврилов П.В. и др. Диффузионная способность легких у больных с ограниченным туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких 2015; (7): 66–67 [Kiryukhina L., Volodich O., Gavrilov P. et al. Diffusing lung capacity in those suffering from limited pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases 2015; (7): 66–67 (In Russ.)].
14. Кирюхина Л.Д., Табанакова И.А., Володич О.С. и др. Динамика вентиляционной функции и диффузионной способности легких у больных деструктивными формами туберкулеза легких на фоне эндоскопической клапанной бронхоблокации 2020; 8 (4): 80–86 [Kiryukhina L., Tabanakova I., Volodich O. et al. Ventilation and diffusion lung capacity dynamics in destructive pulmonary tuberculosis patients with endobronchial valve treatment. Medicinskij al'yans 2020; 8 (4): 80–86 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2020-8-4-80-87.
15. Каменева М.Ю. Синдромы нарушений легочного газообмена у больных с интерстициальными заболеваниями легких. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2015; (56): 18–19 [Kameneva M.Yu. Summary Syndromes of gas exchange abnormalities in patients with interstitial lung diseases. Bulletin fiziologii i patologii dyhania 2015; (56): 18–19 (In Russ.)].
16. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur. Respir. J. 2022; 60 (1): 2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2022.
17. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. ATS/ERS Task Force. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official

- American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): 70–88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
18. *Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005.
19. Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 566–645 [Functional diagnostics: National recommendations / ed. N.F. Beresten, V.A. Sandrikov, S.I. Fedorova. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 566–645 (In Russ.)].
20. *Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; (6): 5–40.

Поступила в редакцию: 16.01.2023 г.

### Сведения об авторах:

*Кокорина Елена Васильевна* — врач отделения функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4; e-mail: alae.majoris@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0588-5288;

*Кирюхина Лариса Дмитриевна* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Клиническая физиология», доцент учебного отдела, заведующая отделением функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: kiryuhina\_larisa@mail.ru; ORCID 0000-0001-6550-817X;

*Денисова Нина Владимировна* — младший научный сотрудник, врач отделения функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4; e-mail: dr.nvdenisova@gmail.com; ORCID 0000-0002-2836-4602;

*Арчакова Людмила Ивановна* — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; доцент кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: spbniif\_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988-8510;

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

*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; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: info@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

# Лечение пострадавшего с двусторонними переломами плато большеберцовой кости с заинтересованностью задней его колонны (клинический случай)

Б.А. Майоров<sup>1,2,3</sup>, И.Г. Беленький<sup>1,4</sup>, Г.Д. Сергеев<sup>1,4</sup>, Ф.С. Григорян<sup>3</sup>, А.В. Олейник<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

<sup>2</sup>Всеволожская клиническая межрайонная больница

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

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

## Treatment of the patient with bilateral tibial plateau fractures with posterior column involvement (clinical case)

B. Maiorov<sup>1,2,3</sup>, I. Belenkiy<sup>1,4</sup>, G. Sergeev<sup>1,4</sup>, F. Grigorian<sup>3</sup>, A. Oleynik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Dzhanelidze Emergency Research Institute

<sup>2</sup>Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital

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

<sup>4</sup>St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

Лечение пациентов с переломами плато большеберцовой кости (ББК) остается сложной задачей, требующей в большинстве случаев этапной хирургической тактики, тщательного предоперационного планирования, применения комбинации доступов и имплантатов. При этом возможны различные варианты выполнения остеосинтеза. **Цель публикации:** показать технологию предоперационного планирования и возможности использования предложенных модификаций хирургических доступов и приемов для фиксации задних отделов плато большеберцовой кости. Представлен клинический случай лечения пострадавшего с двусторонними высокоэнергетическими переломами плато большеберцовой кости с повреждением задних его отделов. При поступлении в стационар пациенту выполнена наружная фиксация переломов. В последующем, после нормализации состояния мягких тканей и предоперационного планирования на основе компьютерных томограмм

выполнен последовательный внутренний остеосинтез. При этом применены варианты хирургических доступов, технические приемы фиксации отломков и имплантаты, позволившие осуществить стабильную фиксацию отломков при достижении анатомичной репозиции фрагментов суставной поверхности. Получен хороший анатомический и функциональный среднесрочный результат без ухудшения положения отломков в динамике и миграции имплантатов. Представленный клинический случай показал, что комбинация модифицированных переднелатерального и заднемедиального доступов в сочетании с применением анатомичных имплантатов, обеспечивающих субхондральную поддержку фрагментов суставной поверхности, позволяет стабильно фиксировать даже сложные переломы плато ББК. Восстановление осевых взаимоотношений в конечности, сохранение стабильности сустава в целом позволяет рассчитывать на хорошие функциональные результаты даже при обширном разрушении суставной поверхности.

**Ключевые слова:** остеосинтез, внутрисуставной перелом, перелом плато большеберцовой кости, задне-латеральный хирургический доступ, заднемедиальный хирургический доступ

### Summary

Treating patients with bilateral tibial plateau fractures remains a difficult task, demanding in the majority of cases staged surgical tactics, thorough preop planning, and combination of approaches and implants. At the same time, various options of osteosynthesis are possible. **The aim of the study:** to demonstrate the preop planning technology and the possibilities of the use of proposed surgical approaches' modifications and maneuvers to fix posterior tibial plateau. A clinical case is presented of a patient with bilateral tibial high impact fractures with posterior involvement. At admission, external fixing of fractures was performed. Later, after soft tissues' normalization and preop planning based on computer tomography, consecutive internal osteosynthesis was

done. Variations of surgical approaches and maneuvers for fixing the fragments and implants were used, that allowed for stable fixation of fragments after the articular surface fragments' anatomical reposition. Good anatomical and functional mid-term result was achieved, without any worsening of the fragments' position in dynamics or implants' migration.

The clinical case demonstrated that the combination of modified anterolateral and posteromedial approaches together with the use of anatomical implants granting subchondral support for articular surface fragments allows to stably fix even complex tibial plateau fractures. Restoration of axial correlations in the limb, preservation of the joint stability on the whole allows to wager on good functional results, even in case of extensive articular surface lesions.

**Key words:** osteosynthesis, intraarticular fracture, tibial plateau fracture, posterolateral surgical approach, posteromedial surgical approach

### Введение

Лечение пациентов с переломами проксимального отдела большеберцовой кости (плато), остается сложной задачей, требующей в большинстве случаев этапной хирургической тактики, тщательного предоперационного планирования, применения комбинации доступов и имплантатов [1–4]. Особого внимания заслуживают высокоэнергетические переломы, сопровождающиеся значительным разрушением суставной поверхности и метаэпифизарной зоны, обширным повреждением мягких тканей, опасностью развития компартмент-синдрома, множественными и сочетанными повреждениями [3, 5, 6].

Стандартными требованиями, которые предъявляются к лечению внутрисуставных переломов, являются анатомичное восстановление суставной поверхности и стабильная фиксация фрагментов перелома, позволяющая осуществить раннее реабилитационное лечение [1–3]. Однако в ряде случаев при оперативном лечении внутрисуставных переломов плато большеберцовой кости эти требования достигаются с большим трудом или вообще остаются недостижимыми. В большой степени это относится к переломам, локализующимся в задних отделах плато большеберцовой кости [7, 8]. В последние годы наметились определенные положительные тенденции в хирургическом лечении рассматриваемых повреждений. Рутинное применение КТ-исследования значительно улучшило понимание индивидуальной архитектоники перелома у каждого конкретного пациента. Появились модификации стандартных доступов, существенно рас-

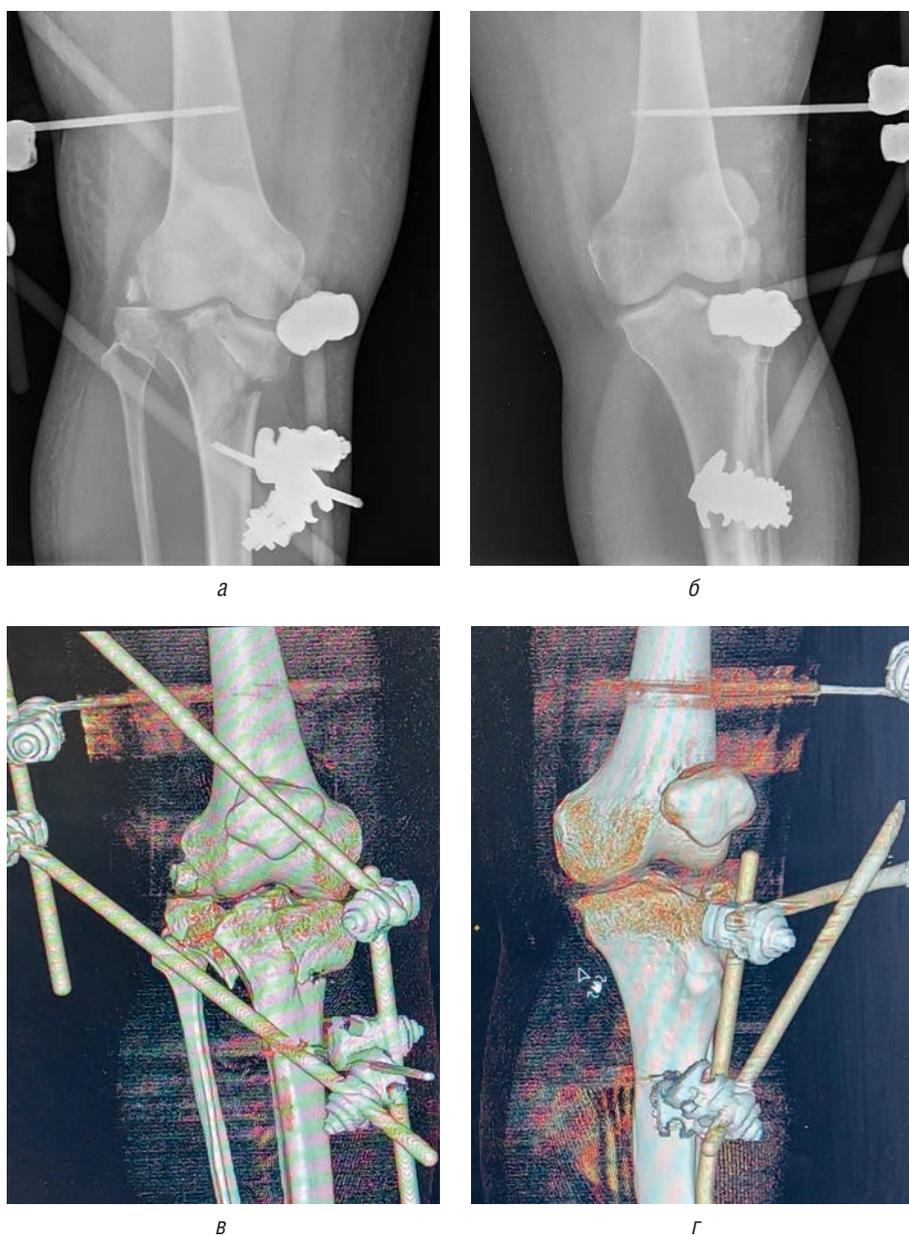
ширяющие возможности визуализации и стабильной фиксации костных отломков [9–16]. В данной работе приводим интересное, с нашей точки зрения, клиническое наблюдение пациента со сложными переломами проксимальных отделов обеих большеберцовых костей и постараемся обсудить использованные нами приемы в реализации принципов хирургического лечения внутрисуставных переломов.

### Цель работы

Целью публикации было показать технологию предоперационного планирования и возможности использования предложенных модификаций хирургических доступов и приемов для фиксации задних отделов плато большеберцовой кости.

### Описание клинического случая

Пациент Ф., 46 лет, получил травму в результате падения с высоты 3 м. Доставлен в приемное отделение бригадой скорой помощи после обезболивания и иммобилизации поврежденных конечностей в состоянии средней тяжести со стабильной гемодинамикой. При рентгенографии обоих коленных суставов выявлены многооскольчатые переломы проксимального отдела большеберцовой кости обеих нижних конечностей со значительным смещением отломков (рис. 1). Других повреждений у пациента не было. Учитывая высокоэнергетический характер переломов, множественную травму конечностей, с целью первичной хирургической стабилизации переломов пациенту под эндотрахеальным наркозом в противошоковой



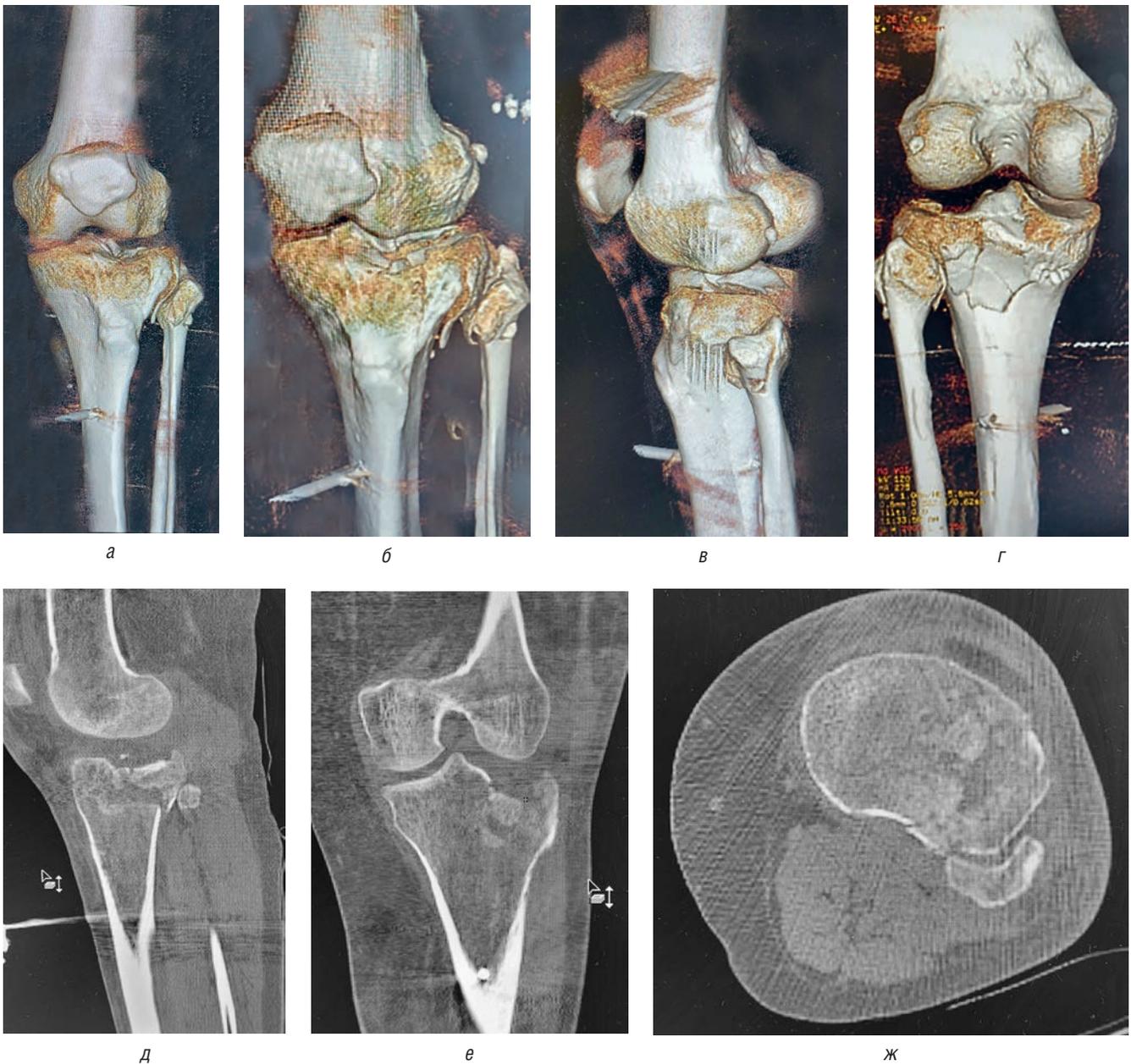
**Рис. 1.** Рентгенограммы и 3D-компьютерная томография правого и левого коленных суставов пациента Ф. в прямой проекции после первичного наложения аппарата внешней фиксации: *а, в* — многооскольчатый перелом проксимального метаэпифиза правой большеберцовой кости; *б, г* — перелом латерального мыщелка левой большеберцовой кости с импрессией суставной поверхности

операционной было выполнено наложение стержневых аппаратов внешней фиксации (АВФ) по схеме бедро–голень с умеренной тракцией, восстановлением оси сегмента и первичной репозицией отломков за счет механизма лигаментотаксиса. Состояние мягких тканей после первичной фиксации в АВФ не было значительно скомпрометировано. Отек в области коленных суставов, верхних третей голени на обеих нижних конечностях был умеренным, клинические признаки компартмент-синдрома отсутствовали.

Учитывая множественный характер повреждений, необходимость анатомичной реконструкции суставных поверхностей ББК через большие открытые

хирургические доступы, окончательный остеосинтез каждой из конечностей проводился в отдельные операционные сессии.

Для контроля положения костных отломков, а также планирования последующих этапов реконструкции суставной поверхности большеберцовой кости выполнены рентгенография и спиральная компьютерная томография (КТ) коленных суставов. Результаты КТ представлены на рис. 2. При анализе 3D-изображения, а также сагиттальных, фронтальных, аксиальных срезов проксимального отдела левой голени были выявлены раскол и импрессия латерального мыщелка (рис. 2).



**Рис. 2.** Данные компьютерной томографии левого коленного сустава пациента Ф.: *а, б, в, г* — 3D-реконструкция проксимального метаэпифиза левой большеберцовой кости; *д, е, ж* — сагиттальный, фронтальный и аксиальный срезы — выявлен перелом наружного мыщелка левой большеберцовой кости с расколом, выходящим на переднелатеральный и заднелатеральный края с участком импрессии суставной поверхности, локализирующейся в центральной части латерального мыщелка

При этом, рассматривая проксимальный метаэпифиз левой ББК, исходя из трехколонной концепции С.Ф. Луо и соавт. (2010) [13], мы отметили, что плоскость раскола латерального мыщелка начинается в переднелатеральном квадранте примерно на середине расстояния между вершиной бугристости ББК и передним краем головки МБК, идет в косом направлении кзади и выходит через задний кортикал ББК примерно в середине задней колонны (рис. 2, ж). В то же время зона импрессии суставной поверхности латерального мыщелка локализуется преимущественно в его перед-

нелатеральном квадранте, сохраняя целостным заднелатеральный «опорный» кортикал (рис. 2, г, д).

Таким образом, для анатомичной репозиции суставной поверхности ББК и восстановления латеральной стабильности коленного сустава признано необходимым произвести реимпакцию импрессионированной части суставной поверхности переднелатерального квадранта, заполнить образовавшийся после поднятия суставной поверхности костный дефект костным трансплантатом, создать субхондральную поддержку суставной поверхности, восстановить



**Рис. 3.** Положение на операционном столе пациента Ф. в ходе операции открытого остеосинтеза плато левой большеберцовой кости из переднелатерального доступа

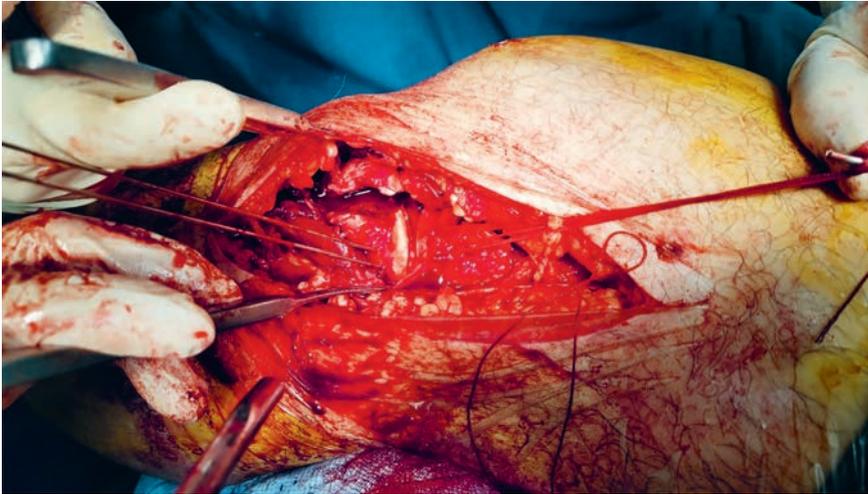
высоту и ширину латерального мыщелка и обеспечить его опору в области переднелатерального и заднелатерального квадрантов. Для реализации намеченной стратегии мы применили переднелатеральный хирургический доступ в модификации М. Krause и соавт. (2016) с остеотомией латерального надмыщелка бедренной кости с целью расширения визуализации суставной поверхности латерального плато, мобилизации так называемого парафибулярного промежутка, а также забора костного аутотрансплантата из латерального мыщелка бедренной кости [16]. Для восстановления опоры заднелатерального фрагмента планировалось применить технику «rimplate», описанную J.W. Cho и соавт. (2017). Эта техника заключается в субхондральном горизонтальном позиционировании отмоделированной «полукругом» пластины с установкой одного из концов пластины над головкой МБК и фиксации ее в субхондральном слое эпифиза ББК спереди [17]. Таким образом достигается поддержка суставной поверхности переднелатерального и

заднелатерального фрагментов наружного мыщелка ББК без необходимости выделения и мобилизации общего малоберцового нерва и без риска повреждения подколенной артерии и передней большеберцовой артерии в месте ее прохождения через межкостную мембрану. В качестве основной опорной пластины планировалось применить стандартную проксимальную латеральную опорную пластину для большеберцовой кости анатомической формы с угловой стабильностью винтов.

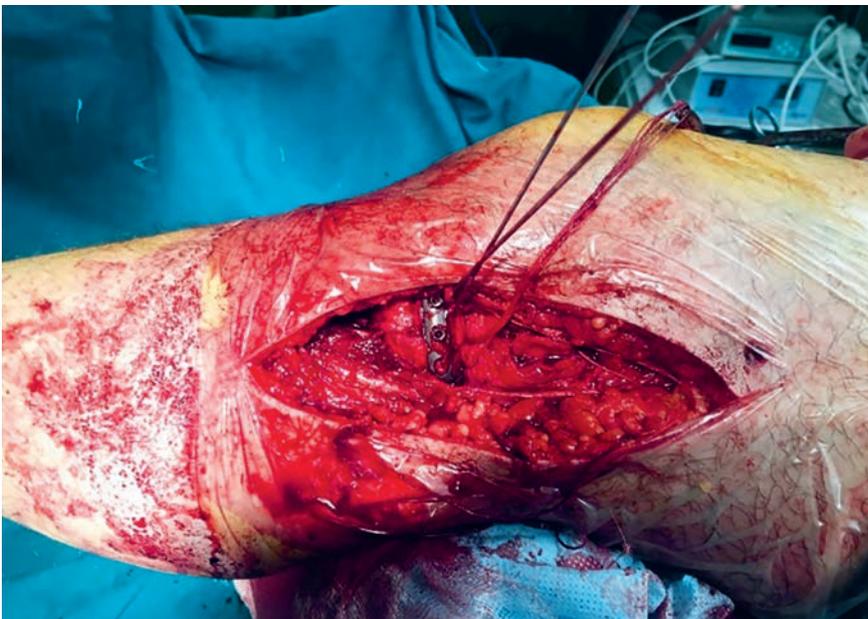
Намеченный план оперативного вмешательства был осуществлен на 8-е сутки после травмы. Из положения пациента на спине с приподнятой левой половиной тела (полубокком) и уложенной на мягкий валик левой нижней конечностью произведен демонтаж АВФ левой нижней конечности. Используемая укладка позволила позиционировать нижнюю конечность в боковом относительно плоскости стола положении и сгибать конечность в коленном суставе вплоть до  $90^\circ$  (рис. 3).

После обработки операционного поля по стандартной технике был выполнен переднелатеральный продольный доступ над бугорком «Gerdy» с рассечением кожи, подкожной клетчатки, илеотибиального тракта по ходу кожного разреза. После поднадкостничного отсечения листков илеотибиального тракта произведена сублимбальная артротомия и обнажена переднелатеральная часть суставной поверхности плато ББК. Сгибание коленного сустава до угла  $90^\circ$  позволило продолжить поднадкостничный доступ к латеральной поверхности заднелатерального квадранта плато ББК. Далее была визуализирована область латерального надмыщелка бедренной кости в месте прикрепления малоберцовой боковой коллатеральной связки. Произведена остеотомия надмыщелка в виде кортикальной пластины размером  $2,0 \times 2,0$  см. Латеральный мениск прошит и временно приподнят «держалками». Отведение фрагмента латерального надмыщелка вместе с прикрепленными к нему латеральными боковыми связками с помощью ретрактора типа Хомана, установленного за задний край заднелатерального плато, позволило визуализировать зону импрессии (рис. 4).

Доступ к зоне импрессии для реимпакции суставной поверхности произведен через линию вертикального перелома в области переднелатерального фрагмента латерального мыщелка (см. рис. 4). Импрессированная часть суставной поверхности ББК состояла из множества фрагментов суставного хряща и субхондральной кости. Она приподнята, образовавшая под ней полость заполнена костными чипсами, взятыми из латерального мыщелка бедренной кости. Таким образом, после возврата на место отведенной части наружной стенки переднелатерального



**Рис. 4.** Вид операционной раны после рассечения илеотибиального тракта, сублимбальной артротомии и остеотомии латерального надмыщелка бедра с визуализацией зоны импрессии латерального мыщелка большеберцовой кости

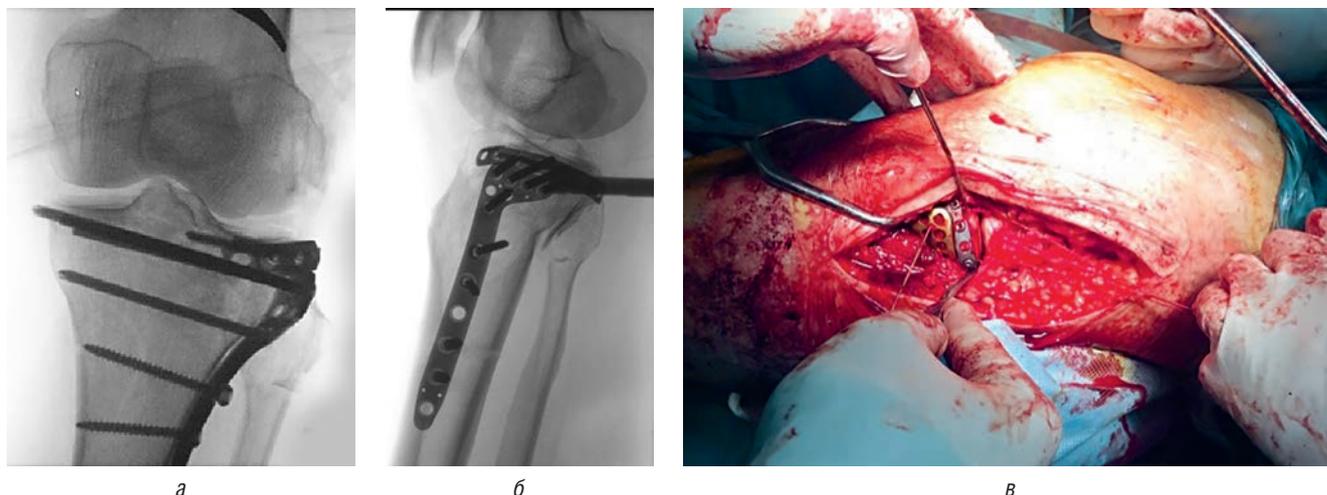


**Рис. 5.** Вид операционной раны после фиксации заднелатерального и переднелатерального фрагментов циркулярно уложенной пластины 1/3 трубки

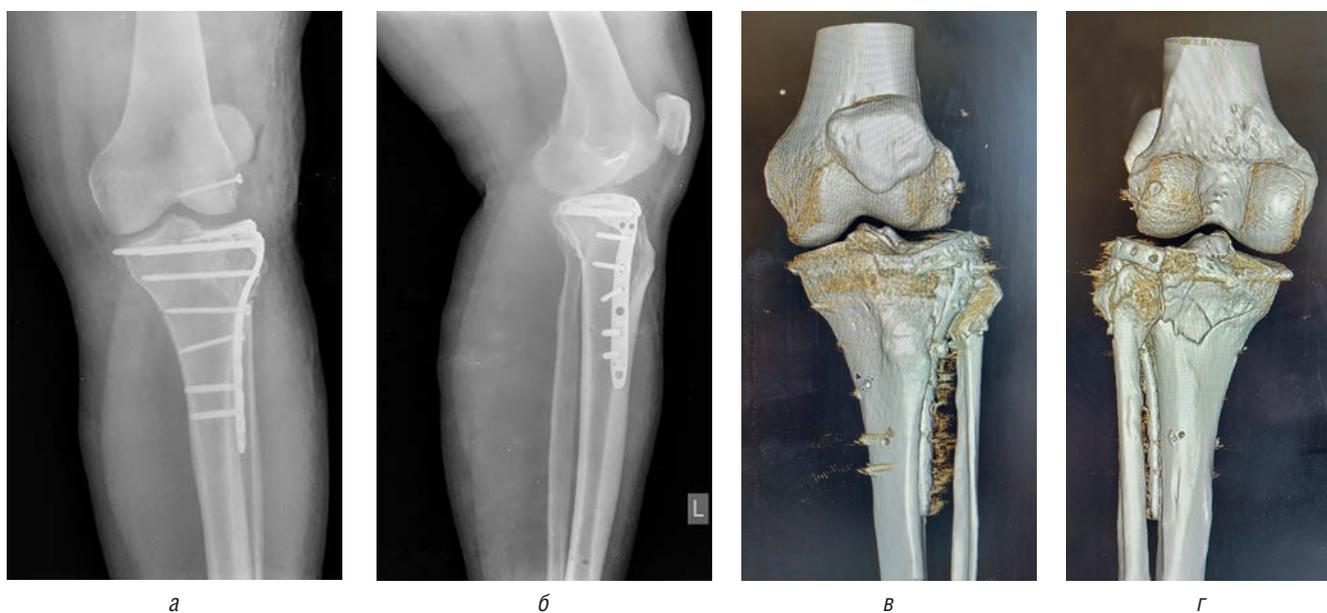
фрагмента и ее компрессии остроконечными щипцами целостность суставной поверхности и всего латерального мыщелка ББК была восстановлена. Произведена временная фиксация достигнутой репозиции суставной поверхности субхондрально введенными спицами Киршнера. Для поддержки суставной поверхности всего латерального мыщелка, то есть переднего и заднего его фрагментов, по краю суставной поверхности в горизонтальной плоскости установлена отмоделированная по окружности пластина 1/3 трубки. Мобилизация так называемого парафибулярного пространства позволила завести пластину кзади для опоры заднелатерального фрагмента, как и рекомендовано J.W. Cho и соавт. (2017).

Пластина фиксирована 3,5-мм кортикальными винтами, установленными через отверстия переднелатеральной части пластины горизонтально в субхондральном слое (рис. 5).

Окончательная фиксация латерального мыщелка ББК произведена опорной пластиной, установленной тотчас ниже «циркулярной» с введенными в нее винтами с угловой стабильностью, 4,0 мм. Три винта в диафизарную часть пластины введены через отдельный продольный мини-доступ. Остеотомированный фрагмент латерального надмыщелка бедренной кости фиксирован стягивающим винтом. Все этапы репозиции и фиксации контролировались рентгенологически электронно-оптическим



**Рис. 6.** ЭОП рентгенограммы в прямой и боковой проекциях (а, б), вид операционной раны после завершения имплантации пластин. Вид операционной раны после фиксации циркулярно уложенной третьетрубчатой пластиной заднелатерального и переднелатерального фрагментов (в)

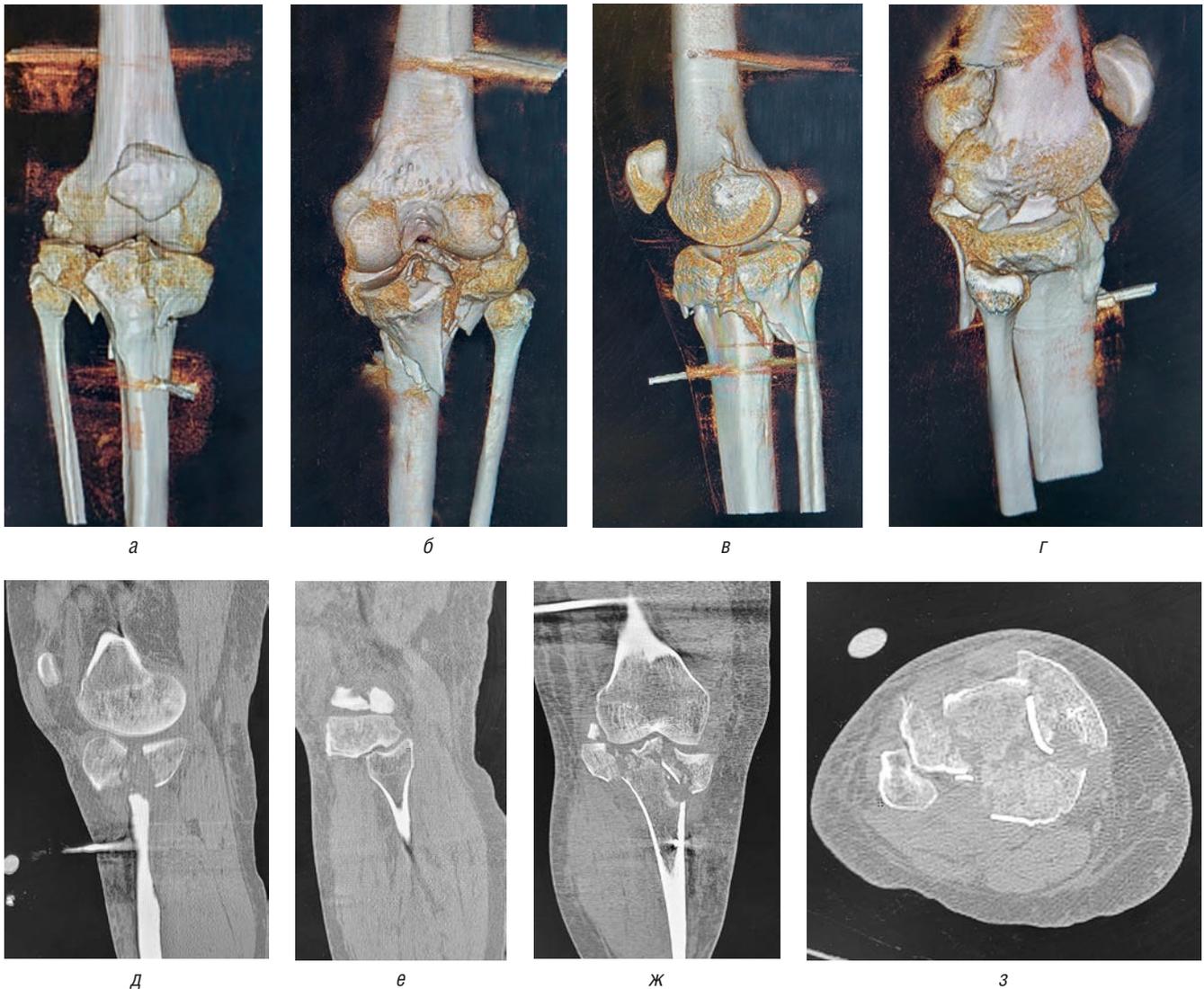


**Рис. 7.** Контрольные послеоперационные рентгенограммы в прямой и боковой проекциях (а, б), 3D КТ-изображение: в — вид спереди; г — вид сзади

преобразователем (ЭОП) в прямой и боковой проекциях (рис. 6). Ушивание послеоперационных ран произведено по стандартной технологии с подшиванием края латерального мениска к краю ББК, восстановлением илеотибиального тракта, послойным швом подкожной клетчатки и кожи. Результат операции представлен на контрольных рентгенограммах и послеоперационном КТ (рис. 7). Отмечается восстановление анатомии суставной поверхности латерального мыщелка левой ББ кости.

Остеосинтез плато правой ББК произведен во вторую операционную сессию на 14-е сутки после травмы. Как и в случае левой нижней конечности, при подготовке к операции был проведен тщательный анализ данных КТ, фронтальных, сагиттальных, аксиальных

срезов и 3D-изображений плато правой ББК (рис. 8). Выявлено, что перелом проксимального отдела правой ББК представлен в виде раскола медиального мыщелка, имеющего переднемедиальный и заднемедиальный фрагменты, разделенные во фронтальной плоскости и ротированные вокруг сагиттальной оси. При этом дистальная верхушка раскола заднемедиального фрагмента находится кзади от заднемедиального края ББК. Исходя из такой конфигурации перелома, для репозиции и фиксации медиального мыщелка необходимо обеспечить межфрагментарную компрессию между переднемедиальными и заднемедиальными фрагментами винтами, введенными в сагиттальной плоскости перпендикулярно фронтальной плоскости раскола. В то же время при репозиции



**Рис. 8.** Данные компьютерной томографии правого коленного сустава пациента Ф.: а–г — 3D-реконструкция проксимального метаэпифиза левой большеберцовой кости, вид с разных сторон; д–з — сагиттальный, фронтальный и аксиальный срезы — выявлен многооскольчатый двумышцелковый перелом плато правой большеберцовой кости

требуется визуальный контроль кортикального контакта вершины заднемедиального фрагмента, так как достижение анатомичной репозиции этой области означает полное восстановление анатомии суставной поверхности. Опорные пластины при такой конфигурации перелома медиального мыщелка могут быть «простыми», так как при корректной репозиции восстанавливается опора на кортикал, но они должны располагаться в двух плоскостях: по переднемедиальной и задней поверхностям [12]. Таким образом, доступ к медиальному мыщелку должен обеспечивать одновременную визуализацию медиальной поверхности плато в области раскола суставной поверхности и задней поверхности медиального мыщелка в области верхушки заднемедиального фрагмента.

Перелом латерального мыщелка также произошел преимущественно по механизму раскола, при

этом значительная часть суставной поверхности и переднелатерального, и заднелатерального фрагментов осталась целой, не подверглась импрессии, а сместилась кнаружи. Зона импрессии была расположена только в центральной части, а доступ к ней был возможен только через линию вертикального перелома в переднелатеральном фрагменте. Для репозиции суставной поверхности латерального мыщелка требовалось произвести ревизию зоны центральной импрессии, ее элевацию и боковую компрессию «отколотой» части латерального мыщелка ББК.

Для реализации намеченной стратегии было запланировано применение комбинации заднемедиального и переднелатерального доступов из положения пациента на животе полубокком с наклоном в 45° с позиционированием правой нижней конечности на «подушке» с возможностью ее сгибания под прямым



**Рис. 9.** Положение на операционном столе пациента Ф. в ходе операции открытого остеосинтеза плато правой большеберцовой кости через заднемедиальный и переднелатеральный доступы

углом и полного разгибания (рис. 9). Такое положение позволило выполнить оба доступа без смены стерильного белья и поворота пациента.

Реконструкцию суставной поверхности начали с заднемедиального доступа, описанного многими авторами [2, 3, 13], выполняя продольный разрез кожи по медиальной границе медиальной головки икроножной мышцы. Рассечение поверхностной фасции и поднадкостничное отведение медиальной головки икроножной мышцы позволило обнажить заднюю поверхность медиального мыщелка и область его перелома. Диссекция кпереди и проксимальнее от медиальной коллатеральной связки и сухожилий «гусиной лапки» позволила выполнить сублимбальную

артротомию в проекции линии перелома между передним и задним фрагментами медиального мыщелка (рис. 10). Межфрагментарная компрессия фронтальной плоскости перелома под визуальным контролем суставной поверхности произведена с помощью остроконечного костодержателя и введения двух стягивающих винтов для губчатой кости 4,0 мм с короткой резьбой (рис. 10, б). Репозиция заднемедиального фрагмента проводилась от верхушки последнего с установкой противоскользкой пластины 1/3 трубки (рис. 10, в). В качестве медиальной опоры по переднемедиальной поверхности внутреннего мыщелка установлена анатомичная медиальная пластина с фиксацией кортикальными винтами 3,5 мм и винтами с угловой стабильностью 4,0 мм. Длина винтов в медиальном мыщелке подбиралась таким образом, чтобы они не переходили в область латерального мыщелка, во избежание возможного конфликта при дальнейших манипуляциях с латеральной стороны. Результат репозиции и фиксации медиального мыщелка ББК представлен на рис. 10, г, д.

Остеосинтез латерального мыщелка произведен из переднелатерального хирургического доступа из того же положения пациента на операционном столе. Выполнена стандартная сублимбальная артротомия в переднелатеральной области латерального мыщелка. Через вертикальную линию раскола после частичного отведения латерального фрагмента выявлена и репонирована вдавленная часть суставной поверхности центральной части латерального мыщелка. После компрессии отколотой части латерального мыщелка остроконечными костодержателями и временной фиксации спицами Киршнера суставная поверхность латерального мыщелка была восстановлена. Для создания субхондральной опоры установлены два 4,0 мм винта с короткой резьбой во фронтальной плоскости перпендикулярно плоскости раскола латерального мыщелка. Окончательная фиксация произведена анатомичной опорной латеральной пластиной с угловой стабильностью винтов.

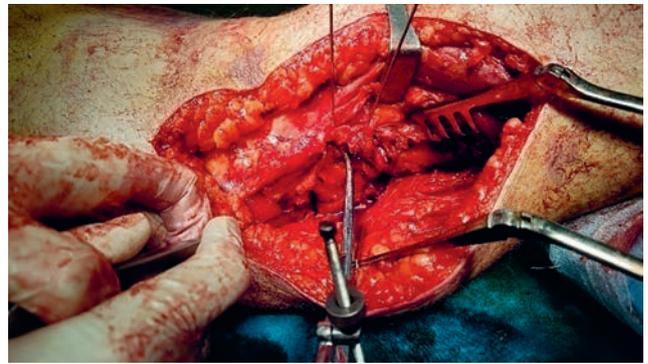
Диафизарная часть пластины фиксирована из отдельного мини-доступа. Все этапы реконструкции проксимального метаэпифиза плато ББК контролировались интраоперационной флюорографией в двух стандартных проекциях (рис. 11, г, д). Мануальный контроль показал восстановление стабильности сустава. Послойное ушивание послеоперационных ран выполнено по стандартной методике без их дренирования.

## Результаты исследования

Послеоперационный период протекал без осложнений. Послеоперационные раны зажили первичным



а



б



в

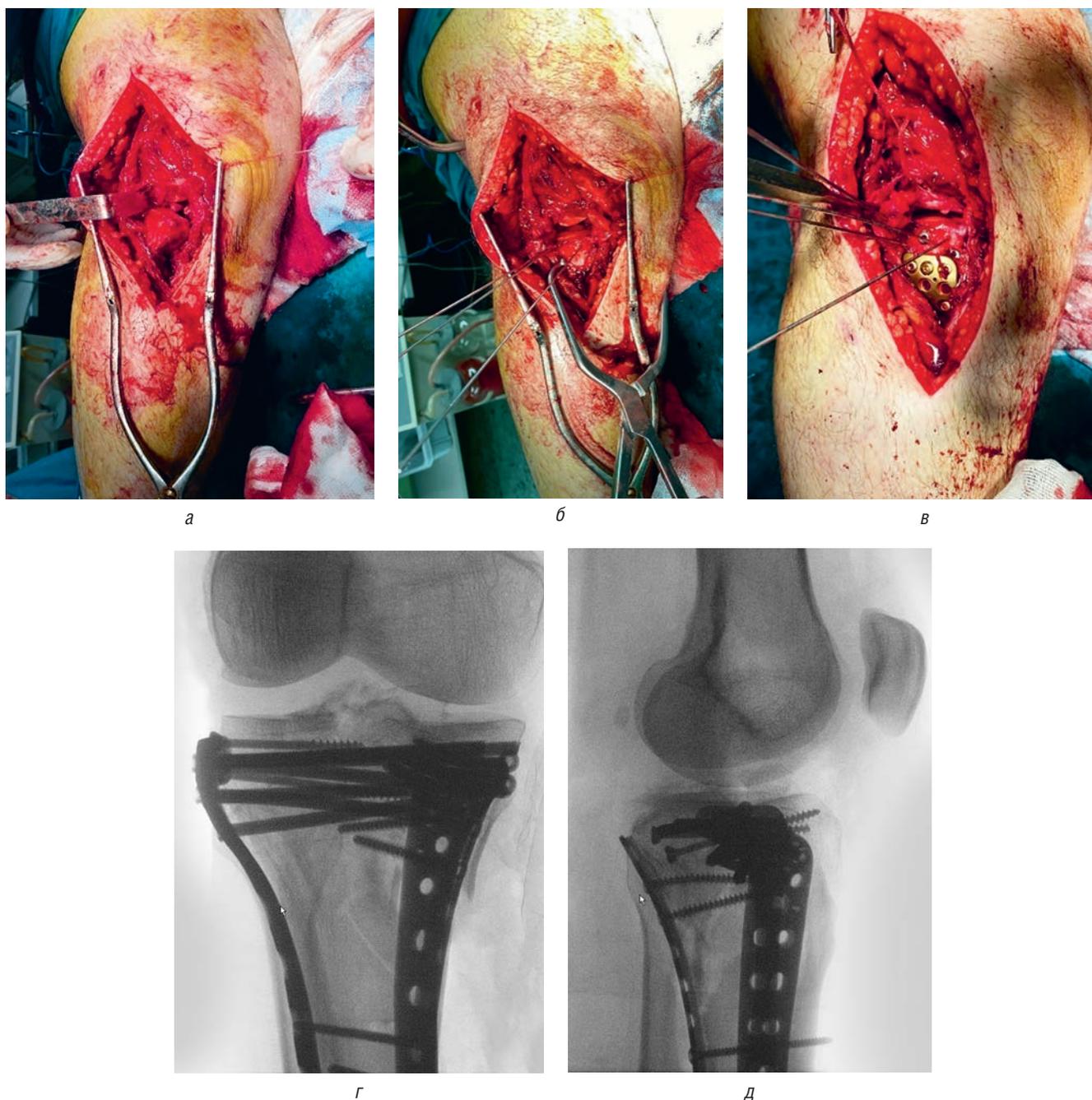


г



д

**Рис. 10.** Сублимбальная артротомия в проекции линии перелома между передним и задним фрагментами медиального мыщелка: а — прямой заднемедиальный хирургический доступ; б — этап наложения остроконечного костодержателя для репозиции медиального мыщелка; в — этап установки третьетрубчатой пластины по задней поверхности медиального мыщелка большеберцовой кости; г — этап установки медиальной опорной пластины; д — ЭОП рентгенограмма после фиксации медиального мыщелка



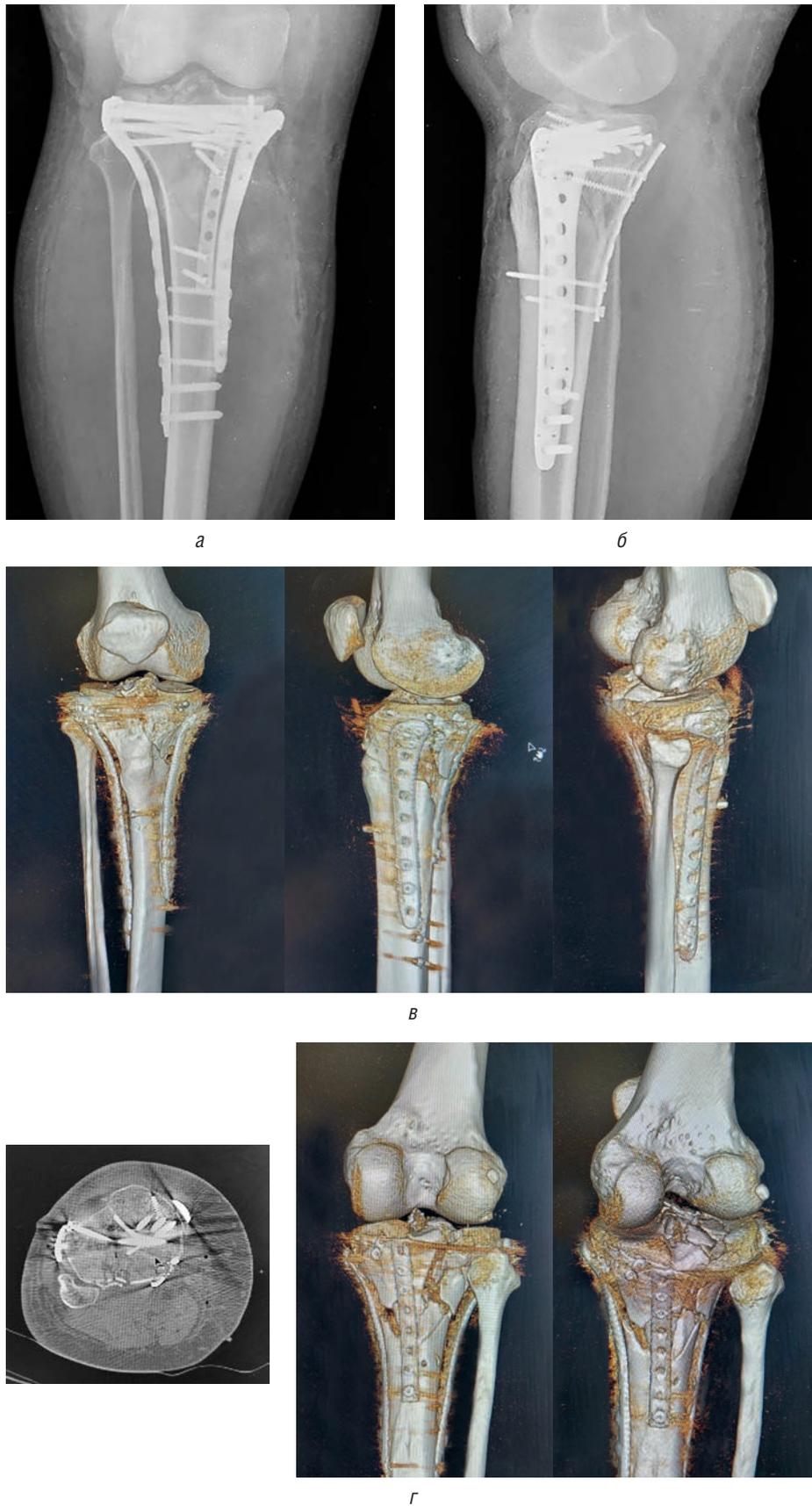
**Рис. 11.** Этапы репозиции и фиксации из переднелатерального доступа: *а* — визуализация зоны импрессии; *б* — открытая прямая репозиция и временная фиксация костодержателями и спицами Киршнера; *в* — установка стягивающих винтов 4,0 мм и опорной пластины; *г, д* — интраоперационные рентгенограммы ЭОП для контроля репозиции отломков и положения имплантатов

натяжением. Имобилизация конечностей не проводилась, со 2-го дня после операции начата лечебная физкультура в виде активных движений в коленных суставах. Осевую нагрузку исключили до 3 мес после операции. На этом сроке начата ходьба на костылях.

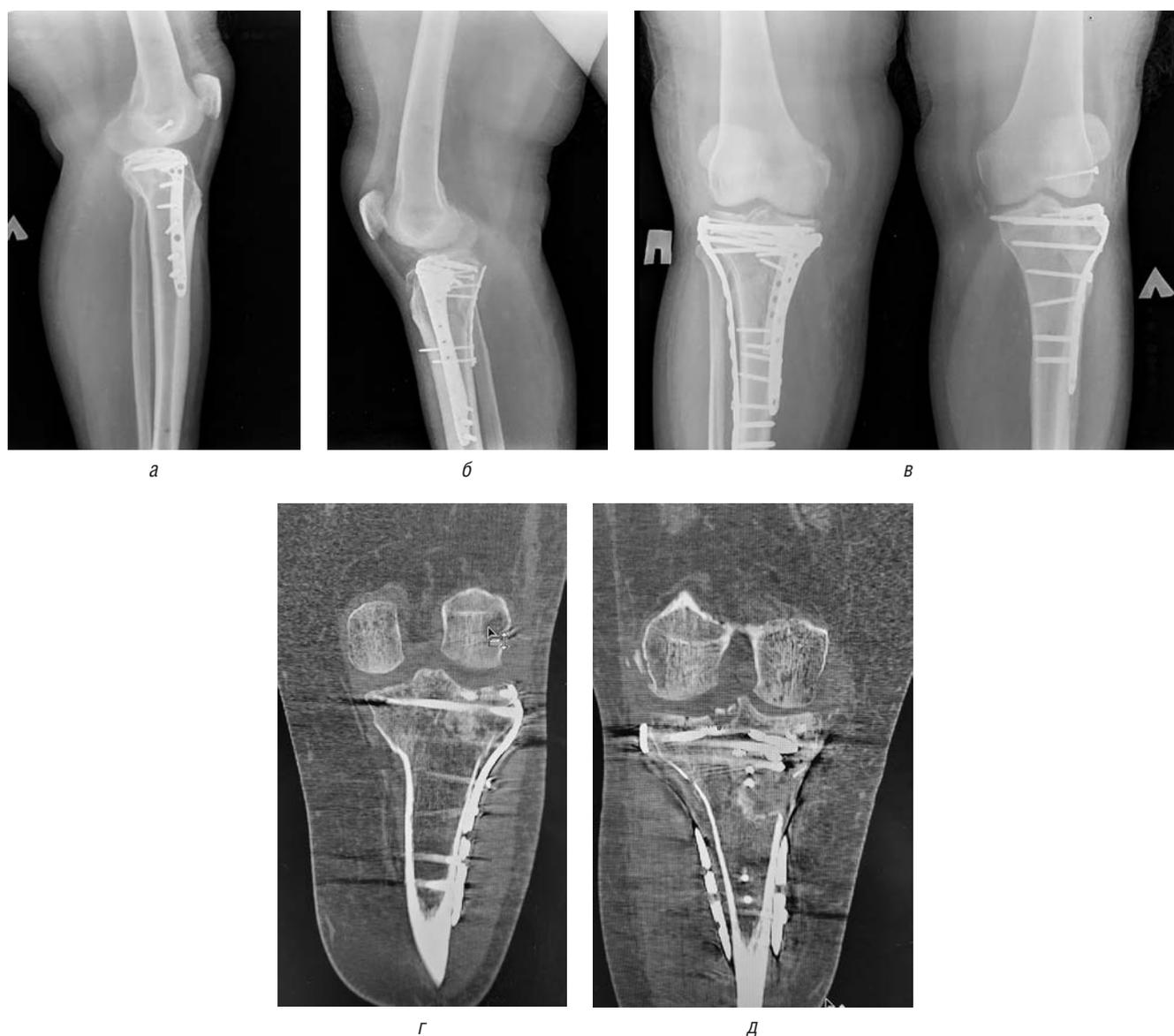
На осмотре в срок 3 мес после операции сгибание и разгибание левой нижней конечности в коленном суставе составило 90–180°, правой нижней конечности — 130–180°. Пациент продолжил ре-

билитационное лечение. На контрольных рентгенограммах и компьютерных томограммах отмечается отсутствие явлений нестабильности, миграции имплантатов и вторичного смещения костных отломков (рис. 12, 13).

Через 6 мес после травмы пациент осмотрен повторно. Он ходит с тростью. Сохраняются умеренные боли в правом коленном суставе. Сгибание в левом коленном суставе до 80°, разгибание 180°. Сгибание в правом коленном суставе 95°, разгибание



**Рис. 12.** Контрольные послеоперационные рентгенограммы в прямой и боковой проекциях (а, б), 3D КТ-изображение: в — вид спереди, с медиальной и латеральной сторон; г — аксиальный срез и вид сзади



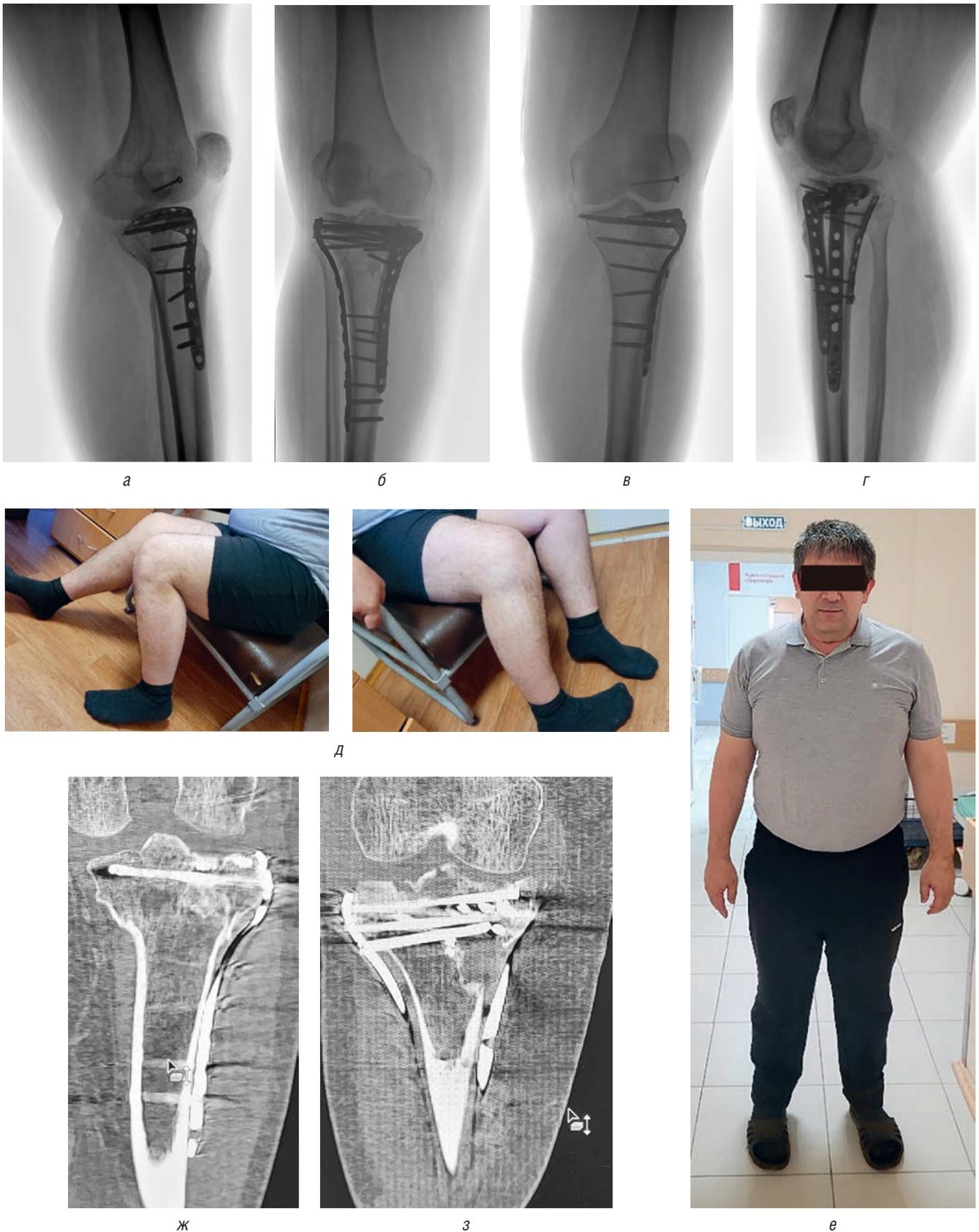
**Рис. 13.** Контрольные рентгенограммы и данные КТ обеих конечностей в срок 3 мес после операции: *а* — боковая проекция левого коленного сустава; *б* — боковая проекция правого коленного сустава; *в* — прямая проекция обеих нижних конечностей; *г, д* — КТ, фронтальные срезы левой (*г*) и правой (*д*) большеберцовых костей

180°. Функциональный результат по шкале Лисхольм для левого коленного сустава составил 75 баллов, по шкале KSS — 70 баллов. Для правого коленного сустава функциональный результат по шкале Лисхольм составил 69 баллов, по шкале KSS — 65 баллов. На рентгенограммах и компьютерных томограммах, выполненных на этом сроке, отмечается наличие признаков консолидации переломов без тенденции к смещению отломков и миграции имплантатов (рис. 14).

### Обсуждение результатов

Хирургическое лечение переломов плато большеберцовой кости с повреждением фрагментов задней

части латерального и медиального мыщелков является нерешенной проблемой современной травматологии. Традиционный подход к остеосинтезу подобных переломов из переднелатерального и стандартного заднемедиального доступов не позволяет выполнить адекватную репозицию с установкой опорных пластин на поврежденные участки мыщелков. Исходя из концепции колонн, которая в последние годы применяется при лечении переломов не только плато большеберцовой кости, но и других метаэпифизарных локализаций, необходимо осуществить фиксацию каждой поврежденной колонны опорной пластиной [18]. При переломах латерального мыщелка ББК проблема достижения заднелатеральных его отделов может быть решена путем выполнения



**Рис. 14.** Контрольные рентгенограммы, данные КТ и функциональный результат обеих конечностей в срок 6 мес после операции: *а* — боковая проекция левого коленного сустава; *б* — прямая проекция обеих нижних конечностей; *в* — боковая проекция правого коленного сустава; *г-е* — функциональный результат; *ж, з* — КТ, фронтальные срезы левой (*ж*) и правой (*з*) большеберцовых костей

заднелатерального доступа с остеотомией головки малоберцовой кости и без ее остеотомии [7, 11, 13]. Оба подхода имеют специфические недостатки. Доступ без остеотомии головки малоберцовой кости дает ограниченные возможности в позиционировании пластины из-за риска повреждения передней большеберцовой артерии. Доступ с остеотомией головки малоберцовой кости не позволяет осуществить полноценную опору заднелатеральной поверхности латерального мыщелка [7, 17]. Для решения этой проблемы нами был использован доступ с остеотомией латерального надмыщелка бедренной кости, что с функциональных позиций равноценно остеотомии головки малоберцовой кости, но является более предпочтительным вследствие большей площади контакта остеотомированных поверхностей при рефиксации, а также отсутствии конфликта с металлоконструкциями, что встречается при рефиксации остеотомированной головки малоберцовой кости. Интерес представляет и то, что этот хирургический доступ описан в литературе, но применяется крайне редко, несмотря на его очевидные преимущества [16]. Безусловно, этот хирургический доступ, как и доступ с остеотомией головки малоберцовой кости, не позволяет установить стандартную опорную пластину на заднелатеральную поверхность латерального мыщелка ББК. Нами эта проблема решена использованием установки пластины 1/3 трубки в горизонтальной плоскости с фиксацией ее только спереди. Эта техника, позволяющая создать опору заднелатерального фрагмента без сопровождающихся значительной травматизацией и опасностью повреждения клинически значимых сосудов и нервов манипуляций, описана в литературе, но также применяется крайне редко [17]. Безусловно, для адекватной фиксации всего комплекса повреждений необходима дополнительная имплантация опорной мыщелковой пластины, что и было выполнено нами в представленном случае с использованием традиционной методики.

Обсуждая вопросы использования заднемедиального хирургического доступа, следует сказать о том, что традиционно он применяется для визуализации и остеосинтеза переломов медиального мыщелка ББК с позиционированием опорной пластины на медиальную и/или заднемедиальную поверхность медиального мыщелка [1–3]. Нами же показано, что при диссекции тканей заднего отдела коленного сустава из этого хирургического доступа возможна имплантация опорной пластины на заднемедиальную поверхность плато ближе к задней его поверхности. При этом в силу ограничений доступа отсутствует возможность введения винтов в проксимальную часть пластины, однако опорная функция пластины не вызывает сомне-

ний. Теоретически введения винтов в проксимальную часть позиционируемой на задней поверхности плато ББК пластины из заднемедиального доступа можно было добиться, превратив линейный доступ в реверсивный L-образный [13], но это увеличило бы травматичность операции, не обеспечив значимых преимуществ в качестве фиксации.

Отдельно хотелось бы остановиться о положении больного на операционном столе. При использовании стандартных позиций на спине и на животе при необходимости последовательного выполнения операций из передних и задних модификаций доступов к коленному суставу хирург вынужден менять положение больного, что связано с увеличением длительности оперативного вмешательства, а также с необходимостью повторной обработки операционного поля и рук хирурга. Предложенная нами техника позволяет выполнить два доступа без изменения позиционирования пациента на операционном столе.

## Заключение

Основополагающие принципы лечения внутрисуставных переломов, к которым относятся анатомичная репозиция фрагментов суставной поверхности и стабильная их фиксация с обеспечением ранних активных движений при сохранении биологии зоны травмы являются незыблемыми. Однако в ряде случаев, особенно при лечении многооскольчатых переломов метаэпифизарных локализаций, практическая реализация этих принципов вызывает большие сложности. В особенности эти проблемы свойственны остеосинтезу переломов плато большеберцовой кости с повреждением задней колонны. Концепция лечения этих травм заключается в тщательной диагностике с выявлением всех компонентов повреждения, их локализации и типа, на основании чего строится предоперационное планирование. Безусловно, положительного результата операции, заключающегося в циркулярной фиксации всех поврежденных колонн без критической девитализации мягких тканей и кости в области травмы, можно добиться разными путями. Отсутствие одного общепринятого протокола лечения подобных повреждений свидетельствует об отсутствии значимых преимуществ того или иного подхода.

Представленный нами клинический случай показал, что комбинация модифицированных переднелатерального и заднемедиального доступов в сочетании с применением анатомичных имплантатов, обеспечивающих субхондральную поддержку фрагментов суставной поверхности, позволяет стабильно фиксировать даже сложные переломы плато ББК. Каче-

ство достигнутой фиксации препятствует вторичному смещению отломков и позволяет рано начинать активные, прежде всего сгибательные, движения в коленном суставе. Восстановление осевых взаимо-

отношений в конечности, сохранение стабильности сустава в целом позволяют рассчитывать на хорошие функциональные результаты даже при обширном разрушении суставной поверхности.

## Список литературы

- Hong G., Huang X., Lv T., Li X. An analysis on the effect of the three-incision combined approach for complex fracture of tibial plateau involving the posterolateral tibial plateau. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2020; 15 (1). doi: 10.1186/s13018-020-1572-4.
- Shen Q.J., Zhang J.L., Xing G.S. et al. Surgical treatment of lateral tibial plateau fractures involving the posterolateral column. *Orthop Surg.* 2019; 11 (6): 1029–1038.
- Buckley R.E., Moran C.G., Apivatthakakul Th. AO principles of fracture management. 3<sup>rd</sup> ed. Thieme 2018: 1120.
- Thamyongkit S., Fayad L.M., Jones L.C., Hasenboehler E.A., Sirisree-treerux N., Shafiq B. The distal femur is a reliable guide for tibial plateau fracture reduction: a study of measurements on 3D CT scans in 84 healthy knees. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2018; 13: 224.
- Kfuri M., Schatzker J. Revisiting the Schatzker classification of tibial plateau fractures. *Injury* 2018; 49 (12): 2252–2263. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.11.010>.
- Krause M., Preiss A., Müller G., Madert J., Fehske K., Neumann M.V. et al. Intraarticular tibial plateau fracture characteristics according to the «ten segment classification». *Injury* 2016; 47: 2551–2557.
- Kokkalis Z.T., Iliopoulos I.D., Pantazis C., Panagiotopoulos E. What's new in the management of complex tibial plateau fractures? *Injury* 2016; 47 (6): 1162–1169. doi: 10.1016/j.injury.2016.03.001.
- Court-Brown Ch.M., Heckman J.D., McQueen M.M., Ricci W.M., Tornetta P. (III), McKee M.D. Rockwood and Green's fractures in adults. 8<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer Health; 2015: 2769.
- Chang S.M., Hu S.J., Zhang Y.Q., Yao M.W., Ma Z., Wang X. et al. A surgical protocol for bicondylar four-quadrant tibial plateau fractures. *Int. Orthop.* 2014; 38 (12): 2559–2564.
- Luo C.F., Sun H., Zhang B., Zeng B.F. Three-column fixation for complex tibial plateau fractures. *J. Orthop. Trauma* 2010; 24 (11): 683–692.
- Ruedi T.P., Buckley R.E., Moran C.G. AO Principles of Fracture Management. 2<sup>nd</sup> ed. Stuttgart; Thieme, 2007: 1106.
- Cho J.-W., Kim J., Cho W.-T., Kim J.-K., Samal P., Gujjar P.H. et al. Approaches and fixation of the posterolateral fracture fragment in tibial plateau fractures: a review with an emphasis on rim plating via modified anterolateral approach. *International Orthopaedics* 2017; 41 (9): 1887–1897. doi: 10.1007/s00264-017-3563-6.
- Беленький И.Г., Сергеев Г.Д., Кочиш А.Ю. и др. Остеосинтез сложных переломов дистального отдела бедренной кости с утратой медиальной стабильности: сравнительный анализ традиционного и оригинального малоинвазивного методов. *Медицинский альянс* 2022; 10 (1): 58–68 [Belen'kij I.G., Sergeev G.D., Kochish A.Yu. i dr. Osteosynthesis of complex fractures of the distal femur with loss of medial stability: a comparative analysis of traditional and original minimally invasive methods. *Medicinskij al'yans* 2022; 10 (1): 58–68 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2022-10-1-58-68. EDN YBEFMS.
- Беленький И.Г., Кочиш А.Ю., Кислицын М.А., Майоров Б.А. Выбор хирургического доступа для остеосинтеза при переломах латерального мыщелка большеберцовой кости. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях 2020; (2): 10–20 [Belen'kij I.G., Kochish A.Yu., Kislicyn M.A., Majorov B.A. The choice of surgical approach for osteosynthesis in fractures of the lateral condyle of the tibia. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah* 2020; (2): 10–20 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2020-0-2-10-20>.
- Кислицын М.А., Беленький И.Г., Майоров Б.А., Кочиш А.Ю. Результаты остеосинтеза переломов заднего отдела латерального мыщелка большеберцовой кости с использованием переднелатерального хирургического доступа. Кафедра травматологии и ортопедии 2019; (2): 48–56 [Kislicyn M.A., Belen'kij I.G., Majorov B.A., Kochish A.Yu. Results of osteosynthesis of fractures of the posterior lateral condyle of the tibia using the anterolateral surgical approach. *Kafedra travmatologii i ortopedii* 2019; (2): 48–56 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2019.2.48-56>.
- Кочиш А.Ю., Кислицын М.А., Беленький И.Г. и др. Анатомо-клиническое обоснование заднелатерального трансмалоберцового доступа для остеосинтеза переломов заднелатеральной колонны плато большеберцовой кости. *Травматология и ортопедия России* 2019; 25 (3): 112–123 [Kochish A.Yu., Kislicyn M.A., Belen'kij I.G. i dr. Anatomical and clinical substantiation of the posterolateral transperoneal approach for osteosynthesis of fractures of the posterolateral column of the tibial plateau. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* 2019; 25 (3): 112–123 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-3-112-123>.
- Беленький И.Г., Кочиш А.Ю., Майоров Б.А., Сергеев Г.Д., Кислицын М.А., Обухов П.А. Анализ структуры переломов длинных костей, формирующих коленный сустав, в городском многопрофильном стационаре. *Современные проблемы науки и образования* 2018; (6) [Belen'kij I.G., Kochish A.Yu., Majorov B.A., Sergeev G.D., Kislicyn M.A., Obuhov P.A. Analysis of the structure of fractures of long bones forming the knee joint in an urban multidisciplinary hospital. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2018; (6) (In Russ.)]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28384> 2 GOST R 52623.3–2015.
- Беленький И.Г., Кочиш А.Ю., Кислицын М.А. Переломы мыщелков большеберцовой кости: современные подходы к лечению и хирургические доступы (обзор литературы). *Гений ортопедии* 2016; (4): 114–122 [Belen'kij I.G., Kochish A.Yu., Kislicyn M.A. Fractures of the condyles of the tibia: modern approaches to treatment and surgical approaches (literature review). *Genij ortopedii* 2016; (4): 114–122 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 23.08.2022 г.

**Сведения об авторах:**

*Майоров Борис Александрович* — кандидат медицинских наук, заведующий травматолого-ортопедическим отделением № 2 Всеволожской межрайонной клинической больницы; 188643, Всеволожский район Ленинградской области, Всеволожск, Колтушское шоссе, д. 20; доцент кафедры общей хирургии с курсом травматологии и ортопедии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: bmayorov@mail.ru; ORCID 0000-0003-1559-1571;

*Беленький Игорь Григорьевич* — доктор медицинских наук, руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А; профессор кафедры общей хирургии, руководитель курса травматологии и ортопедии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: belenkiy.trauma@mail.ru; ORCID 0000-0001-9951-5183;

*Сергеев Геннадий Дмитриевич* — младший научный сотрудник отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А; ассистент кафедры общей хирургии с курсом травматологии и ортопедии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: gdsergeev@gmail.com; ORCID 0000-0002-8898-503X;

*Григорян Феликс Сергеевич* — кандидат медицинских наук, доцент 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: drgrigorian@mail.ru; ORCID 0000-0003-4924-1203;

*Олейник Алексей Владиславович* — младший научный сотрудник отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А; e-mail: oleynik77@gmail.com; ORCID 0000-0003-2748-0588.



## 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



# Влияние реваскуляризации миокарда на патофизиологию постинфарктного ремоделирования сердца у пациентов пожилого и старческого возраста

Н.Г. Лукьянов<sup>1,2</sup>, Г.Г. Хубулава<sup>2</sup>, М.Э. Рядинский<sup>3</sup>, К.Д. Михайлова<sup>2</sup>,  
К.Л. Козлов<sup>1,2</sup>, В.В. Мишагин<sup>1,2</sup>, Н.Н. Яковлев<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

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

<sup>4</sup>Александровская больница, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

## Effect of myocardial revascularization on the pathogenesis of postinfarction heart remodeling in elderly patients

N. Lukyanov<sup>1,2</sup>, G. Hubulava<sup>2</sup>, M. Riadinskii<sup>3</sup>, K. Mikhaylova<sup>2</sup>,  
K. Kozlov<sup>1,2</sup>, V. Mishagin<sup>1,2</sup>, N. Yakovlev<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

<sup>2</sup>Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

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

<sup>4</sup>Alexandrovska hospital, St. Petersburg

<sup>5</sup>St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

Ишемическая болезнь сердца из года в год остается главной причиной смертности населения России. В Европе ежегодно от различных форм ИБС умирает около 1,8 млн человек, а в мире около 7,3 млн человек. Основная и наиболее часто встречающаяся форма ишемической болезни сердца — инфаркт миокарда. Более 80% смертей, связанных с инфарктом миокарда, приходится на пожилых пациентов. В настоящее время в России наблюдается четкая тенденция демографического старения населения, что делает ишемическую болезнь сердца и, в частности инфаркт миокарда, еще более насущной проблемой. Течение инфаркта миокарда и постинфарктного ремоделирования сердца

у больных пожилого и старческого возраста зачастую тяжелое, приводящее к тяжелейшим осложнениям (большим неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям) и смертельному исходу. «Золотым стандартом» борьбы с последствиями инфаркта миокарда является своевременная реперфузия скомпрометированного коронарного русла. Наиболее часто из всех методов реперфузии применяется коронарное шунтирование, показывающее хорошие отдаленные результаты у молодых пациентов. Однако у пациентов старше 60 лет результаты коронарного шунтирования представляются не столь очевидными, что обусловлено наличием у них сопутствующих заболеваний и других факторов, значительно осложняющих

послеоперационное течение. В этой связи изучение патогенетических аспектов постинфарктного ремоделирования и его обратного развития после операции коронарного шунтирования у пациентов пожилого и старческого возраста является актуальным. Открытым остается вопрос влияния коронарного шунтирования на предупреждение развития потенциально фатальных осложнений инфаркта миокарда. Именно эти вопросы и побудили нас к написанию данной статьи.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, постинфарктное ремоделирование, пожилые пациенты, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, постинфарктный кардиосклероз

### Summary

Coronary heart disease from year to year remains the main cause of death in Russia. In Europe, about 1.8 million people die from various forms of coronary artery disease every year, and about 7.3 million people in the world. The main and most common form of coronary heart disease is myocardial infarction. More than 80% of myocardial infarction-related deaths occur in elderly patients. Currently in Russia there is a clear trend of demographic aging of the population, which makes coronary heart disease and, in particular, myocardial infarction, an even more

pressing problem. The course of myocardial infarction and postinfarction heart remodeling in elderly and senile patients is often severe, leading to most severe complications (major adverse cardiovascular events) and death. The “gold standard” for combating the consequences of myocardial infarction is timely reperfusion of the compromised coronary bed. Coronary artery bypass grafting is the most commonly used of all reperfusion methods, showing good long-term results in young patients. However, in patients older than 60 years, the results of coronary artery bypass grafting are not so obvious, due to the presence of concomitant diseases and other factors that significantly complicate the postoperative course. In this regard, the study of the pathogenetic aspects of post-infarction remodeling and its reverse development after coronary bypass surgery in elderly and senile patients is relevant. The question of the effect of coronary artery bypass grafting on preventing the development of potentially fatal complications of myocardial infarction remains open. That’s exactly what prompted us to write this article.

**Key words:** coronary artery bypass grafting, postinfarction remodeling, elderly patients, ischemic heart disease, myocardial revascularization, postinfarction cardiosclerosis

## Введение

Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) запускает каскад патологических процессов, в результате чего нарушаются морфология и функция сердечной мышцы. На этот каскад впервые обратил внимание N. Sharpe, и в конце 1970-х годов представил научному сообществу его определение — «ремоделирование сердца». В 2000 г. на Международном форуме по ремоделированию сердца было предложено более развернутое определение данного термина: «Ремоделирование представляет собой молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, а также изменение экспрессии генов, которое клинически манифестирует изменением размера, формы и функции сердца после его повреждения» [1]. Основной группой риска по развитию ИМ являются пожилые пациенты. Пожилые люди не только более подвержены ИМ, но и более склонны к неблагоприятному течению постинфарктного ремоделирования (ПР) и развитию потенциально фатальных осложнений ИМ [2]. Пусковым механизмом ПР является гибель кардиомиоцитов (КМ), которая запускает генетические, биохимические, нейроэндокринные, энергетические и другие механизмы, в конечном итоге приводящие к изменению геометрии и функции сердечной мышцы.

## Клеточная гибель

Можно выделить три основных варианта смерти КМ: апоптоз и некроз, рассматриваемые в единой концепции некроптоза, и аутофагию. Множеством исследований уже доказана роль некроза и апоптоза в формировании и развитии ПР [3], поэтому мы сознательно выносим их за скобки нашей работы. Аутофагия — это процесс, происходящий внутри клетки, который обусловлен разрушающим действием лизосом на отработанные или утратившие свою функцию белки цитозоля. Реализуя свои влияния в отношении дефектных белков через работу убиквитинового системы и системы шаперонов, именуемых белками теплового шока (HSP), аутофагия противостоит процессу протеотоксичности [4]. Все же, независимо от вида, прогрессирующая гибель КМ, судя по всему, играет значительную роль в процессе ПР сердца.

**Нейроэндокринные влияния.** Регуляция сердечной деятельности, как в норме, так и при патологии, осуществляется двумя основными системами: симпатoadреналовой системой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Обе эти системы реализуют свое влияние опосредованно, активируя внутриклеточные сигнальные пути, которые стимули-

руют синтез различных белков как в миоцитах, так и в фибробластах, в конечном итоге приводя к гипертрофии и фиброзу миокарда. По последним данным, влияние этих систем не ограничивается внутриклеточными белками (миозин/коллаген 1 и 3 типов), но также они активируют апоптоз и некроз (прямой цитотоксический эффект), факторы роста, матриксные металлопротеиназы (ММП), обуславливают гемодинамическую перегрузку (сужая сосуды и задерживая воду), усиливают оксидативный стресс [5].

**Энергетический обмен.** Большую часть энергии (около 90%) в физиологических условиях КМ получают за счет использования свободных жирных кислот. Оставшийся процент получаемой энергии вполне обоснованно отдается глюкозе. Эти субстраты вступают в цикл лимонной кислоты, метаболизируясь посредством бета-окисления и гликолиза с образованием  $FADH_2$  и  $NADH$  соответственно.  $FADH_2$  и  $NADH$  в дальнейшем реализуются в цепи переноса электронов с образованием и сохранением энергии в виде АТФ [6]. В условиях нарушенной перфузии процентное соотношение субстратов изменяется в пользу глюкозы. Закономерно снижение доли бета-окисления приводит к накоплению триглицеридов (липотоксичности) и митохондриальной атрофии. Результатом этих процессов является недостаточность энергии для миокарда [7].

**Оксидативный стресс (ОС).** ОС обусловлен нарушением баланса между синтезом активных форм кислорода и работой антиоксидантных систем [8]. Активность провоспалительных цитокинов и различных ферментов (ксантиноксидазы, циклооксигеназы, липооксигеназы, глюкозооксидазы, цитохрома P450), нарушения в цепи переноса электронов, системе  $NADH$ -оксидазы приводят к повышенному накоплению активных форм кислорода (АФК). Накопление АФК в процессе ПР сердца вызывает нарушение ряда процессов. Происходит перекисное окисление липидов, белков, в том числе белков, транспортирующих кальций, о которых будет сказано ниже. Повреждаются ДНК. Активируются ММП, что приводит к изменениям внеклеточного матрикса, который усиливает синтез коллагена 1 и 3 типов, ускоряя пролиферацию фибробластов [9]. Стимулируется клеточная апоптозная киназа-1, активирующая ядерный фактор карра В (NF-κB) и индуцирующая апоптоз. Сверхэкспрессия киназы ускоряет гипертрофию [10]. Нарушается работа различных сигнальных путей.

**Транспорт кальция.** Мембранные и внутриклеточные системы, такие как  $Ca$ -каналы L-типа, рецептор рианодина, кальсеквестрин, регулируют доставку  $Ca^{2+}$  к сократительным белкам и стимулируют сердечные сокращения. Активация кальмодулинкиназы и фосфорилирование микропептидного бедка — фосфоламбана активируют фермент  $Ca(2+)$ -АТФазу (SERCA2a),

осуществляющий обратный захват кальция из миоплазмы и рианодиновых рецепторов, что способствует поглощению саркоплазматическим ретикуломом и стимулирует расслабление сердца [11]. Изменения, происходящие в системе транспорта  $Ca^{2+}$  при ПР сердца, включают в себя уменьшение  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа, рецепторов рианодина, снижение активности кальмодулинкиназы и кальсеквестрина, что приводит к увеличению высвобождения  $Ca$  во время диастолы и снижению во время систолы, способствуя дисфункции сердечной мышцы [12].

**Воспалительный ответ.** В ответ на ишемическое повреждение развивается хроническое асептическое воспаление, которое лежит в основе ПР сердца [13]. Воспалительный ответ включает как врожденный, так и приобретенный (адаптивный) иммунные ответы, активирует различные медиаторы воспаления, острофазовые белки. Врожденный иммунный ответ включает миграцию моноцитов периферической крови в очаг повреждения и их дифференцировку в макрофаги. Система моноциты/макрофаги играет огромную роль в переходе от ишемического повреждения в регенеративную фазу постинфарктного восстановления [14].

В то время как адаптивный иммунитет вызывает более специфический иммунный ответ, опосредуемый В- и Т-клетками, модуляция адаптивного иммунного ответа, как показано в исследованиях, играет положительную роль в процессе ремоделирования миокарда [15].

Увеличение продукции провоспалительных агентов ФНО-α, IL-6, IL-1β и некоторых МПП инактивирует деградацию и резорбцию некротизированных участков КМ и экстрацеллюлярного матрикса, что, в свою очередь, способствует развитию эксцентрической гипертрофии и снижению инотропных возможностей миокарда [5, 16].

Противовоспалительные цитокины, представленные IL-10, IL-4, TGF-β, действуют в противоположном направлении, ингибируя активность макрофагов и выработку провоспалительных цитокинов, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, NK-кВ, стимулируют синтез тканевых ингибиторов ММП моноцитами, синтез внеклеточного матрикса, угнетают биосинтез фибриногена, адгезию ЛПНП к эндотелию сосудов [17].

**Фиброз и экстрацеллюлярный матрикс.** В концепции постинфарктного фиброза миокарда справедливо выделить две стадии — раннего и позднего ПР. Стадия раннего ПР характеризуется деградацией межклеточных коллагеновых мостиков сериновыми протеазами и активированными ММП, которые высвобождаются из пришедших в очаг асептического воспаления нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, а также активируются свободными радикалами.

Последовательно эти процессы приводят к разрушению внеклеточного матрикса, укорочению миофибрилл и дилатации ЛЖ [9, 17]. В стадии позднего ПР происходят гипертрофия КМ и формирование коллагенового рубца, стабилизирующего нагрузку растягивающих сил, тем самым предотвращая дальнейшую деформацию сердца. Формированию рубца предшествует отложение фибрин-фибронектинового комплекса, который служит субстратом для адгезии миофибробластов, синтезирующих коллаген 1 и 3 типов. Примерно к концу 3-го месяца синтез коллагена снижается и миофибробласты подвергаются апоптозу [18].

#### **Кардиомиоциты и сократительные белки.**

В процессе постинфарктного ремоделирования кардиомиоциты модифицируют свою транскрипционную активность, активируя экспрессию генов плода, которые обычно подавлены в течение взрослой жизни человека [19]. Например, это гены, кодирующие структурные сердечные белки, позволяющие удлинять КМ за счет новых саркомеров [20]. В результате происходит гипертрофия миокарда ЛЖ. Сократительный потенциал КМ обусловлен сократительными белками — актином и миозином. Из которых наибольший интерес представляет миозин, так как в его структуре происходят изменения во время ПР. У миозина существует три изомера, которые делятся в зависимости от состава тяжелых миозиновых цепей на V1(aa), V2(ab), V3(bb). Активность миозиновой АТФазы зависит от количества активных сайтов, находящихся на тяжелых цепях миозина, причем больше всего их на а-цепях. Таким образом, сократительные возможности изомеров миозина будут распределены следующим образом:  $V1 > V2 > V3$  [21]. При ПР наблюдается преобладание фетальной формы легкой цепи миозина, снижение изоформы V1, повышение изоформы V3, что и обуславливает снижение сократительных возможностей миокарда после ИМ [22].

**Геометрия.** Все описанные выше процессы вызывают изменения геометрии ЛЖ. В постинфарктном периоде эти изменения являются компенсаторным процессом, направленным на поддержание сократительных возможностей миокарда [23]. Несоответствие минутного объема крови (МОК) и метаболических потребностей миокарда, развившееся в результате появления и расширения участков некроза миокарда, приводит к недостаточности сердечной мышцы. Компенсировать это несоответствие сердце пытается за счет острого растяжения здорового миокарда и механизма Франка–Старлинга, а также за счет увеличения хроно- и инотропной активности путем стимуляции адренергических рецепторов, но этого становится недостаточно, когда объем нефункционирующего миокарда становится более 20% и происходит экспансия

зоны ИМ (степень акинезии/дискинезии стенки ЛЖ связана со снижением ФВ ЛЖ). Тогда увеличение УО не сопровождается снижением КСО, так как нарушена сократимость и снижена ФВ ЛЖ. По закону Лапласа дилатация вызывает повышение конечного диастолического напряжения (КДН) и конечного систолического напряжения (КСН) стенки ЛЖ и тем самым создается повышенная нагрузка на жизнеспособный миокард. В результате увеличения пред- и постнагрузки, развивается вторичная перегрузка ЛЖ объемом и давлением (увеличиваются КСО и КДО), тем самым замыкается порочный круг «дилатация вызывает дальнейшую дилатацию, гипертрофию и сердечную дисфункцию» [24]. Изменяется и форма сердца (от эллиптической до сферической), что значительно снижает глобальную систолическую функцию, независимо от сократительной способности КМ (которая может оставаться нормальной). Нарушаются процессы вращения и скручивания желудочков, в результате чего напряжение мышечных волокон ЛЖ распределяется неравномерно, работа сердца становится неэффективной, что приводит к систолической и диастолической дисфункции сердца [25, 26].

Процесс переходит в стадию декомпенсации. Эта стадия характеризуется развитием различных осложнений: аневризмы ЛЖ и разрыва стенки ЛЖ, ишемической митральной недостаточности (ИМН), сердечной недостаточности, дефекта межжелудочковой перегородки.

Постинфарктная аневризма левого желудочка (ПИАЛЖ) является следствием трансмурального ИМ и развивается в результате экспансии зоны ИМ в течение первых 2–14 дней. В период раннего ПР инфарктная зона скомпрометирована и может расширяться, принимая на себя значительную часть ударного объема, кроме того, несоответствие потребности в кислороде и его доставки для жизнеспособного миокарда также приводит к расширению зоны ИМ. Разрушается трабекулярно-сосочковый аппарат сердца, обеспечивающий закрученное течение крови, то есть нормальную внутрисердечную гемодинамику. Сердце начинает работать исключительно как механический насос, потеряв центробежную силу, поэтому миокард нуждается в дополнительной энергии, что проявляется СН. Кроме того, из-за замедления кровотока в полости аневризмы ЛЖ может сформироваться пристеночный тромб [2, 27].

Такое осложнение ОИМ, как ишемическая митральная недостаточность (ИМН), является предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИБС с дисфункцией ЛЖ. Пятилетняя выживаемость у таких больных составляет 25–69% по мнению различных авторов, а 30% больных ИМН не переживают и года [28]. Выделяют острую и хроническую ИМН. Хроническая возникает вследствие ишемического поражения участков миокарда кровоснабжаемых из бассейна

правой коронарной и огибающей артерий, а именно задней стенки ЛЖ, заднемедиальной группы папиллярных мышц и прилегающей части фиброзного кольца. Происходит смещение папиллярных мышц и подтягивание (тетеринг) створок МК в полость ЛЖ, что приводит к нарушению коаптации створок (чаще всего сегментов Р2 и Р3). Среди возможных причин хронической ИМН также могут быть постинфарктное удлинение папиллярных мышц с образованием пролапса МК и анулодилатация, вызванная глобальной дилатацией ЛЖ. Исходом хронической ИМН являются тяжелая резистентная к терапии хроническая сердечная недостаточность, смертельные желудочковые аритмии и повторные ИМ. Острая ИМН возникает из-за разрыва папиллярных мышц с возможным отрывом прилегающих к ним хорд. Возникает острая перегрузка левых отделов сердца, что приводит к отеку легких и кардиогенному шоку. Выживаемость таких пациентов варьирует от нескольких суток до нескольких месяцев [29].

Постинфарктный разрыв МЖП обычно происходит в первую неделю от начала ИМ и может развиваться в любом месте перегородки. Передний тип ДМЖП, чаще апикальный, возникает вследствие переднеперегородочного ИМ. Задний тип ДМЖП, чаще базальный, возникает в результате заднебазального ИМ. Клинические проявления варьируют в зависимости от дефекта от относительно стабильной гемодинамики до кардиогенного шока [30].

**Коронарное шунтирование (КШ) у пожилых пациентов.** Для предупреждения перехода ПР в стадию декомпенсации сердечной геометрии и, как следствие, тяжелых осложнений ИМ прибегают к различным методикам реваскуляризации миокарда [31, 32].

Наиболее эффективным и зарекомендовавшим себя методом реваскуляризации в настоящее время является КШ, положительное влияние которого на улучшение функции ЛЖ обнаружили еще в 1973 г. [33].

Положительное влияние КШ реализуется, главным образом, через действие на «гибернирующий миокард» (ГМ) [34]. То есть миокард, который в результате гипоперфузии находится в состоянии стойкого угнетения сократимости, но являющийся жизнеспособным на тканевом уровне. В основе гибернации лежат метаболическая адаптация миокарда, активация генетической программы выживания КМ и программируемая клеточная гибель КМ. Известно, что примерно 27–59% пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ ишемического генеза имеют ГМ. От 22 до 57% ткани ЛЖ, находящейся в состоянии нарушенного функционирования после ИМ, восстанавливает свои функции после КШ [35]. Влияние КШ на ГМ опосредуется многими механизмами, которые обобщенно называются термином «обратное ремоделирование» (ОР). Такие механизмы включают: изменения в генетической про-

грамме, метаболизме и внеклеточном матриксе. Показано, что улучшения в структуре и функциях ЛЖ сопровождаются новым набором экспрессируемых генов ВКМ, цитоскелета, саркомеров и генов, отвечающих за процесс «возбуждение–сокращение» [36]. Рядом авторов показаны влияния изменений в микро-РНК, которые, участвуя в процессе ОР, могут положительно сказываться на функционировании сердца [37]. Изменения метаболизма в процессе ОР характеризуются увеличением гликолиза, однако окислительный метаболизм остается на том же уровне, что объясняется отсутствием улучшений со стороны функций митохондрий [38]. Что касается ВКМ, то положительные изменения в нем, в основном, обусловлены преобразованием коллагена и изменением соотношения различных ММП и ТИММП [39]. Некоторые авторы выделяют степень выраженности коллатерального кровообращения как независимый предиктор положительного влияния КШ. Степень ОР ЛЖ у пациентов с ХСН, перенесших КШ, тем выше, чем выше степень коллатерального кровотока [40].

В конечном счете все эти механизмы приводят к улучшению геометрии, функций ЛЖ и сводят частоту возникновения тяжелых осложнений ИМ к минимуму, о чем свидетельствует множество исследований, показывающих положительное влияние КШ на систолические, диастолические, линейные и объемные показатели ЛЖ, а также толщину, массу миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ [41].

Однако механизмы ОР не всегда работают так, как нам бы хотелось, что демонстрируется не столь позитивными показателями послеоперационной летальности пожилых пациентов [42]. В исследовании с участием более 8000 пациентов, изучающем возрастные тенденции смертности после изолированного АКШ, было выявлено увеличение послеоперационной смертности на 75% у лиц в возрасте 60–69 лет по сравнению с лицами в возрасте до 60 лет (0,7% против 0,4%;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, увеличился показатель отдаленной смертности среди лиц в возрасте старше 69 лет. Таким образом, возраст является зависимым фактором риска неблагоприятных событий у пациентов, перенесших КШ. Однако корреляция между возрастом и результатами КШ не является столь очевидной и осложняется наличием и характером сопутствующих заболеваний [43].

**Осложнения коронарного шунтирования.** Проведение КШ у пациентов пожилого и старческого возраста часто заканчивается развитием потенциально фатальных осложнений. Наиболее частыми осложнениями на данный момент считают инфекцию послеоперационной раны грудины (0,5–8%), пневмонию и ОДН (6,37–42%), тромбоемболические осложнения (тромбоз глубоких вен, ТЭЛА) (6,3% всех повторных госпитализаций после КШ), послеоперационные

нарушение проходимости шунта и ИМ (5–14%), периперационную ФП (ПоФП) (5–40%), легочную гипертензию, перикардиальный выпот и тампонаду сердца (до 84%), ОНМК (встречается у 1,6–8,4%), ОПП и ОПН (5–42%), желудочно-кишечные осложнения (примерно 1,2%), ОСН (9,4–11,4%). Из них ПоФП и, как следствие, ОНМК, ОСН, ОДН, ОПП и ОПН встречаются более часто у пожилых пациентов, чем у пациентов молодого и среднего возраста [44].

Одним из самых опасных осложнений КШ у пожилых пациентов является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ухудшение когнитивных способностей вплоть до развития деменции [45]. Главной причиной развития ОНМК у больных после КШ является ПоФП, которая встречается у 5–40% пациентов [44]. ПоФП также ассоциируется с четырехкратным повышением риска развития асистолии, ОПН, кровотечений и двукратным увеличением риска 30-дневной и 6-месячной летальности у больных, перенесших КШ. Возраст >55 лет у мужчин и >60 лет у женщин значительно повышает вероятность развития ПоФП (ОШ=3,4;  $p<0,0001$ ) [46]. В этой связи весьма полезным будет кратко описать этиопатогенез злокачественных аритмий у таких пациентов. ПоФП может быть связана с нарушением ионных каналов (Na, K, Ca) и Na/Ca-обменника, нарушением в системе коннексинов и, как следствие, в щелевых контактах, а также с фиброзом и аритмогенным действием IL-17 [47].

Острая сердечная недостаточность развивается у 9,4–11,4% пациентов пожилого возраста, перенесших КШ. Данная частота обусловлена сочетанием сниженной сократительной способности ЛЖ, ИМН в результате развившихся изменений миокарда (раннего ПР) с длительностью ИК и кардиоплегии, исходной сниженной ФВ ЛЖ (<40%), диффузным атеросклерозом, тяжелыми аритмиями и эпизодами неадекватной перфузии [31, 44].

Отказавшись от кардиоплегии, можно свести к минимуму риск возникновения данного осложнения.

У пожилых пациентов, имеющих ХОБЛ в числе сопутствующих патологий, повышены риск развития ОДН и потребность в длительной ИВЛ. Выполнение КШ без АИК у пожилых пациентов существенно снижает риск развития ОДН и длительного пребывания на аппарате ИВЛ [31, 44].

Острое почечное повреждение и ОПН развиваются в 5–42% случаев у пациентов, перенесших КШ [44]. Главными предикторами развития ОПН являются пожилой возраст и ХБП в анамнезе.

**Сопутствующая патология.** У пациентов старше 60 лет преобладают осложненные формы ИМ и, как следствие, более тяжелое течение по сравнению с больными моложе 60 лет. Такие пациенты характеризуются более тяжелыми нарушениями систолической функции ЛЖ в остром периоде, а также диасто-

лической функции, которые имеют тенденцию к более длительному улучшению после операции [43].

Самой частой сопутствующей патологией у больных >60 лет является хроническая болезнь почек (ХБП), которая зачастую осложняется АГ и СД. Вторым по частоте сопутствующим заболеванием является ожирение [48].

У пожилых пациентов чаще отмечаются атеросклеротические изменения (в том числе мультифокальный атеросклероз), кальциноз сосудов, повышение ОПСС, снижение эластических свойств сосудистой стенки и, как следствие, увеличение размера сердца за счет массы миокарда и снижение его сократительной способности [49]. Происходят более значительные изменения в экстрацеллюлярном матриксе после перенесенного ИМ, которые имеют тенденцию к более медленному обратному развитию. Это связано с тем, что в зависимости от возраста изменяются соотношения ММП и ТИММП.

Все эти патологии в значительной степени осложняют послеоперационный прогноз у пациентов, перенесших КШ.

## Заключение

Данные изученной литературы подтверждают важность исследования патогенеза постинфарктного ремоделирования сердца у пациентов пожилого и старческого возраста, при знании особенностей которого можно не только лечить, но и своевременно предупреждать развитие серьезнейших осложнений ИМ у больных данной категории.

Несмотря на наличие, казалось бы, прекрасного метода борьбы с ПР сердца у пожилых пациентов, показатели смертности по-прежнему остаются на достаточно высоком уровне. Это обусловлено в первую очередь наличием у них тяжелой сопутствующей патологии, которая осложняет их лечение даже при четко подобранном арсенале лекарственных препаратов. Своевременно начатое медикаментозное воздействие на звенья патогенеза сопутствующих заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста значительно улучшит их послеоперационный прогноз, сведет к минимуму риск развития потенциально фатальных осложнений и улучшит качество жизни после операции.

**Уведомление.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы внесли равный вклад в данную работу и заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support. Authors contributed equally into this work and declare no conflict of interest.

## Список литературы

- Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (3): 569–582. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
- Лукьянов Н.Г., Хубулава Г.Г., Мишагин В.В., Козлов К.Л. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка у больных пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии* 2017; 30 (6): 43 [Lukyanov N.G., Hubulava G.G., Mishagin V.V., Kozlov K.L. Postinfarction remodeling of the left ventricle in elderly and senile patients. *Uspehi gerontologii* 2017; 30 (6): 43 (In Russ.)].
- Ahmad Y., Howard J.P., Arnold A., Prasad M., Seligman H., Cook C.M., Warisawa T., Shun-Shun M., Ali Z., Parikh M.A., Al-Lamee R., Sen S., Francis D., Moses J.W., Leon M.B., Stone G.W., Karpaliotis D. Complete Revascularization by Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (12): e015263. doi: 10.1161/jaha.119.015263.
- Wang C., Wang X. The interplay between autophagy and the ubiquitin-proteasome system in cardiac proteotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1852 (2): 188–194. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.07.028.
- Berezin A.E., Berezin A.A. Adverse cardiac remodelling after acute myocardial infarction: old and new biomarkers. *Disease Markers* 2020; 2020: 1215802. doi: 10.1155/2020/1215802.
- Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ. Res.* 2013; 113 (6): 709–724. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300376.
- Silva S.D.Jr, Jara Z.P., Peres R., Lima L.S., Scavone C., Montezano A.C., Touyz R.M., Casarini D.E., Michelini L.C. Temporal changes in cardiac oxidative stress, inflammation and remodeling induced by exercise in hypertension: Role for local angiotensin II reduction. *PLoS One* 2017; 12 (12): e0189535. doi: 10.1371/journal.pone.0189535.
- Münzel T., Gori T., Keaney J.F.Jr, Maack C., Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (38): 2555–2564. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1503-x>.
- Horn M.A., Trafford A.W. Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodelling. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016; 93: 175–85. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.005.
- Takimoto E., Kass D.A. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension* 2007; 49 (2): 241–248. doi: 10.1161/01.HYP.0000254415.31362.a7.
- Rababa'h A.M., Guillory A.N., Mustafa R., Hijawi T. Oxidative stress and cardiac remodeling: an updated edge. *Current Cardiology Reviews* 2018; 14 (1): 53–59. doi: 10.2174/1573403X1466618011145207.
- Afanasiev S.A., Kondratieva D.S., Kanev A.F., Kozlov B.N., Popov S.V. Differences in the Force-Interval. Relationship of Isolated Human Myocardium with Chronic Coronary Artery Disease in Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus and the Role of Ca<sup>2+</sup>-ATPase of Sarcoplasmic Reticulum. *Fiziol. Cheloveka* 2017; 43 (1): 63–69.
- Frangogiannis N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11 (5): 255–265. doi: 10.1038/nrcardio.2014.28.
- Snyder R.J., Lantis J., Kirchner R.S., Shah V., Molyneaux M., Carter M.J. Macrophages: A review of their role in wound healing and their therapeutic use. *Wound Repair Regen.* 2016; 24 (4): 613–629. doi: 10.1111/wrr.12444.
- Epelman S., Liu P.P., Mann D.L. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (2): 117–129. doi: 10.1038/nri3800.
- Kozlov K.L., Bogomolov A.N., Lukianov N.G., Senkina E.I., Pukhalskaya A.E. Modern aspects of myocardial infarction treatment in older patients. *Pharmacy Formulas.* 2020; 2 (4): 52–59. doi: 10.17816/phf50175.
- Gombozhapova A., Rogovskaya Y., Shurupov V., Rebenkova M., Kzhyskowska J., Popov S. V., Ryabov V. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *Journal of Biomedical Science.* 2017; 24 (1): 1–11. doi: 10.1186/s12929-017-0322-3.
- Ushakov A., Ivanchenko V., Gagarina A. Regulation of myocardial extracellular matrix dynamic changes in myocardial infarction and postinfarct remodeling. *Current Cardiology Reviews* 2020; 16 (1): 11–24. doi: 10.2174/1573403X15666190509090832.
- Ложкина Н.Г., Мукарамов И.Р. Факторы, ассоциированные с постинфарктным ремоделированием миокарда. *Атеросклероз* 2021; 17 (1): 62–69 [Lozhkina N.G., Mukaramov I.R. Factors associated with post-infarction myocardial remodeling. *Atherosclerosis* 2021; 17 (1): 62–69 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-62-69>.
- Mouton A.J., Rivera O.J., Lindsey M.L. Myocardial infarction remodeling that progresses to heart failure: a signaling misunderstanding. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018; 315 (1): 71–79. doi: 10.1152/ajpheart.00131.2018.
- Никитина Л.В. Исследование молекулярных механизмов актин-миозинового взаимодействия в сердечной мышце. *Успехи биологической химии* 2015; 55: 255–288 [Nikitina L.V. Study of the molecular mechanisms of actin-myosin interaction in the heart muscle. *Advances in biological chemistry* 2015; 55: 255–288 (In Russ.)].
- Maytin M., Colucci W.S. Molecular and cellular mechanisms of myocardial remodeling. *J. Nucl. Cardiol.* 2002; 9 (3): 319–327. doi: 10.1067/mnc.2002.123207.
- Shyu K.G., Wang B.W., Cheng W.P., Lo H.M. MicroRNA-208a Increases Myocardial Endoglin Expression and Myocardial Fibrosis in Acute Myocardial Infarction. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31 (5): 679–690. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.026.
- Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu. Rev. Med.* 1995; 46: 455–466. doi: 10.1146/annurev.med.46.1.455.
- Buckberg G.D., Hoffman J.I., Coghlan H.C., Nanda N.C. Ventricular structure-function relations in health and disease: Part I. The normal heart. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 47 (4): 587–601. doi: 10.1093/ejcts/ezu278.
- Buckberg G.D., Hoffman J.I., Coghlan H.C., Nanda N.C. Ventricular structure-function relations in health and disease: part II. Clinical considerations. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 47 (5): 778–787. doi: 10.1093/ejcts/ezu279.
- Galli A., Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol. Res. Pract.* 2016; 2016: 2579832. doi: 10.1155/2016/2579832.
- Бубликов И.А., Лукьянов Н.Г. Влияние реваскуляризации миокарда на течение хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца. *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2019; 38 (S1-3): 156–159. eLIBRARY ID: 38166642 [Bublikov I.A., Lukyanov N.G. Influence of myocardial revascularization on course of chronic heart failure in elderly and senile patients with coronary heart disease. *Izvestija Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii* 2019; 38 (S1-3): 156–159. eLIBRARY ID: 38166642 (In Russ.)].
- Moorjani N., Viola N., Ohri S.K. Key Questions in Cardiac Surgery. United Kingdom: TFM Publishing Limited; 2011.

30. Asai T. An update review on postinfarction ventricular septal rupture. *Journal of Coronary Artery Disease*. 2019; 25 (1): 16–20. doi: 10.7793/jcad.25.004.
31. Козлов К.Л., Хубулава Г.Г., Белевитин А.Б., Лукьянов Н.Г. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. М.: Изд-во РАМН; 2007: 348 [Kozlov K.L., Hubulava G.G., Belevitin A.B., Lukyanov N.G. Surgical treatment of coronary heart disease in elderly and senile patients. Moscow: Izd. RAMN; 2007: 348 (In Russ.)].
32. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4103 [Russian Society of Cardiology (RCS). Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25 (11): 4103 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>.
33. Wan Q., Qian S., Huang Y., Zhang Y., Peng Z., Li Q., Shu B., Zhu L., Wang M. Drug Discovery for Coronary Artery Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1177: 297–339. doi: 10.1007/978-981-15-2517-9-8.
34. Ryan M.J., Perera D. Identifying and managing hibernating myocardium: what's new and what remains unknown? *Current heart failure reports*. 2018; 15 (4): 214–223. doi: 10.1007/s11897-018-0396-6.
35. Westaby S. Coronary revascularization in ischemic cardiomyopathy. *Surg. Clin. North Am.* 2004; 84 (1): 179–199. doi: 10.1016/S0039-6109(03)00207-X.
36. Topkara V.K., Chambers K.T., Yang K.C., Tzeng H.P., Evans S., Weinheimer C., Kovacs A., Robbins J., Barger P., Mann D.L. Functional significance of the discordance between transcriptional profile and left ventricular structure/function during reverse remodeling. *JCI Insight*. 2016; 1 (4): e86038. doi: 10.1172/jci.insight.86038.
37. Viereck J., Thum T. Long noncoding RNAs in pathological cardiac remodeling. *Circulation research*. 2017; 120 (2): 262–264. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310174.
38. Diakos N.A., Navankassattusas S., Abel E.D., Rutter J., McCreath L., Ferrin P., McKellar S.H., Miller D.V., Park S.Y., Richardson R.S., Deberardinis R., Cox J.E., Kfoury A.G., Selzman C.H., Stehlik J., Fang J.C., Li D.Y., Drakos S.G. Evidence of Glycolysis Up-Regulation and Pyruvate Mitochondrial Oxidation Mismatch During Mechanical Unloading of the Failing Human Heart: Implications for Cardiac Reloading and Conditioning. *JACC Basic Transl Sci*. 2016; 1 (6): 432–444. doi: 10.1007/s12265-018-9820-2.
39. Chalfant V., Thankam F.G., Agrawal D.K. Expression of ECM components in the left ventricle at the anastomoses site of swine CABG Model. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75 (11): 148–148. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(20\)30775-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(20)30775-0).
40. Yuwono I.F., Bahrudin U., Cahyadi M., Udin I., Herry Y., Rifqi S., Fatah S., Hardian H., Nugroho M., Herminingsih S. High Coronary Collateral Circulation Increases Left Ventricular Reverse Remodeling Event in Patients with Chronic Ischaemic Heart Disease Underwent Coronary Artery Bypass Surgery. *Indonesian Journal of Cardiology*. 2020; 41 (4). doi: <https://doi.org/10.30701/ijc.1093>.
41. Flu W.J., van Kuijk J.P., Hoeks S.E., Kuiper R., Schouten O., Goei D., Elhendy A., Verhagen H.J., Thomson I.R., Bax J.J., Fleisher L.A., Poldermans D. Prognostic implications of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology*. 2010; 112 (6): 1316–1324. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181da89ca.
42. Soltani M.H., Namayandeh S.M., Sarebanhassanabadi M. Short and long-term outcomes of patients with coronary artery bypass surgery. *ARYA Atherosclerosis* 2021; 17: 2010–2015. doi: 10.22122/arya.v17i0.2010.
43. Nicolini F., Fortuna D., Contini G. A., Pacini D., Gabbieri D., Zussa C., Gherli T. The impact of age on clinical outcomes of coronary artery bypass grafting: long-term results of a real-world registry. *BioMed. research international* 2017; 2017. doi: 10.1155/2017/9829487.
44. Montrieff T., Koefman A., Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *The American journal of emergency medicine*. 2018; 36 (12): 2289–227. doi: 10.1016/j.ajem.2018.09.014.
45. Mao Z., Zhong X., Yin J., Zhao Z., Hu X., Hackett M.L. Predictors associated with stroke after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *Journal of the neurological sciences* 2015; 357 (1–2): 1–7. doi: 10.1016/j.jns.2015.07.006.
46. Constant DitBeaufils A.L., Huttin O., Jobbe-Duval A., Senage T., Filippetti L., Piriou N., Le Tourneau T. Replacement myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse: Relation to mitral regurgitation, ventricular remodeling, and arrhythmia. *Circulation* 2021; 143 (18): 1763–1774. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050214.
47. Greenberg J.W., Lancaster T.S., Schuessler R.B., Melby S.J. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2017; 52 (4): 665–672. doi: 10.1093/ejcts/ezx039.
48. Streng K.W., Nauta J.F., Hillege H.L., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K., Filippatos G., Lang C.C., Metra M., Ng L.L., Ponikowski P., Samani N.J., van Veldhuisen D.J., Zwinderman A.H., Zannad F., Damman K., van der Meer P., Voors A.A. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2018; 271: 132–139. doi: 10.1002/ijhf.1795.
49. Dharmarajan K., Rich M.W. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in older adults. *Heart failure clinics* 2017; 13 (3): 417–426. doi: 10.1016/j.hfc.2017.02.001.

Поступила в редакцию 21.12.2022 г.

### Сведения об авторах:

Лукьянов Николай Георгиевич — кандидат медицинских наук, доцент, доцент 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ведущий 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: loncori001@rambler.ru; ORCID 0000-0002-4916-2911; SPIN 9167-5756;

Хубулава Геннадий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий 1-й кафедрой (хирургии усовершенствования врачей) 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;

*Рядинский Михаил Эдуардович* — студент 6 курса факультета подготовки врачей по специальности «Лечебное дело» Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: mryadinskiy17101998@mail.ru; ORCID 0000-0002-1773-0160; SPIN 5544-8276;

*Михайлова Ксения Дмитриевна* — студентка 6 курса факультета подготовки гражданских врачей по специальности «Лечебное дело» Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kseniamikh@list.ru; ORCID 0000-0003-2433-2061; SPIN 7472-6659;

*Козлов Кирилл Ленарович* — доктор медицинских наук, профессор, профессор 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; заведующий лабораторией возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии; 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3; e-mail: Kozlov\_kl@mail.ru; ORCID 0000-0001-7257-5768; SPIN 4652-6062;

*Мишагин Владимир Владимирович* — слушатель ординатуры по специальности «Сердечно-сосудистая хирургия» Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; 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: vlad.mish2017@yandex.ru; ORCID 0000-0001-6485-9584; SPIN 4824-8600;

*Яковлев Николай Николаевич* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии Александровской больницы; старший 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: yacovlevnn@mail; ORCID 0000-0003-0980-4657; SPIN 9667-8347.

**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](http://www.takzdorovo.ru)

на правах некоммерческой рекламы

# Bronchiectasis and lung cavities: the impact on emphysema quantification

N. Griva<sup>1</sup>, P. Gavrilov<sup>1,2</sup>, O. Lukina<sup>3</sup>, N. Mosina<sup>1,3</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>

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

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

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

## Бронхоэктазы и полости легких: влияние на количественную оценку эмфиземы

Н.А. Грива<sup>1</sup>, П.В. Гаврилов<sup>1,2</sup>, О.В. Лукина<sup>3</sup>, Н.В. Мосина<sup>1,3</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>

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

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

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

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Summary

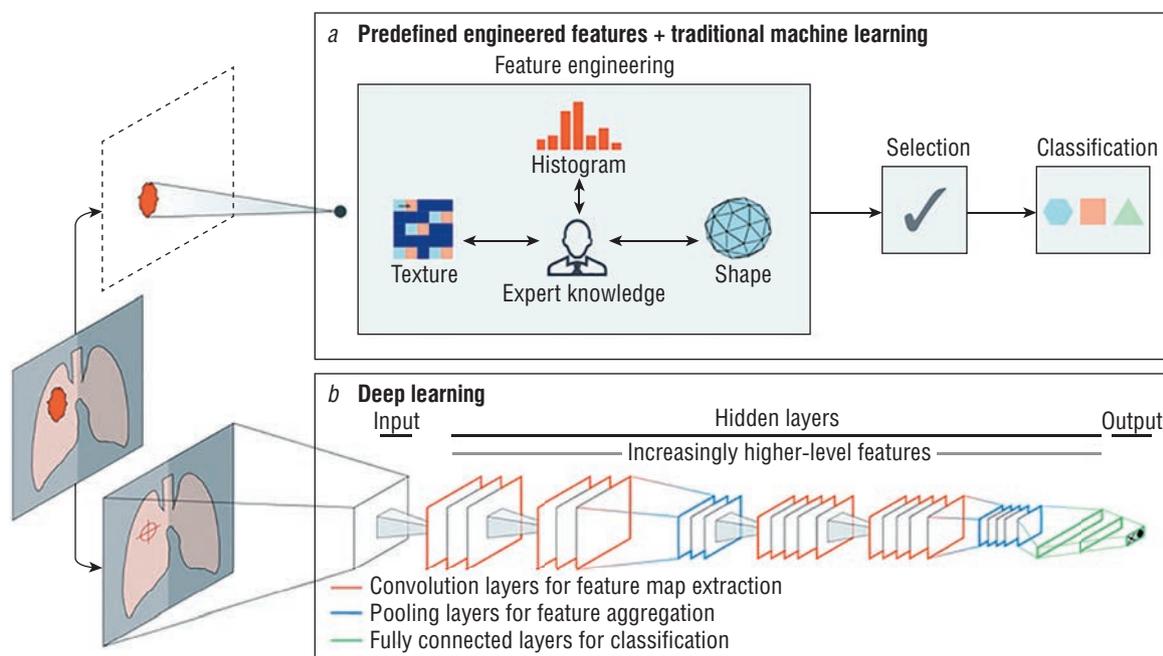
**Background.** In this study we tried to assess the impact of lung cavities and bronchiectasis on the quality of AI-based emphysema analysis. **Methods.** A retrospective analysis of chest CT of 50 patients with emphysema combined with lung cavities and bronchiectasis was performed. All studies were evaluated on the same machine with standard technical parameters. Each examination underwent AI-based lung segmentation process and also was assessed by two independent radiologists for visual correctness. Thresholds of  $-950$  HU and  $-930$  HU were used for emphysema evaluation. **Results.** Programs A and C was capable of defining emphysematous changes starting from 0.2% and program B from 0.3%. Differences in program calculations in one patient ranged from 0 to 17.6%. In 49 out of 50 patients we found bronchiectasis which was included in the final AI-calculations in 100% when analysed by all three programs. Lung cavities were present in 19 out of the 50 patients and in most cases they were considered by programs as areas of emphysema, yet slightly better results were given by program B. A significant overstatement of the estimated emphysema volume presented in program B calculations was discovered, while the results of programs A and C fell within the confidence interval. **Conclusions.** Lung cavities and bronchiectasis in complex with emphysema significantly affect the result of AI-based analysis. When

comparing three software products, there was found a significant overestimation by program B, with a good correlation between programs A and C.

**Key words:** bronchiectasis, lung cavity, emphysema, artificial intelligence, computed tomography

### Резюме

**Цель.** В этом исследовании мы пытались оценить влияние полостей легких и бронхоэктаза на качество анализа эмфиземы на основе ИИ. **Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный анализ КТ грудной клетки у 50 пациентов с эмфиземой в сочетании с полостями деструкции в легких и бронхоэктазами. Все исследования оценивались на одном томографе со стандартными техническими параметрами. Каждое обследование проходило процесс сегментации легких на основе ИИ, а также было оценено двумя независимыми рентгенологами на предмет правильности картирования. Пороги  $-950$  HU и  $-930$  HU использовали для оценки эмфиземы. **Результаты.** Программы А и С были способны определять эмфизематозные изменения, начиная с 0,2%, и программа В от 0,3%. Различия в программных расчетах у одного пациента варьировались от 0 до 17,6%. У 49 из 50 пациентов мы обнаружили бронхоэктазы, которые были включены в окончательные расчеты в 100% при анализе по всем трем программам. Полости деструкции в легких



**Fig. 1.** Diagnosis of lung tumours by means of different methods of processing medical AI images [4]. *a* — The first method is based on analysis of a characteristic whose parameters are extracted from the area of interest based on expert knowledge. Examples of these features in the characterization of lung cancer include tumour volume, shape, texture, intensity, and localization. The most reliable parameters are selected and included in classifiers machine learning. *b* — The second method uses deep learning and does not require clear marking of the area of interest — localization is usually enough. Program covers several layers where a feature is detected, selection and final classification is performed simultaneously during training. As layers study more and more high-level objects, earlier layers can study abstract forms such as lines and shadows, while other more deep layers can study entire organs or objects. Both methods fall under radiomics, a data-driven research area based on radiology

присутствовали у 19 из 50 пациентов, и в большинстве случаев они были рассмотрены как участки эмфиземы.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, эмфизема легких, бронхоэктазы, полости деструкции

## Introduction

Nowadays there are many studies dedicated to automatic quantification of lung emphysema. However, none of them takes into consideration its combination with lung cavities and bronchiectasis and their impact into the final calculations.

Currently the most widely used technique in medical image analysis is convolutional neural networks (CNN) [1–3]. A typical CNN contains a series of layers that sequentially display input image data to desired endpoints while studying more and more high-level imaging functions. Starting with Input images, «hidden layers» in CNN usually include a sequence rollup and merge operations that extract object maps and perform aggregation of objects, respectively. Then these hidden layers are followed by fully connected layers providing high-level reasoning before then the output layer will give predictions. CNNs often receive end-to-end training with marked data for monitored training (Fig. 1) [4].

Recently, many companies presented their programs for lung imaging, segmentation and emphysema quantification. In our study we tried to compare three of such programs.

## Study population

Data from a total of 87 patients who underwent unenhanced chest CT were retrospectively analysed. Inclusive criteria were:

- full unenhanced chest computed tomography (CT) data in DICOM format;
- presence of lung emphysema confirmed by two independent radiologists;
- presence of bronchiectasis or lung cavities.

We excluded 28 patients because of previous thoracic surgery, 7 had massive regions of consolidation, in 2 patients emphysema was a result of an  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. Thus, the final study population consisted of 50 patients.

## Study protocol

**Imaging protocol.** CT studies were performed on Toshiba Aquilion 32 and AQUILION PRIME with slice thickness of 1.0 mm, Spiral Pitch Factor- 0.84, kVp (peak x-ray voltage) — 120 kV, rotation time –0,5 s. Reconstructions were made using convolution Kernel FC07. Those were the standard parameters set by the manufacturer.

**Image analysis.** Three different programs (coded A, B, C) for automated lung segmentation and emphysema volume measurement in percent/litres with visual colour mapping were used. As a pre-processing step of the segmentation, the bronchial bifurcation landmark was manually put.

After AI-based lung segmentation, two radiologists visually independently assessed the same examination.

At first, we used a commonly used threshold for emphysema of -950 HU. However, after visual comparison of colour mapping and CT images it was found that the threshold of -930 HU gives a better view of emphysema so it was also added to an analysis.

**Statistical Analysis.** Statistical analyses were conducted using SPSS (2020). Correlations between the results of the quantification analysis by all three programs were assessed using the Pearson correlation coefficient, the significance level was taken less than 5%.

## Results

A total of 50 patients (20 women, mean age±SD of 50.78±14.4 years [range, 23–89 years]; 30 men, mean age of 50.54±14.3 years [range, 25–80 years] who underwent chest CT were retrospectively included.

The minimum percentage of detected changes for programs A and C was 0.2%, for program B — 0.3%. Differences in program calculations in one patient ranged from 0 to 17.6%.

Out of the 50 patients included in our study, lung cavities were found in 19 cases. And as we can see from Table

they were seen by programs as an areas of emphysema. Though program B gave a slightly better result in comparison to programs A and C.

Table

### Amount of the cavities determined as emphysema by three programs

Program	Lung cavities
A (n)	11 (19)
B (n)	9 (19)
C (n)	13 (19)

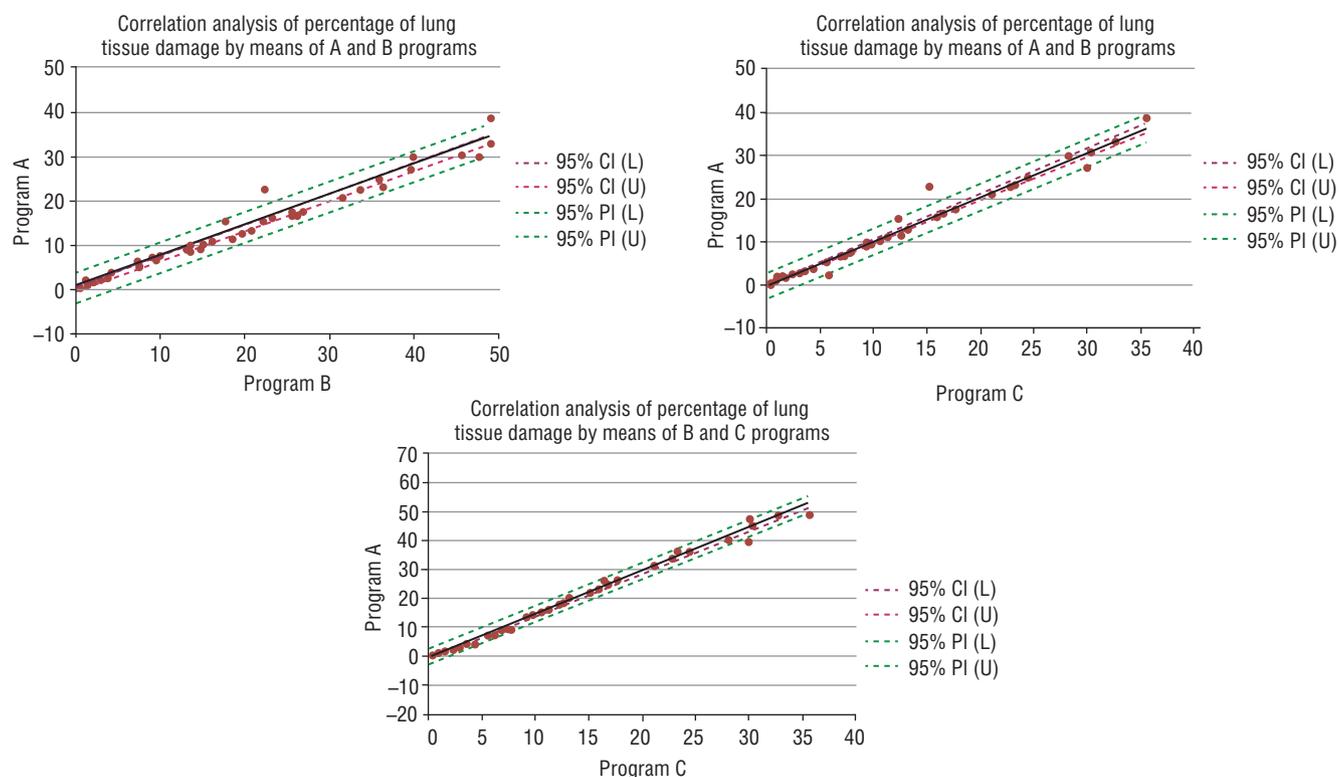
Bronchiectasis were determined in 49 out of 50 patients and as well were interpreted as an emphysema in 100% by all three programs.

The linear dependence of the percentage of lung emphysema calculated by the programs (Figure 2) revealed their high specificity. Because of an abnormal distribution of acquired data, Pearson's criteria instead of Student's criteria was chosen. The rank correlation coefficient was 0.993-0.995 demonstrating a good correlation between results of all three programs.

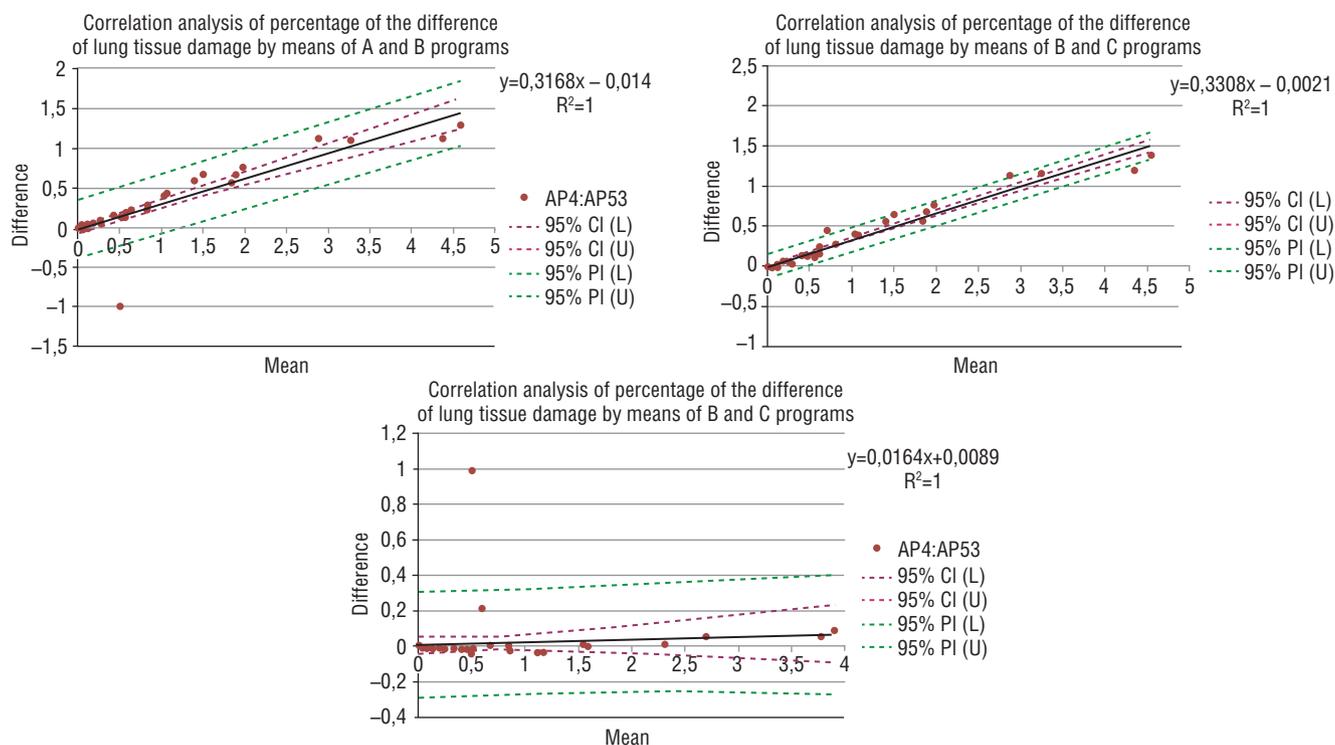
Then we analysed the difference of the results of calculations in one patient based on the emphysema volume (Fig. 3).

## Discussion

Emphysema quantification has been a topic of interest for many years due to the labour-intensive process



**Fig. 2.** Correlation analysis of percentage of lung tissue damage by means of A, B and C programs. CI — 95% Confidence interval, PI — 95% Predicted interval Y — trend line



**Fig. 3.** Correlation diagrams of the programs A, B and C assessment results difference (percentage of lung tissue damage). CI — 95% Confidence interval, PI — 95% Predicted interval, Y — trend line.  $R^2$  — the approximation reliability value, 0.3389 (A), 0.3539 (B), 0.0164 (C) — the deviation coefficient

and subjectivity of visually quantifying emphysema [6, 8, 9, 11]. Compared with spirometry values, imaging provides additional insight into the pathologic changes that directly contribute to airway obstruction. Pulmonary emphysema, which is defined by the thickening of the bronchial wall and increased air retention by way of air trapping, is the most important pathologic change in the CT thorax when evaluating increased mortality [5, 7, 10].

A commonly used threshold of lung emphysema is currently  $-950$  HU [6]. But different values of absorption coefficient in the range from  $-910$  HU to  $-980$  HU were used when developing automated volumetric assessment programs [12, 13]. In our study all chest CT were visually compared with the results of the AI-based colour mapping and it showed that with the threshold of  $-930$  HU areas of emphysema were pointed out more correctly. This may be a result of software settings, or it may be an effect of scan parameter settings. This problem requires further investigation, but this fact should be taken into account when using such programs and adjust the threshold setting manually comparing the results with the changes visualized by the human eye.

We can speculate that our study, performed in one centre, on the same equipment can be used to assess different AI tools in determination of emphysema. As far as we know, all of the earlier studies about emphysema quantification have been focused on one particular program, usually created specifically for the study [6–9, 11]. We thought that comparison of different programs could provide a better

understanding of AI abilities in detecting emphysema in general and also give us a view on how comparable the results of such analysis would be. For our study we chose two commercial programs which were part of the tomograph software (A, C) and one free of charge program that can be downloaded and installed on any computer (B).

It showed that although all of the three programs showed great capability of detecting emphysema there are still limitations to a segmentation process, such as bronchiectasis and cavities. We also found out that program B gave a significantly higher percentage of emphysema compared to the other two programs. Moreover, the increase in the emphysema percentage led to even more significant the difference. The other two programs showed good correlation among themselves. We can speculate that it happened because of the inclusion of the lung cavities and bronchiectasis into the analysis.

However, it is also crucial to note the limitations of our study. The format of our study is retrospective. Therefore, no data on emphysema follow-up in our patient population were evaluated.

**Limitations.** It was a single-centred study and we've assessed a relatively small amount of patients.

**Conclusion.** All of the three used programs showed a good capability in recognition of emphysema and strong correlation between the final results of the quantification, though the program B gave a significantly higher percentage of lung tissue damage. And in all cases the cavities and bronchiectasis had a significant impact on the analysis.

## References

1. Shen D., Wu G., Suk H.I. Deep learning in medical image analysis. Annual review of biomedical engineering 2017; 19: 221–248.
2. Shin H.C., Roth H.R., Gao M., Lu L., Xu Z., Nogues I. et al. Deep convolutional neural networks for computer-aided detection: CNN architectures, dataset characteristics and transfer learning. IEEE transactions on medical imaging 2016; 35 (5): 1285–1298.
3. Yang X., Kwitt R., Styner M., Niethammer M. Quicksilver: Fast predictive image registration — a deep learning approach. NeuroImage 2017; 158: 378–396.
4. Hosny A., Parmar C., Quackenbush J., Schwartz L.H., Aerts H.J. Artificial intelligence in radiology. Nature Reviews Cancer 2018; 18 (8): 500–510.
5. Fischer A.M., Varga-Szemes A., van Assen M., Griffith L.P., Sahbaee P., Sperl J.I. et al. Comparison of artificial intelligence-based fully automatic chest CT emphysema quantification to pulmonary function testing. American Journal of Roentgenology 2020; 214 (5): 1065–1071.
6. Lynch D.A., Moore C.M., Wilson C., Nevrekar D., Jennermann T., Humphries S.M. and Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Investigators. CT-based visual classification of emphysema: association with mortality in the COPDGene study. Radiology 2018; 288 (3): 859–866.
7. Frindler Z.G. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2020 Report. Available at <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>.
8. Nishio M., Matsumoto S., Koyama H., Yoshikawa T., Sugihara N., Sugimura K., Ohno Y. Emphysema quantification by combining percentage and size distribution of low-attenuation lung regions. American Journal of Roentgenology 2014; 202 (5): W453–W458.
9. Fischer A.M., Varga-Szemes A., Martin S.S., Sperl J.I., Sahbaee P., Neumann D. et al. Artificial intelligence-based fully automated per lobe segmentation and emphysema-quantification based on chest computed tomography compared with global initiative for chronic obstructive lung disease severity of smokers. Journal of Thoracic Imaging 2000; 35: S28–S34.
10. Boka K. Emphysema. Medscape. Available at <https://emedicine.medscape.com/article/298283-overview#a5>.
11. Schroeder J.D., McKenzie A.S., Zach J.A., Wilson C.G., Curran-Everett D., Stinson D.S. et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. AJR. American Journal of Roentgenology 2013; 201 (3): W460.
12. Gevenois P.A., Yernault J.C. Can computed tomography quantify pulmonary emphysema? European Respiratory Journal 1995; 8 (5): 843–848.
13. Stern E.J., Frank M.S. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. AJR. American Journal of Roentgenology 1994; 162 (4): 791–798.

Поступила в редакцию 09.12.2022 г.

**Ethics approval and consent to participate.** This study received the ethical agreements of the Ethics Committee of St Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology.

**Consent for publication.** Not applicable.

**Availability of data and materials.** The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding.** No funding.

**Authors' contributions.** All authors equally contributed into this work.

### Сведения об авторах:

*Грива Надежда Алексеевна* — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0000-0003-3580-8723;

*Гаврилов Павел Владимирович* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лучевая диагностика» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbniiifrentgen@mail.ru; ORCID 0000-0003-3251-4084;

*Лукина Ольга Васильевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины 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;

*Мосина Нина Валерьевна* — кандидат медицинских наук, врач Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, руководитель отделения клинических исследований Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ninamosina@mail.ru; ORCID 0000-0001-7300-211X;

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

# Сравнительная характеристика впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от способа выявления

И.Ю. Мастерова<sup>1</sup>, В.Н. Зими́на<sup>2</sup>, А.Н. Наркевич<sup>3</sup>, П.В. Гаврилов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Российский институт дружбы народов, Москва

<sup>3</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

## Comparative characteristics new cases of respiratory tuberculosis among HIV infected patients in consideration of detecting ways

I. Masterova<sup>1</sup>, V. Zimina<sup>2</sup>, A. Narkevich<sup>3</sup>, P. Gavrilo<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>3</sup>South-Urals State Medical University, Chelyabinsk

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

**Цель работы:** проведение сравнительного анализа клинико-лучевых характеристик туберкулеза органов дыхания, выявленного профилактически и при обращении с жалобами у ВИЧ-инфицированных пациентов. **Материалы и методы исследования.** В исследование включены все лица с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и коинфекцией ВИЧ за три года: с 2014 по 2016, проживающие в Ленинградской области. Пациенты были выявлены двумя способами: при обращении с жалобами и при скрининге (профилактически). Проведена статистическая оценка групп по факторам: сроки инфицирования ВИЧ, выраженность иммуносупрессии, распространенность процесса, наличие деструкции и лимфаденопатии, бактериовыделение, клиническая форма туберкулеза и риск гибели пациента в течение первого года. **Результаты исследования.** Всего выявлено 852 человека. В зависимости от обстоятельств выявления все пациенты разделены на две группы: выявленные при обращении с жалобами (обращение) (454 чел. — 53,3%) и выявленные при скрининге —

без жалоб (скрининг) (398 чел. — 46,7%). **Заключение.** В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий между обстоятельствами выявления (по жалобам/при скрининговых исследованиях) при оценке по данным факторам.

**Ключевые слова:** туберкулез органов дыхания, ВИЧ-инфекция, флюорография, скрининг

### Summary

The **aim** of the study: to compare clinical and X-rays characteristics respiratory tuberculosis identified by screening or uptake with complains among HIV infected patients. **Materials and methods.** Research included all new cases of respiratory tuberculosis among HIV infected patients of Leningrad district from 2014 to 2016 years. Patients had been identified by two ways: uptake with complaints and screening. Statistical evaluation of groups by tuberculosis signs was carried out: duration of HIV infection, severity of immunosuppression, extent of lung lesions, cavitations, increased lymph nodes, positive sputum smears or positive sputum

cultural for tuberculosis, clinical forms and mortality during the first year treatment. **Results.** There are 852 HIV/TB patients included in the research. According to these ways all patients separated in two groups: patients with complaints contain 454 persons (53,3%) and patients detected by screening 398 persons (46,7%). **Conclusion.** Our research showed that there are no any

significant difference between HIV/TB patients identified by these ways (by screening or uptake with complains) when comparing on using these tuberculosis signs.

**Key words:** respiratory tuberculosis, HIV infection, fluorography, screening

## Введение

По состоянию на 2022 г. РФ признана страной с быстрым снижением заболеваемости туберкулезом: с 2010 по 2019 г. показатели уменьшились на 46,6%. На начало 2020 г. среди впервые выявленных пациентов туберкулезом (ТБ) 24,7% пациентов составили ВИЧ/ТБ. Показатель заболеваемости ТБ пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в 61 раз больше (2019), чем показатель заболеваемости ТБ постоянного населения, не инфицированного ВИЧ [1–3].

Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза признано социально-демографической проблемой [3–6].

Применение флюорографии легких и компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости внесено в нормативные документы РФ по раннему выявлению туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), однако работы по данному направлению носят доказательный характер низкой силы (D) [7, 8].

При этом в настоящее время существуют разные мнения относительно эффективности флюорографического скрининга для выявления туберкулеза, в том числе среди ЛЖВ [9, 10].

Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией» говорит о том, что рентгенологическое исследование органов грудной клетки становится полезным методом при первоначальном скрининге только при очень высокой распространенности ТБ среди ЛЖВ (20% или более).

## Цель исследования

Провести сравнительный анализ клинико-лучевых характеристик туберкулеза органов дыхания, выявленного профилактически и по обращаемости у больных ВИЧ-инфекцией.

## Материалы и методы

В исследование включены все лица с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания (ТОД) и коинфекцией ВИЧ за три года: с 2014 по 2016 г., проживающие в Ленинградской области. Пациенты были выявлены двумя способами: при обращении с жалобами и при скрининге (профилактически). ЛЖВ обра-

щались с жалобами чаще всего к врачу-инфекционисту. У всех зарегистрированных лиц с ВИЧ/ТБ имелись сведения о способе и обстоятельствах выявления ТБ, были собраны жалобы и анамнез, указан использованный метод лучевой диагностики и исследование анализа мокроты на МБТ, у части пациентов имелись сведения о проведенной иммунодиагностике и иммунном статусе (количестве CD4+-лимфоцитов). Сведения о иммуноблотинге уточнялись в кабинетах инфекционных заболеваний.

Всего выявлено 852 человека: 563 мужчины (66,1%) и 289 женщин (33,9%), медиана возраста которых составила 35,5 [31,0; 40,0] лет.

В зависимости от обстоятельств выявления все пациенты разделены на две группы: выявленные при обращении с жалобами (обращение) (454 чел. — 53,3%) и выявленные при скрининге — без жалоб (скрининг) (398 чел. — 46,7%). Под понятием «жалобы» подразумевалось наличие хотя бы одной из жалоб, характерных для инфекционного заболевания (интоксикация: слабость, температура, снижение массы тела) и/или респираторная симптоматика: кашель и другие (одышка и боль в грудной клетке). Список данных жалоб составлен согласно рекомендации ВОЗ и опыту множества исследователей (Алексеева Э.А., 2017; Бондаренко В.Н., 2008 [6]; Джайшева К.Т., 2012).

Статистический анализ данных осуществлялся с применением статистического пакета IBM SPSS Statistics v.19. Оценка подчинения количественных данных закону нормального распределения осуществлялась с применением критерия Шапиро–Уилка. Ввиду того что все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, они представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]). Сравнение количественных данных между группами осуществлялось с применением критерия Манна–Уитни. Сравнение качественных признаков осуществлялось с помощью критерия  $\chi^2$ , критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера в зависимости от величины ожидаемых частот анализируемых таблиц сопряженности. В качестве критического значения уровня значимости принималось  $p < 0,05$ .

Возрастно-половое соотношение в группах сравнения принципиально не отличалось: мужчин выявлено в 2 раза больше, чем женщин в каждой группе (табл. 1).

Таблица 1

**Возрастно-половое соотношение больных ВИЧ/ТБ в зависимости от способа выявления туберкулеза**

Анализируемые позиции	Обращение (с жалобами), абс. число (%)	Скрининг (жалоб нет), абс. число (%)	p
Медиана возраста	36,0 [32,0; 40,0]	35,0 [31,0; 39,0]	0,031
Мужчины	296 (65,2)	267 (67,1)	0,562
Женщины	158 (34,8)	131 (32,9)	0,562

**Результаты и их обсуждение**

При анализе известных сроков инфицирования ВИЧ до момента заболевания туберкулезом в зависимости от способа его (туберкулеза) выявления было отмечено, что более 40% пациентов обеих имели срок инфицированности ВИЧ не более 3 лет. При этом, как и ожидалось, больные туберкулезом, выявленные по жалобам, статистически значимо чаще имели более пролонгированный срок инфицирования в сравнении с больными, выявленными по скринингу (4 и 1 год по медиане) — табл. 2.

Давность регистрации ВИЧ-инфицирования была больше у выявленных при обращении с жалобами, статистически значимо чаще в период с 6 до 10 лет. А при одновременном выявлении ВИЧ-инфекции и

туберкулеза статистически значимо чаще больные выявлялись при скрининге.

Сведения об иммунном статусе были известны у 62,9% (n=536) пациентов ВИЧ/ТБ. Связь степени иммуносупрессии и способа выявления туберкулеза представлена в табл. 3.

Данные иммунного статуса были у двух третей пациентов с жалобами и только у половины при профилактическом исследовании; практически аналогичные результаты получены при сравнении долей данных из основных подгрупп, а при выявлении с жалобами в 1,2 раза более выражена иммуносупрессия ( $p < 0,001$ ). Статистически значимые различия с увеличением доли пациентов с жалобами в 2 раза выявлены только в случае снижения уровня CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл, что можно объяснить тем, что с нарастанием иммуносупрессии возрастает количество распространенных, генерализованных форм. Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем CD4 и количеством жалоб: коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho = -0,132$ ;  $p = 0,002$ , который означает, что при меньшем уровне CD4 определяется больше жалоб или наоборот, при большем уровне CD4 определяется меньше жалоб. При этом разница становится более значимой с нарастанием иммуносупрессии, однако все уровни встречаются в обеих подгруппах. Практически одинаковые доли

Таблица 2

**Длительность инфицирования ВИЧ в зависимости от способа выявления туберкулеза**

Анализируемые позиции	Обращение с жалобами, абс. число (%)	Скрининг (жалоб нет), абс. число (%)	p
Медиана длительности ВИЧ	4,0 [0,0; 10,0]	1,0 [0,0; 8,0]	<0,001
От 0 до 3 лет	212 (46,7)	235 (59,0)	<0,001
От 4 до 5 лет	35 (7,7)	34 (8,6)	0,656
От 6 до 10 лет	105 (23,1)	56 (14,1)	0,001
Более 10 лет	102 (22,5)	73 (18,3)	0,137

Таблица 3

**Связь между ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессией и способом выявления туберкулеза**

Анализируемые позиции	Обращение с жалобами, абс. число (%)	Скрининг (жалоб нет), абс. число (%)	p
CD4 всего	330 (61,6) (72,7% от обращений)	206 (38,4) (51,8% от скрининга)	<0,001 <0,001
Медиана (CD4 всего)	108,5 [37,0; 230,3]	134,0 [65,3; 283,0]	<0,001
Менее 50	100 (30,3)	46 (22,3)	<0,001
51–100	58 (17,6)	34 (16,5)	0,047
101–200	70 (21,1)	45 (21,8)	0,080
201–400	63 (19,1)	58 (28,2)	0,771
Более 401	39 (11,9)	23 (11,2)	0,115

определяются при сохранном иммунитете, а при его снижении наблюдается постепенный сдвиг в сторону выявления пациентов при обращении. Самая «опасная» ситуация для пропуска заболевания ТБ среди ВИЧ-инфицированных пациентов при CD4 от 200 до 400 кл/мкл.

Далее была проанализирована взаимосвязь между скиамологической картиной туберкулеза (распространенность, наличие деструкции, увеличение внутригрудных лимфатических узлов, плевральный выпот), бактериовыделением, смертностью и уровнем CD4 с учетом обстоятельств выявления активного туберкулеза (табл. 4, 5).

Среди пациентов ВИЧ/ТБ с распространенным туберкулезом медиана уровня CD4 составила 99,0 [37,0; 232,8], а в группе с ограниченным ТБ — 166,0 [69,0; 275,0]. Таким образом, мы можем говорить о прямой взаимосвязи между уровнем CD4 и частотой встречаемости распространенных процессов поражения органов дыхания: при снижении уровня CD4 нарастает доля распространенных форм туберкулеза.

В нашем исследовании не выявлено взаимосвязи между наличием распада и уровнем CD4: медиана

уровня CD4 в группе с распадом составила 129,0 [45,5; 248,5], а в группе без распада — 114,0 [41,0; 262,0].

При оценке уровня иммуносупрессии среди пациентов со специфической лимфаденопатией, статистически значимая связь с уровнем иммуносупрессии установлена: медиана уровня CD4 при внутригрудной лимфаденопатии составила 103,0 [76,0; 127,0], при отсутствии увеличения лимфатических узлов медиана уровня CD4 составила 129,5 [74,0; 169,0] ( $p=0,028$ ). Из данного расчета следует, что при нарастании иммуносупрессии увеличивается доля лиц, у которых превалирует лимфогенный путь распространения инфекции с поражением внутригрудных лимфатических узлов.

При подсчете иммуносупрессии среди пациентов с плевритом статистически значимая связь с уровнем иммуносупрессии также установлена: медиана уровня CD4 с наличием выпота составила 143,5 [71,0; 169,0], при отсутствии — медиана уровня CD4 составила 103,0 [81,0; 139,0] ( $p=0,002$ ). Таким образом, плевральный выпот чаще выявляется у лиц с более сохранным иммунитетом.

Таблица 4

**Характеристика туберкулезного процесса в группе больных ВИЧ/ТБ, выявленных по жалобам в зависимости от иммуносупрессии, абс. число (%)**

Анализируемые позиции	CD4 менее 50 кл/мкл	CD4 51–100 кл/мкл	CD4 101–200 кл/мкл	CD4 201–400 кл/мкл	CD4 более 401 кл/мкл
Всего (n=330)	100 (30,3)	58 (17,6)	70 (21,2)	63 (19,1)	39 (11,8)
Распространенность (n=228; 69,1%)	74 (32,5)	43 (18,9)	42 (18,4)	41 (18,0)	28 (12,2)
Наличие деструкции (n=97; 29,4%)	28 (28,9)	15 (15,5)	23 (23,7)	17 (17,5)	14 (14,4)
Увеличение внутригрудных лимфатических узлов (n=196; 59,4%)	62 (31,6)	34 (17,3)	47 (24,0)	34 (17,3)	19 (9,8)
Плеврит (n=73; 22,1%)	21 (28,8)	10 (13,4)	13 (17,8)	20 (27,4)	9 (12,3)
Бактериовыделение (n=132; 40,0%)	39 (29,5)	21 (15,9)	30 (22,7)	26 (19,7)	16 (12,2)
Умерло (n=66; 20,0%)	26 (39,4)	8 (12,1)	16 (24,2)	14 (21,2)	2 (3,1)

Таблица 5

**Характеристика туберкулезного процесса в подгруппе больных ВИЧ/ТБ, выявленных при скрининге (без жалоб) в зависимости от иммуносупрессии, абс. число (%)**

Анализируемые позиции	CD4 менее 50 кл/мкл	CD4 51–100 кл/мкл	CD4 101–200 кл/мкл	CD4 201–400 кл/мкл	CD4 более 401 кл/мкл
Всего (n=206)	46 (22,3)	34 (16,5)	45 (21,8)	58 (28,2)	23 (11,2)
Распространенность (n=124; 60,2%)	36 (29,0)	26 (21,0)	26 (21,0)	24 (19,4)	12 (9,6)
Наличие деструкции (n=52; 25,2%)	11 (21,2)	7 (13,5)	12 (23,1)	14 (26,9)	8 (15,3)
Увеличение внутригрудных лимфатических узлов (n=123; 59,7%)	37 (30,1)	23 (18,7)	24 (19,5)	30 (24,4)	9 (7,3)
Плеврит (n=28; 13,4%)	4 (14,3)	9 (32,1)	11 (39,3)	4 (14,3)	0 (0)
Бактериовыделение (n=68; 33,0%)	16 (23,5)	10 (14,7)	17 (25,0)	18 (26,5)	7 (10,3)
Умерло (n=36; 17,5%)	16 (44,4)	9 (25,0)	4 (11,1)	3 (8,4)	4 (11,1)

При оценке основных показателей среди пациентов ВИЧ/ТБ с известным уровнем CD4 обращает на себя внимание, что чаще выявлены распространенные формы при снижении уровня CD4 200 кл/мкл и менее: более 60% в обеих группах, без статистически значимых различий в группах ( $p=0,057$ ), аналогичная ситуация наблюдается у лиц с сохранным иммунитетом при CD4 401 кл/мкл и более ( $p=0,927$ ). А при сравнении пациентов ВИЧ/ТБ с уровнем угнетения иммунитета от 201 до 400 кл/мкл чаще пациенты выявлены при скрининге, со статистически значимой разницей в группах ( $p=0,011$ ).

Когда была проведена оценка формирования распространенных форм у пациентов без жалоб, доказана статистически значимая связь угнетения иммунитета и распространения туберкулезной инфекции: при сравнении групп с CD4 50 кл/мкл и менее и CD4 101–200 кл/мкл ( $p=0,036$ ); при сравнении групп с CD4 50 кл/мкл и менее и CD4 201–400 кл/мкл ( $p<0,001$ ); при сравнении групп с CD4 50 кл/мкл и менее и CD4 401 кл/мкл и более ( $p=0,042$ ).

Статистически значимо чаще распространенное поражение отмечено в группе лиц, которые предъявляли жалобы ( $p=0,044$ ), однако при в сравнении групп по обстоятельствам выявления с одинаковым иммунным статусом ни в одном случае не выявлено статистически значимой связи.

При сравнении всех групп пациентов с полостями распада в легких, разделенных по обстоятельствам выявления, корреляции не обнаружено. Чаще всего деструкции описаны среди лиц с выраженной иммуносупрессией при CD4 менее 200 кл/мкл: среди выявленных профилактически в 57,7% случаев, а при активном выявлении — в 68,0%.

При оценке уровня иммуносупрессии среди пациентов со специфической лимфаденопатией, выявленных профилактически, статистически значимая связь с уровнем иммуносупрессии установлена: медиана уровня CD4 при внутригрудной лимфаденопатии составила 104,0 [82,0; 137,0], при отсутствии увеличения лимфоузлов медиана уровня CD4 составила 201,0 [158,0; 249,0] ( $p<0,01$ ). Из данного расчета следует, что при нарастании иммуносупрессии увеличивается доля лиц, у которых превалирует лимфогенный путь

распространения инфекции, так же как среди случаев, выявленных по жалобам. При этом статистически значимых различий при выявленном поражении внутригрудных лимфоузлов от обстоятельств выявления нет.

При изучении взаимосвязи между уровнем иммуносупрессии и наличием жидкости в плевральной полости у пациентов с ВИЧ/ТБ, выявленных при скрининге, установлена статистически значимая связь между этими факторами: медиана уровня CD4 с наличием выпота составила 105,0 [84,0; 164,0], при отсутствии медиана уровня CD4 составила 154,0 [114,0; 201,0] ( $p<0,01$ ). Таким образом, плевральный выпот чаще выявляется у лиц с иммуносупрессией. Однако статистически значимых различий среди выявленных профилактически и при обращении не выявлено ( $p=0,102$ ).

Доля этиологически подтвержденных случаев не превысила 40%, корреляцию в группах с разделением по иммуносупрессии и обстоятельствам выявления установить не представилось возможным. Среди лиц с бактериовыделением и жалобами медиана уровня CD4 составила 104,0 [75,0; 136,0], а среди бактериовыделителей без жалоб медиана уровня CD4 составила 128,0 [100,0; 194,0].

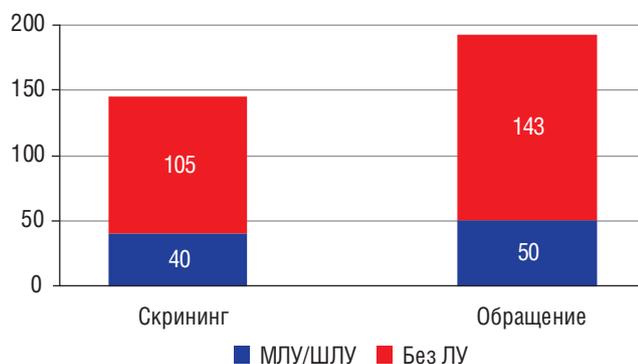
Установлены статистически значимые различия по летальности в группах пациентов ВИЧ/ТБ в зависимости от уровня иммуносупрессии как среди выявленных по жалобам, так и при скрининге, без статистически значимых различий по обстоятельствам выявления ( $p=0,541$ ). При нарастании иммуносупрессии CD4 200 кл/мкл и менее отмечается увеличение доли умерших пациентов: при скрининге — 80,6%, при обращении с жалобами — 75,8%. В группе выявленных при скрининге отмечено увеличение летальности при снижении CD4: в сравнении групп с уровнем CD4 50 кл/мкл и менее и CD4 101–200 кл/мкл ( $p=0,006$ ); в сравнении групп с CD4 50 кл/мкл и менее и CD4 401 кл/мкл и более ( $p<0,001$ ). Факт того, что летальность статистически значимо выше в группе пациентов без жалоб с уровнем CD4 более 401 кл/мкл ( $p=0,036$ ), можно объяснить тем, что в статистический анализ внесены данные пациентов ВИЧ/ТБ, погибших вне стационара в течение первого года и не имевших аутопсийного исследования, у которых в причине смерти указан другой диагноз.

Таблица 6

### Сравнение эффективности этиологических методов

Анализируемые позиции (n=852)	Результат положительный, абс. число (%)	Обращение, абс. число (%)	Скрининг, абс. число (%)	p
Бактериоскопия мокроты на КУМ	94 (11,3)	73 (77,7)	21 (22,3)	<0,01
Бациллярность МБТ (пол) (по посеву)	338 (39,7)	193 (57,1)	145 (42,9)	0,070
ПЦР МБТ (n=178), 20,9% от впервые выявленных	108 (60,7) от в/в 12,7%	74 (68,5)	34 (31,5)	0,001

Примечание: КУМ — кислотоустойчивые микобактерии; МБТ — микобактерии туберкулеза; ПЦР — полимеразная цепная реакция.



**Рис. 1.** Соотношения чувствительных и устойчивых МБТ при впервые выявленных случаях туберкулеза с коинфекцией ВИЧ

На основании данных медицинской документации о выявлении МБТ в анализе мокроты, проанализирована взаимосвязь между частотой бактериовыделения и способом выявления туберкулеза (результаты представлены в табл. 6).

Таким образом, статистически значимо чаще положительные результаты бактериоскопии мокроты на КУМ и ПЦР ДНК МБТ имелись у пациентов ВИЧ/ТБ, выявленных при обращении с жалобами.

Также были проанализированы данные о впервые выявленной лекарственной устойчивости МБТ среди бактериовыделителей и их взаимосвязь с обстоятельствами выявления (рис. 1).

Статистически значимых различий не получено при сравнении групп пациентов ВИЧ/ТБ, выделяющих МБТ, чувствительные и устойчивые к противотуберкулезным препаратам.

Следующим этапом проанализирована структура клинических форм туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от способа выявления (результаты представлены в табл. 7). Клинические формы анализировались по данным медицинской документации при регистрации пациента с ВИЧ/ТБ.

Выявлено, что статистически значимые различия отмечены только по частоте встречаемости кавернозного туберкулеза, который выявляется в 7 раз чаще

при скрининге. С учетом того, что по количеству деструктивных форм группы статистически значимо не различались (табл. 5, 6), данный факт может быть обусловлен разностью подходов к регистрации деструктивных форм (инфильтративный с распадом и кавернозный). В целом в группе ВИЧ/ТБ независимо от обстоятельств выявления преобладали инфильтративный и диссеминированный туберкулез. Доли очагового туберкулеза и туберкулеза ВГЛУ оказались одинаковыми в обеих подгруппах.

## Выводы

В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий между обстоятельствами выявления (по жалобам/при скрининговых исследованиях) и такими факторами, как распространенность процесса, наличие деструкции и лимфаденопатии, бактериовыделение, клиническая форма туберкулеза и риск гибели пациента в течение первого года.

Распространенность поражения легочной ткани не связана с иммуносупрессией у лиц с жалобами, однако при профилактическом выявлении наблюдается увеличение долей ВИЧ/ТБ с распространенным или генерализованным поражением при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл.

Полости распада в 1,5 раза чаще встречаются при уровне CD4-лимфоцитов около 400 кл/мкл (при 0,5 от нормы) при любом способе выявления, что соответствует классическим представлениям о течении туберкулезного процесса у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Показатели бациллярности не имеют четкой связи с количеством CD4+-лимфоцитов и составляют не более 40% от числа выявленных случаев ВИЧ/ТБ.

Плевральный выпот в 1,5 раза чаще встречается у лиц с иммуносупрессией в диапазоне от 200 до 400 кл/мкл при сравнении с другими подгруппами. При обращении в 2 раза чаще выявляются плевриты, а в каждом восьмом случае поражения плевры отсутствуют жалобы.

Таблица 7

### Долевое соотношение форм туберкулеза

Анализируемые позиции	Обращение (с жалобами), абс. число (%)	Скрининг (жалоб нет), абс. число (%)	p
Очаговый	21 (4,6)	17 (4,3)	0,803
Инфильтративный	176 (38,8)	138 (34,7)	0,217
Диссеминированный	179 (39,4)	169 (42,5)	0,369
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	64 (14,1)	56 (14,1)	0,991
Плеврит	12 (2,6)	4 (1)	0,079
Кавернозный	2 (0,5)	14 (3,4)	<0,01

## Список литературы

1. 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., Yablonskiy P.K. The burden of tuberculosis in the Russian Federation. Part 1. Dynamics of the prevalence of tuberculosis. Meditsinskiy al'yans 2022; 10 (3): 6–17 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2022-10-3-6-17.
2. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яблонский П.К., Бельтюков М.В., Гришко А.Н., Баглина С.С., Васильева Т.В., Данилова Т.И., Кононенко Ю.С., Кулижская А.И., Милютин П.А., Преснова С.Э., Пятунин С.В., Тоинова С.В., Туркина Е.Н., Юхнова Е.А. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и ВИЧ-инфекцией в Северо-Западном регионе России. Медицинский альянс 2019; (1): 6–23 [Galkin V.B., Sterlikov S.A., Yablonskiy P.K., Bel'tyukov M.V., Grishko A.N., Baglina S.S., Vasil'eva T.V., Danilova T.I., Kononenko Yu.S., Kulizhskaya A.I., Milyutina P.A., Presnova S.E., Pyatunin S.V., Toinova S.V., Turkina E.N., Yuhnova E.A. The dynamics of the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection in the North-West region of Russia. Meditsinskiy al'yans 2019; (2): 6–23 (In Russ.)].
3. Сагалбаева Г.Ж., Галкин В.Б., Загдын З.М., Зырянова О.Г., Комкова М.А., Кононенко Ю.С., Лехляйдер М.В., Милютин П.А., Малиев Б.М., Нечаева О.В., Овсянкина О.В., Панасюк В.И., Петухова С.В., Пирогова Н.Д., Пономарев С.Б., Попов С.А., Русакова Л.И., Подгайна О.А., Свичарская А.К., Смердин С.В. и др. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения. М.; 2018 [Sagalbaeva G.Zh., Galkin V.B., Zagdyn Z.M., Zyryanova O.G., Komkova M.A., Kononenko Yu.S., Lekhlyajder M.V., Milyutina P.A., Maliev B.M., Nechaeva O.V., Ovsyanikina O.V., Panasyuk V.I., Petuhova S.V., Pirogova N.D., Ponomarev S.B., Popov S.A., Rusakova L.I., Podgajnyaya O.A., Svicharskaya A.K., Smerdin S.V. et al. TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, features of clinical manifestations and treatment outcomes. Moscow; 2018 (In Russ.)].
4. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Блашко В.Д., Мясников Д.А., Юматова Е.А. Одновременное выявление туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Российский медицинский журнал 2017; 23 (1): 11–17 [Yudin A.L., Afanaseva N.I., Blazhko V.D., Myasnikov D.A., Yumatova E.A. The simultaneous detection of tuberculosis and HIV-infection. Medical Journal of the Russian Federation 2017; 23 (1): 11–17 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-1-11-17>.
5. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Обухова О.В., Пономарев С.Б., Кудлай Д.А. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019–2020 гг. Статистические материалы. М.; 2022 [Vasil'eva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mihajlova Yu.V., Obuhova O.V., Ponomarev S.B., Kudlaj D.A. Industry and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2019–2020. Statistical materials. Moscow; 2022 (In Russ.)].
6. Нечаева О.В. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России. Медицинский альянс 2019; 7 (4): 6–16 [Nechaeva O.V. Epidemic situation of HIV infection in Russia. Meditsinskiy al'yans 2019; 8 (4): 6–17 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2019-7-4-6-16.
7. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Мясников Д.А., Юматова Е.А. Рентгенологические проявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц. Лучевая диагностика и терапия 2016; 4 (7): 35–45 [Yudin A., Afanaseva N., Myasnikov D., Yumatova E. X-ray manifestations of tuberculosis in HIV-infected persons. Luchevaya diagnostika i terapiya 2016; 4 (7): 35–45 (In Russ.)].
8. Мастерова И.Ю., Дегтярева С.Ю., Наркевич А.Н., Шлыкова Л.А., Зайцева Е.В., Гаврилов П.В. Оценка деструктивных процессов в легочной ткани у пациентов с туберкулезом на фоне коинфекции ВИЧ. Радиология — практика 2021; 4 (88): 22–33 [Masterova I.Yu., Degtyareva S.Yu., Narkevich A.N., Shlykova L.A., Zaitseva E.V., Gavrilov P.V. Valuation of Cavities in the Lungs Among HIV/TB Patients. Radiology — Practice 2021; (4): 22–33 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2021-4-22-33>.
9. Маркелов Ю.М., Щеголева Л.В. Клинико-экономические аспекты выявления туберкулеза при массовых флюорографических осмотрах населения. Вестник рентгенологии и радиологии 2021; 102 (3): 148–154 [Markelov Yu.M., Shchegoleva L.V. Clinical and economic aspects of tuberculosis detection during mass fluorographic examinations of the population. Journal of Radiology and Nuclear Medicine 2021; 102 (3): 148–154 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-3-148-154>.
10. Рубис Л.В., Маркелов Ю.М. Оценка эффективности профилактических осмотров взрослого населения с целью ранней диагностики туберкулеза. Российский медицинский журнал 2021; 27 (3): 227–235 [Rubis L.V., Markelov Yu.M. Evaluation of the efficiency of preventive examinations of the adult population, aimed at early tuberculosis diagnosis. Medical Journal of the Russian Federation 2021; 27 (3): 227–235 (In Russ.)]. doi: 10.17816/0869-2106-2021-27-3-227-235.

Поступила в редакцию 26.12.2022 г.

## Сведения об авторах:

Мастерова Ирина Юрьевна — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 1 филиала «Туберкулезная больница № 1» Медико-санитарной части № 78 Федеральной службы исполнения наказаний России; 188508, Ленинградская область, Ломоносовский район, Виллозское городское поселение, Заречная ул., д. 22; e-mail: imast3\_02@mail.ru; ORCID 0000-0003-0674-6869;

Зимица Вера Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: vera-zim@yandex.ru; ORCID 0000-0003-3726;

Наркевич Артём Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, проректор по стратегическому развитию, науке и инновациям Южно-Уральского государственного медицинского университета; 454092, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; главный научный сотрудник лаборатории медицинской кибернетики и управления в здравоохранении Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: narkevichart@gmail.com; ORCID 0000-0002-1489-5058;

Гаврилов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Лучевая диагностика» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbniiifrentgen@mail.ru; ORCID 0000-0003-3251-4084.

# Методика оценки положения височно-нижнечелюстного сустава

Н.А. Соколович<sup>1</sup>, А.В. Рыбаков<sup>1</sup>, А.А. Саунина<sup>1</sup>, Е.С. Михайлова<sup>1</sup>,  
К.Г. Пономарева<sup>1</sup>, Ю.С. Крутикова<sup>2</sup>, Е.А. Окулова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

## Technique for assessing the position of temporomandibular joint

N. Sokolovich<sup>1</sup>, A. Rybakov<sup>1</sup>, A. Saunina<sup>1</sup>, E. Mikhailova<sup>1</sup>,  
K. Ponomareva<sup>1</sup>, U. Krutikova<sup>2</sup>, E. Okulova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State University

<sup>2</sup>Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

В современной стоматологии с развитием новых технологий лучевой диагностики появляются и различные методы их применения. Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) в основном используется для визуализации костных структур черепа — височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), структур верхней и нижней челюсти в целом, расположения зубов в костной ткани для дальнейшего использования реконструированных трехмерных моделей для цифрового планирования лечения и прогнозирования результатов. **Цель исследования:** оптимизация методики трехмерного анализа параметров ВНЧС, анализ причин возможных погрешностей. **Материалы и методы исследования.** Получены данные компьютерной томографии и проведена оценка соответствия необходимым критериям в программном обеспечении Ez3D Plus (Vatech, Корея). Представлена методика трехмерного анализа индивидуального положения суставной головки, в суставной ямке в компьютерной программе Mimics (Materialise, Бельгия), по данным компьютерной томографии. Проведена оценка точности позиционирования трехмерных моделей зубных рядов на сегментированные модели из компьютерной томографии. С использованием определенного алгоритма действий сегментированная

модель перемещена в положение, соответствующее центральной окклюзии. **Результаты.** Исследование показало, что основной причиной неточности многоступенчатого позиционирования нижней челюсти являются автоматические алгоритмы сопоставления моделей и плохая детализация срезов компьютерной томографии. В связи с этим применялся метод зонирования сопоставляемых моделей, который показал свою эффективность и стабильность результатов при позиционировании. Наибольшая неточность результатов измерения положения ВНЧС связана с качеством срезов компьютерной томографии и ручной коррекцией масок и контуров поверхностей суставных головок. Определен алгоритм действий для получения необходимой информации при оценке положения суставных головок перед ортодонтическим лечением. **Заключение.** Определена обоснованная методика построения контуров мышечков в центральной окклюзии, которая может быть положена в основу создания позиционирования нижней челюсти для цифрового ортодонтического планирования лечения.

**Ключевые слова:** конусно-лучевая диагностика, височно-нижнечелюстной сустав, позиционирование нижней челюсти

## Summary

With the development of new technologies of X-ray diagnostics, various methods of their application are used in modern dentistry. Cone beam computed tomography (CBCT) is mainly used to visualize the bone structures of the skull — temporomandibular joint, structures of the upper and lower jaw, the location of teeth in bone tissue for further use of reconstructed three-dimensional models for digital treatment planning and prediction of results.

**Aim of the study:** technique of three-dimensional analysis of the parameters of the temporomandibular joint (TMJ) optimization, possible deviations analysis. **Materials and methods:** computed tomography data was obtained and an assessment of compliance with the necessary criteria was carried out in the Ez3D Plus software (Vatech, Korea). A three-dimensional analysis technique of the individual position of the condyle in the articular fossa was provided with use of Mimics software (Materialise, Belgium), based on the data acquired from computed tomography (CT) research. The accuracy of positioning of three-dimensional models of dentition on segmented models from comput-

ed tomography was evaluated. By a certain algorithm of actions, the segmented model was moved to the position corresponding to the central occlusion. **Results.** The study showed that the main reason for the inaccuracy of multi-stage positioning of the mandible are the automatic algorithms of model matching and poor detail of computed tomography slices. In this regard, zoning of the compared model's parts was used, which demonstrated its effectiveness and result's stability. The greatest inaccuracy of the results of measuring the position of the TMJ is associated with the quality of CT and manual correction of masks and contours of the surfaces of condyles. The algorithm was developed for obtaining the necessary information when assessing the position of the condyles before planning the orthodontic treatment. **Conclusion.** A reasonable technique for constructing condyle contours in central occlusion has been determined, which can be used as a basis for positioning the mandible in a digital orthodontic treatment planning.

**Key words:** cone-beam diagnostics, temporomandibular joint, positioning of the lower jaw

## Введение

В современной ортодонтии основным критерием является точная диагностика, основанная на цифровых методах анализа и планирования. Зачастую к врачу-ортодонту пациентов направляют врачи смежных специальностей уже после КЛКТ-исследования. И чтобы вновь не направлять пациентов на дополнительные рентгенологические обследования, для получения необходимых параметров можно использовать комбинированный метод диагностики.

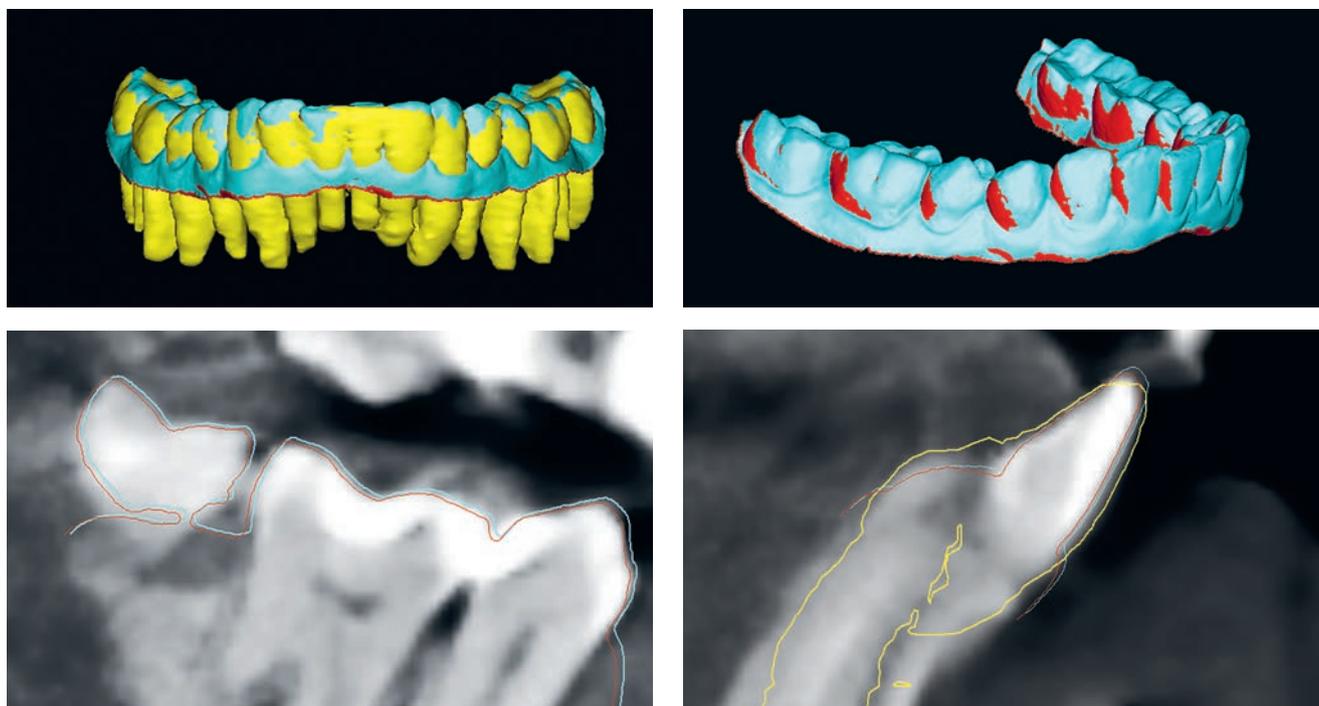
Обычно врач основывается на визуальных данных, не задумываясь о том, что цифровые диагностические данные содержат дополнительные параметры, которые можно использовать в комплексном планировании ортодонтического лечения. Путем комбинации различных данных, полученных при КТ-исследовании, и цифровых трехмерных моделей зубных рядов моделируется дополнительный блок диагностической информации о положении нижней челюсти и суставных головок, который необходим при точном цифровом планировании.

Исследование положения головок нижней челюсти и структур височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) в ходе ортодонтического лечения является на сегодняшний день особенно актуальным. Об этом свидетельствует множество исследований, которые опираются на различные методы лучевой диагностики [1]. Такие исследования полезны и для врача, и для пациента [2]. Методы, используемые авторами, могут различаться как по скорости, так и по удобству обработки

данных. Однако все результаты этих исследований очень востребованы в клинической практике [3–7].

Наложение результатов исследований, полученных разными методами (КЛКТ, внутривисочное сканирование зубных рядов, МРТ) также является важной темой в современной диагностике. Методы, предлагаемые в лабораториях рентгенодиагностики для быстрого позиционирования, не всегда оптимальны и удобны. Возникают неточности при анализе окклюзии и определении положения суставных головок [7, 8]. Необходимость получения точной картины правильного положения суставных головок отмечали различные авторы. Однако при использовании прикусных шаблонов и маркеров появляется еще один параметр, влияющий на позиционирование нижней челюсти по отношению к верхней [9, 10]. Ошибки позиционирования возникают на стадиях получения и применения прикусных шаблонов, ложек с рентгеноконтрастными маркерами и других конструкций, помогающих при сопоставлении КЛКТ и двойном переносе на трехмерную модель зубных рядов.

Существующие методы позиционирования трехмерных моделей по трем выбранным точкам позволяют совмещать большие площади с равномерным распределением. Однако существует возможность совмещать модели по небольшому участку выбранных поверхностей, что, с одной стороны, уменьшает статистическое наложение моделей, а с другой — помогает сопоставить только те области, которые должны совпадать. Данная методика подойдет в случае с репозицией



**Рис. 1.** Сравнение методов автоматического позиционирования с предварительным выравниванием трехмерных моделей и выравнивания по выделенным областям на сегментированных моделях из КТ-исследования. Желтый цвет — сегментированная модель из КТ-исследования, голубой цвет — автоматическое совмещение после предварительной ориентации модели, красный цвет — позиционирование модели по выделенной области

отдельных частей анатомических структур [11]. Ошибки при сопоставлении моделей могут быть нивелированы за счет однородности моделей и выбора различных точек сопоставления [12]. Однако метод наложения двух моделей с несовпадающей топологией будет давать большую погрешность и приводить к нежелательным отклонениям совмещения (рис. 1) [13, 14].

При совмещении КЛКТ и цифровых слепков необходимо учитывать, что несовпадения возможны из-за разрешающей способности метода, накопления системных ошибок обработки данных. Также существует возможность пренебрегать погрешностями во время планирования ортодонтического лечения. Методы оценки положения суставных головок нижней челюсти достаточно просто и точно позволяют провести индивидуальный анализ до, во время и после лечения [10, 15].

### Цель исследования

Целью исследования было показать возможность получить дополнительные данные из относительных координат трехмерных цифровых моделей зубных рядов и применить их к позиционированию нижней челюсти при моделировании и оценке положения суставных головок.

### Материалы и методы исследования

При написании статьи использовались данные, полученные в ходе исследования, в котором применя-

ли КЛКТ с полностью или частичным (достаточным для диагностики или оценки) охватом ВНЧС с прикусными шаблонами (открытое положение рта). Первичная оценка качества и анализ проводились в программном обеспечении Ez3D Plus (Vatech, Корея). Также использовались трехмерные модели зубных рядов, полученные внутриворотным сканером (Emerald, Planmeca, Хельсинки, Финляндия).

Была поставлена задача отобрать данные КЛКТ-исследований из общей базы пациентов, проходящих лечение и подходящих по критериям для проводимой работы, получить начальные трехмерные цифровые модели зубных рядов и сопоставить их с сегментированными моделями нижней и верхней челюстей при помощи специальных цифровых инструментов.

Затем выполнена оценка качества наложения моделей и проведено наложение сегментированной модели нижней челюсти на относительную окклюзионную модель отсканированных зубных рядов. После наложения и позиционирования нижней челюсти в положение центральной окклюзии по отсканированным моделям зубных рядов при помощи контурирования моделей проведена оценка положения суставных головок в центральной окклюзии.

Далее сделаны выводы о позиционировании нижней челюсти при составлении клин-чека (виртуального плана лечения) и анализа положения суставных головок после применения байт-джампа (скачка);

изменении положения окклюзионной плоскости и положении нижней челюсти при лечении на элайнерах с использованием полного цифрового протокола. Были получены исходные данные КЛКТ-исследований с частичным или полным охватом ВНЧС в открытом положении (рис. 2).

Проведена сегментация костной ткани пороговыми значениями по шкале Хаунсфилда с дополнительной ручной обработкой масок суставных голо-

вок для получения наилучшего результата и созданы трехмерные модели (рис. 3).

Трехмерные модели зубных рядов, полученные с помощью внутриворотного сканера, были помещены в специальную программу обработки, и при помощи инструмента выделения области взаимодействия для совмещения моделей, сегментированных из КТ, произведено сопоставление по зубному ряду верхней челюсти (рис. 4).

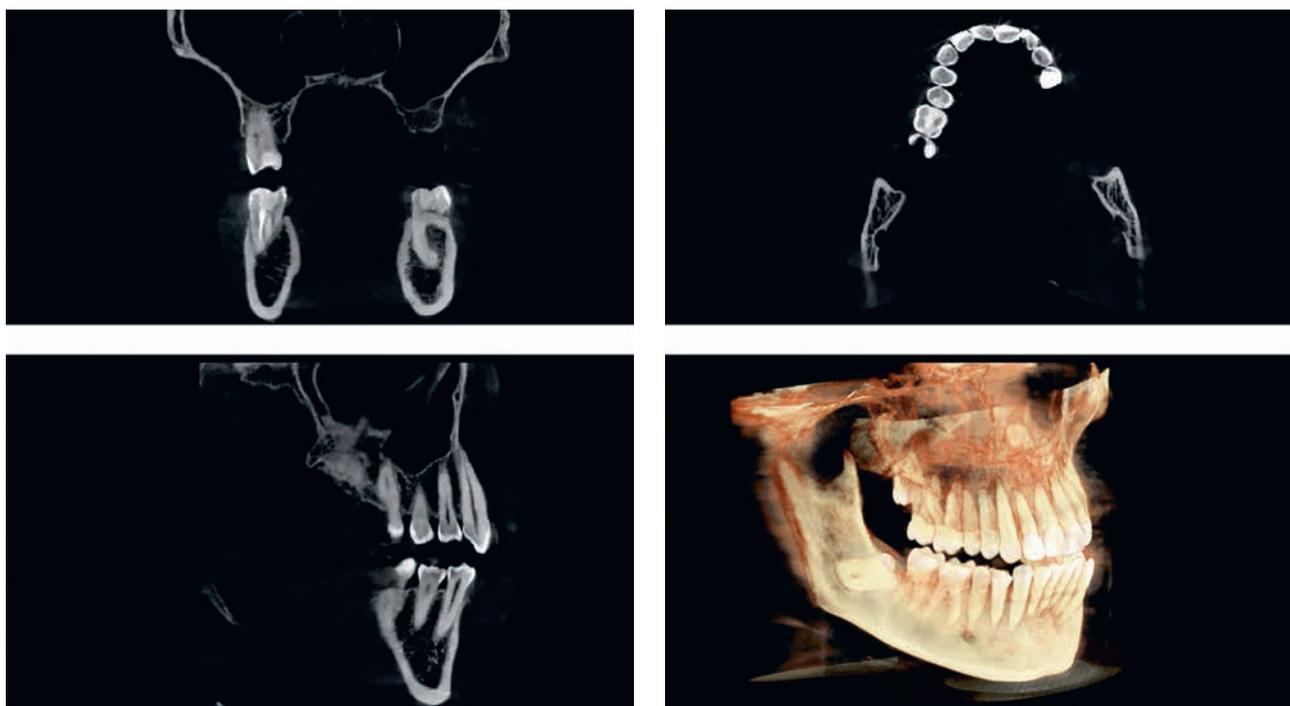


Рис. 2. КТ-исследование в открытом положении

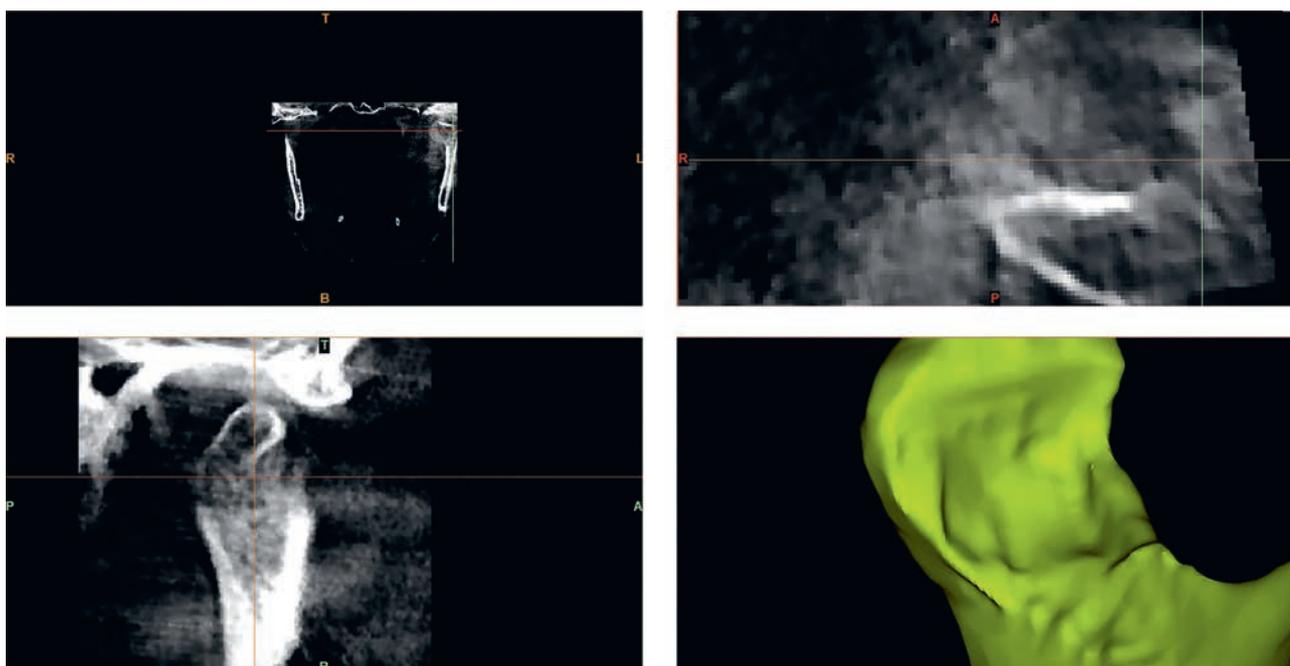
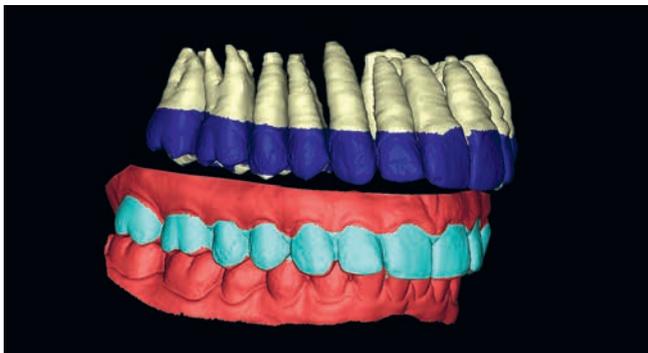
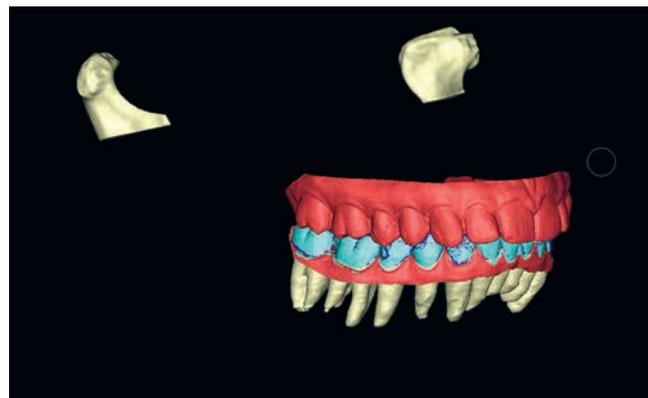
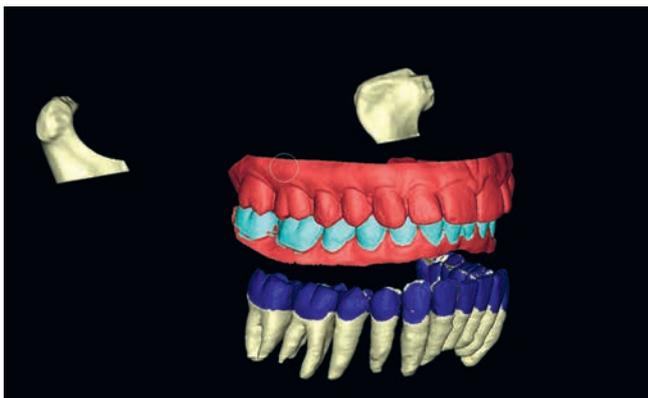


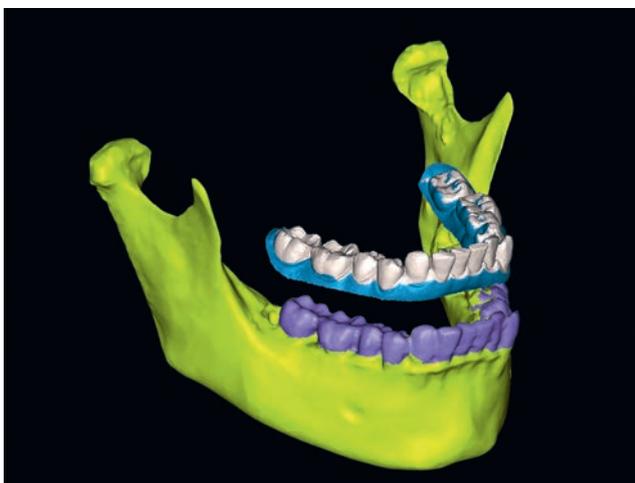
Рис. 3. Сегментированная модель суставных головок из КТ-исследований



**Рис. 4.** Сопоставление зубных рядов в окклюзии при помощи выделенных областей на сегментированной модели зубных рядов из КТ-исследования



**Рис. 5.** Позиционирование сегментированной нижней челюсти (зубного ряда и привязанной к нему пары суставных головок) из КТ-исследования по моделям нижнего зубного ряда в окклюзии



**Рис. 6.** Позиционирование сегментированной нижней челюсти из КТ-исследования по моделям нижнего зубного ряда в окклюзии по выделенным областям обеих моделей

Сегментированные данные суставных головок и зубных рядов (или эмали зубов) нижней челюсти были сопоставлены с нижним зубным рядом в окклюзии (рис. 5, 6).

Полученные данные с репозиционированной нижней челюстью были использованы для анализа положения суставных головок в суставной ямке (рис. 7, 8).

Выполнено контурирование трехмерной модели, спроецированное затем на рентгенологические срезы.

### Результаты и их обсуждение

Результаты показали относительное положение суставных головок в центральной окклюзии, что и дало возможность провести планирование ортодонтического лечения с выдвиганием, ротацией или смещением нижней челюсти (рис. 9, 10).

За последние 15 лет было предложено множество вариантов наложения трехмерных сканов зубных рядов. Многие из них включают дополнительные геометрические конструкции с радиографическими маркерами, прикусными шаблонами с наружной ручкой и маркерами. И все варианты сопоставления основываются на одном и том же методе — наибольшем совпадении геометрии моделей, которая дает погрешность из-за большого объема «лишних» данных. Однако при использовании маркерного инструмента, выделяющего минимально необходимые поверхности, погрешность минимизируется.

Накопление системных погрешностей может дать незначительные отклонения. Однако они настолько

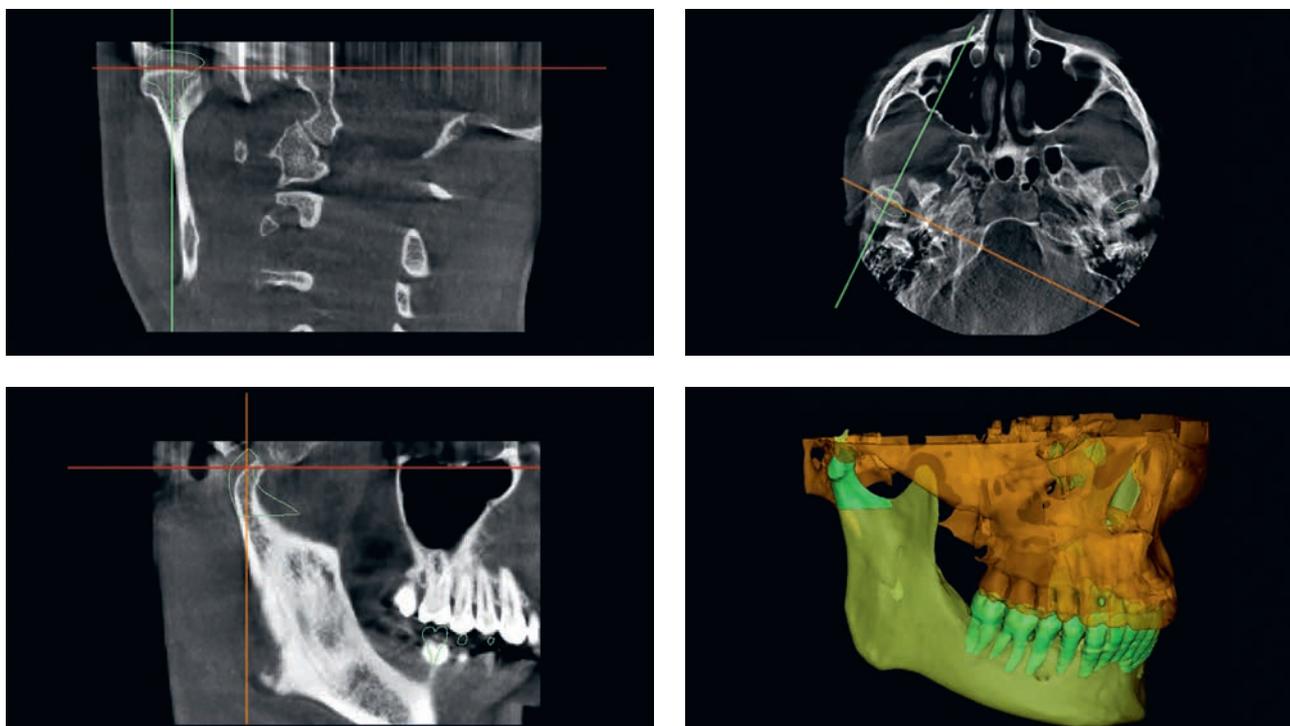


Рис. 7. Анализ контуров правой суставной головки на срезах, полученных при КТ-исследовании

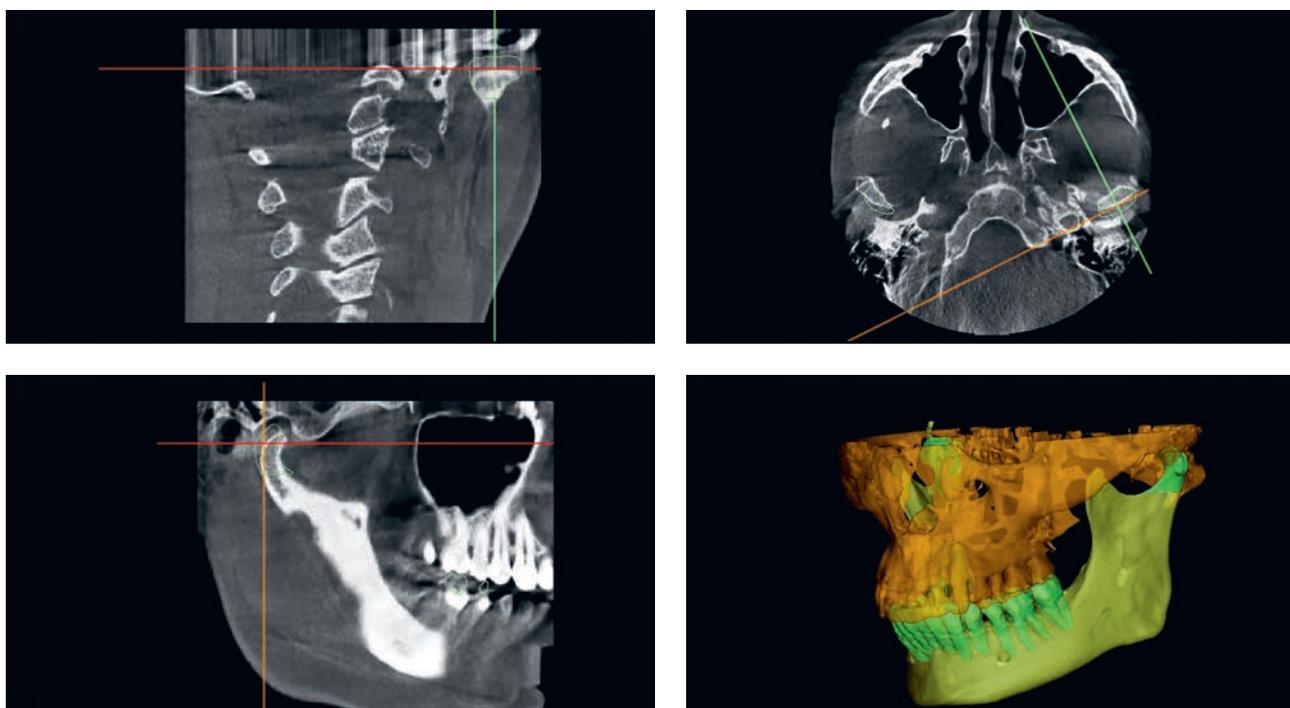


Рис. 8. Анализ контуров левой суставной головки на срезах, полученных при КТ-исследовании

малы и практически нивелируются статистическими алгоритмами обработки и сопоставлением моделей, что могут не учитываться, в особенности при использовании данных для оценки в диагностике, либо в анализе архивных данных, когда невозможно получить данные КТ в прошлом. Одной из замечательных возможностей этого метода является то, что модели

дают отличный результат для оценки девиации и дефлексии (рис. 11).

Отдельно стоит отметить возможность оценки погрешности позиционирования, которая может быть отмечена при использовании контурирования трехмерных моделей зубных рядов в проекции на рентгенологические срезы КТ (рис. 12).

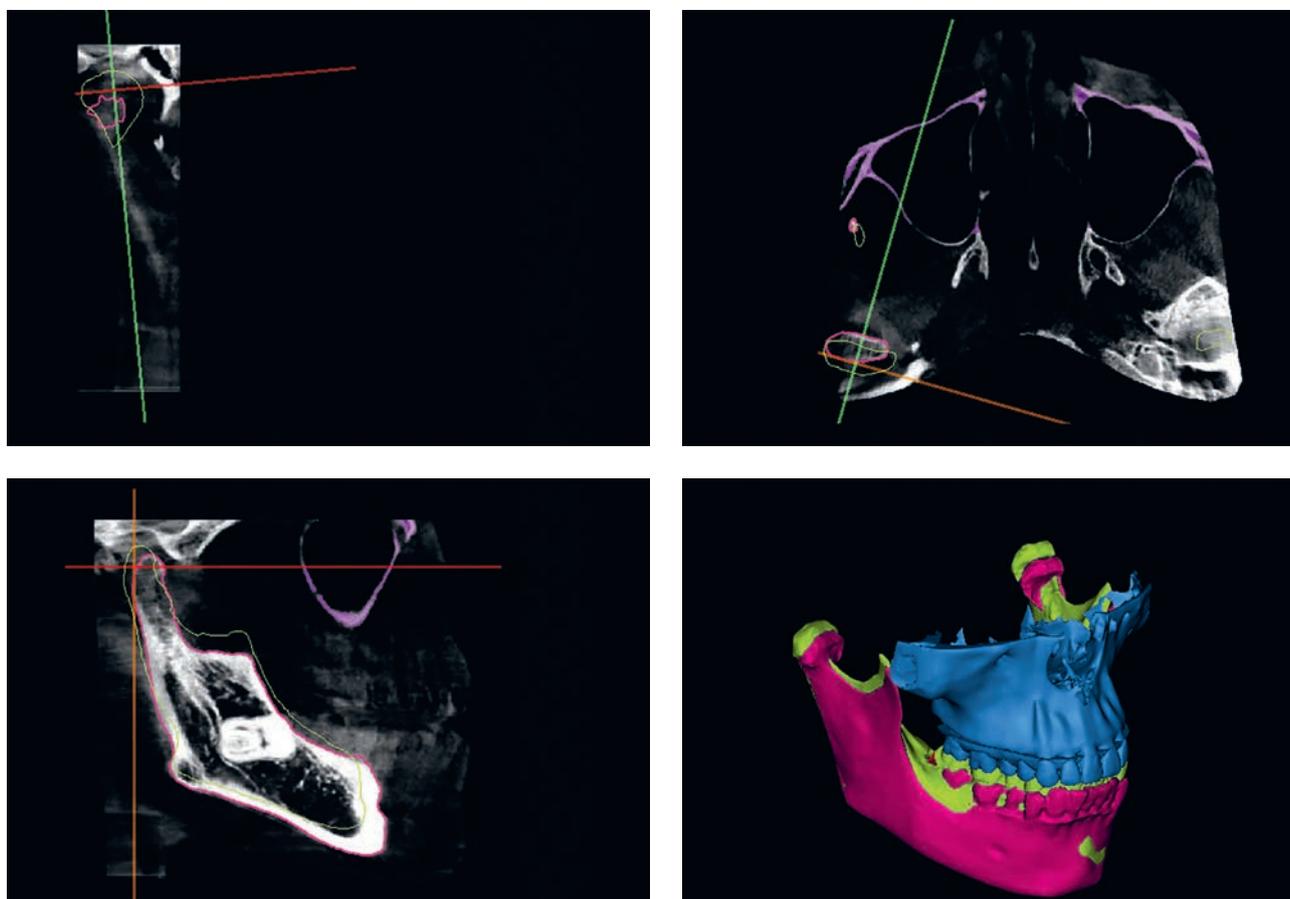


Рис. 9. Анализ контуров правой суставной головки на срезах КТ-исследования в открытом и закрытом положениях

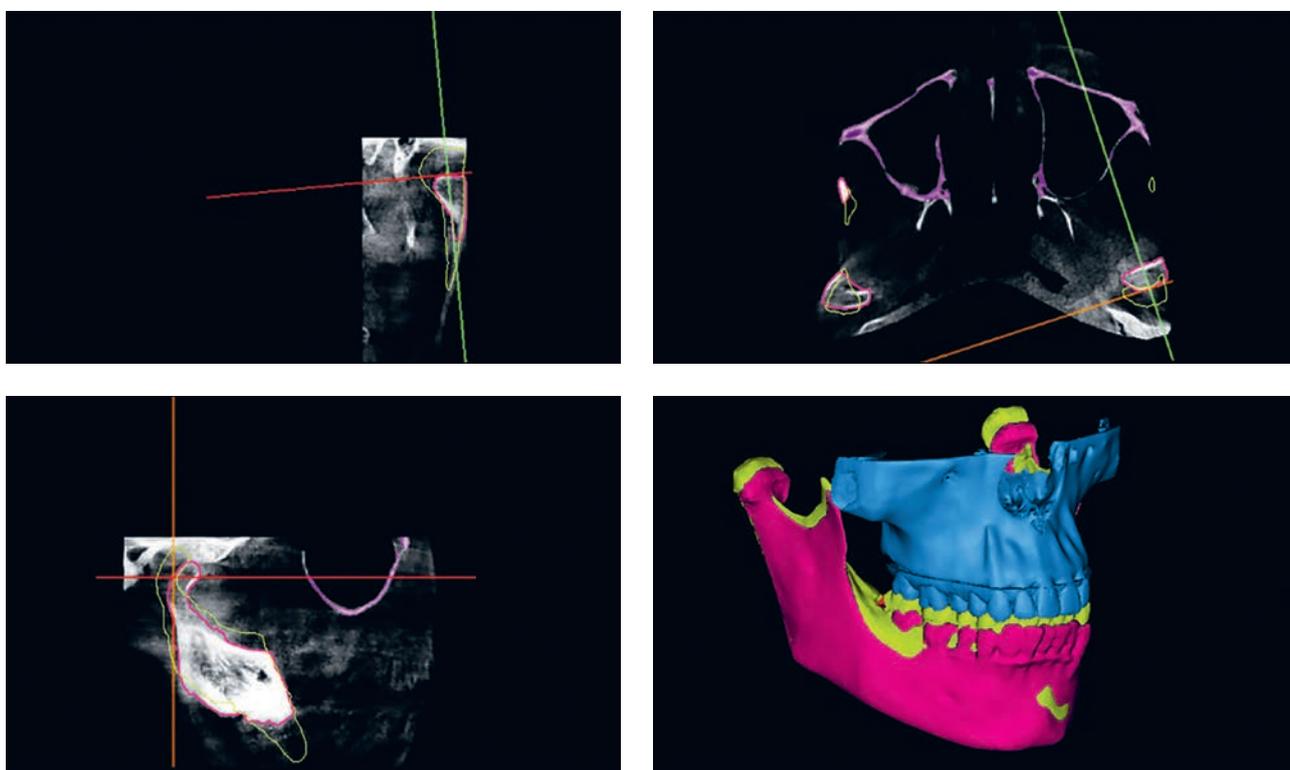


Рис. 10. Анализ контуров левой суставной головки на срезах КТ-исследования в открытом и закрытом положениях

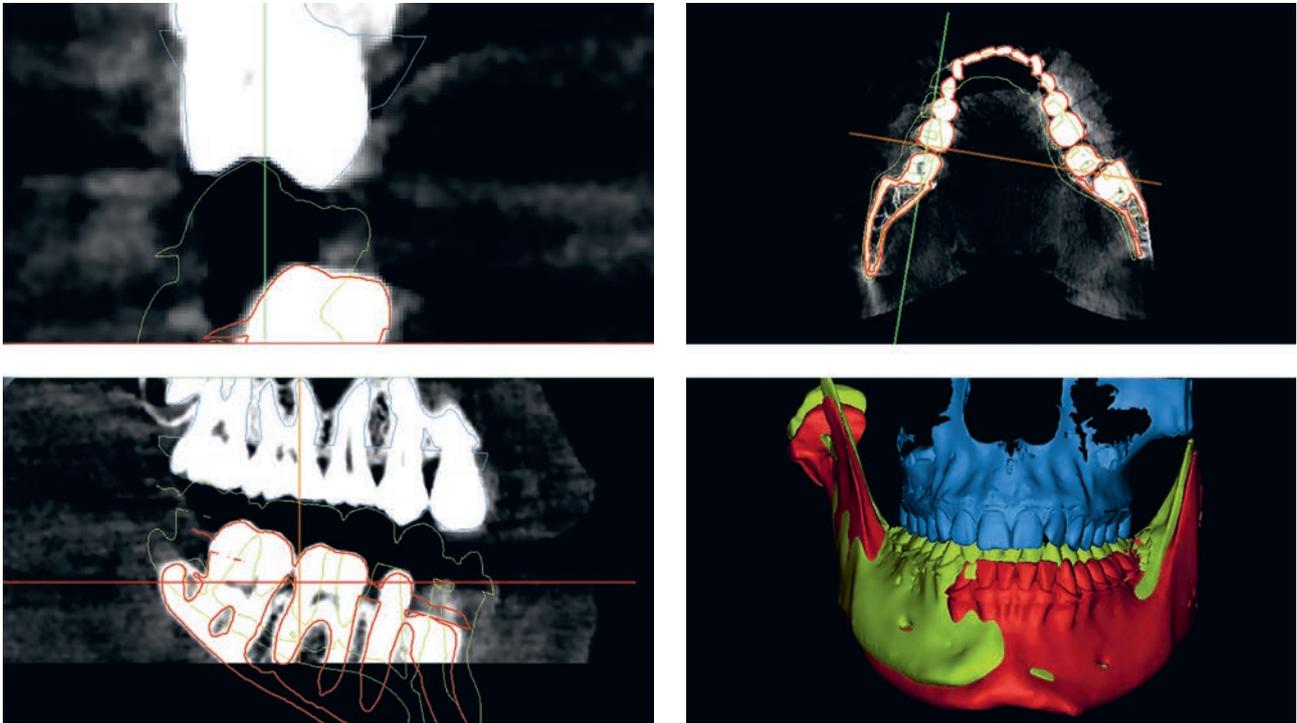


Рис. 11. Смещение нижней челюсти вправо при плотном смыкании. Наложение трехмерных моделей для оценки возможности смещения во время ортодонтического лечения

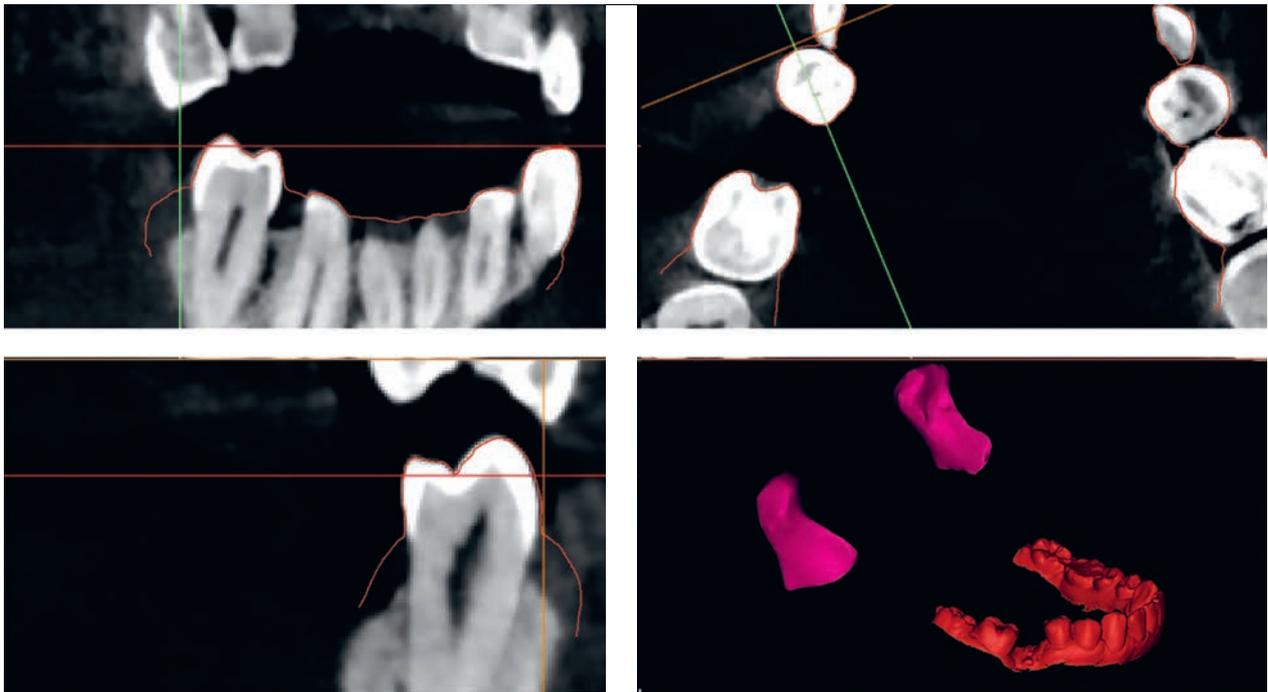


Рис. 12. Оценка позиционирования трехмерных моделей на срезах КТ-исследования сравнением совпадения контуров

## Выводы

Таким образом, проведенное исследование показало, что выбранная методика обратного позиционирования нижней челюсти по трехмерным моделям зубных рядов отлично подходит для оценки поло-

жения суставных головок нижней челюсти в суставной ямке до начала лечения как при использовании архивных данных, так и при планировании сложных клинических случаев. Метод позволяет получить дополнительные данные, записанные в исследованиях рентгенодиагностики и трехмерных цифровых

моделях зубных рядов, которые и раскрываются при их сопоставлении. Преимущество метода заключается в меньшей лучевой нагрузке на пациента, экономии его финансовых средств и получении дополнительных данных при планировании лечения. Использование контурированных данных суставных головок ничем не отличается от стандартных методик исследований ВНЧС и даже превосходит по степени контроля правильности смыкания зуб-

ных рядов во время проведения КТ-исследования. Основной недостаток КТ-исследования в закрытом положении — плохой контроль смыкания зубных рядов или размытие границ эмали антагонистов, что, в свою очередь, означает потерю данных. Это может привести к ошибкам в планировании ортодонтического лечения, однако метод, описанный выше, исключает подобные проблемы и увеличивает точность используемых данных.

## Список литературы

1. Iwaszenko S., Munk J., Baron S., Smoliński A. New method for analysis of the temporomandibular joint using cone beam computed tomography. *Sensors* 2021; May 1; 21 (9).
2. Pauwels R., Araki K., Siewersden J.H., Thongvigittanee S.S. Technical aspects of dental CBCT: State of the art; Vol. 44. *Dentomaxillofacial Radiology*. British Institute of Radiology; 2015.
3. Brosset S., Dumont M., Bianchi J., Ruellas A., Cevidanes L., Yatabe M. et al. 3D Auto-Segmentation of Mandibular Condyles. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. EMBS. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.*; 2020: 1270–1273.
4. Han Y.T., Lin W.C., Fan F.Y., Chen C.L., Lin C.C., Cheng H.C. Comparison of dental surface image registration and fiducial marker registration: An *in vivo* accuracy study of static computer-assisted implant surgery. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10 (18).
5. Larheim T.A., Abrahamsson A.K., Kristensen M., Arvidsson L.Z. Temporomandibular joint diagnostics using CBCT. *Dentomaxillofacial Radiology* 2015; 44 (1).
6. Liu Q., Lian C., Xiao D., Ma L., Deng H., Chen X. et al. Skull Segmentation from CBCT Images via Voxel-Based Rendering. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* 2021; 12966 LNCS: 615–623.
7. Swennen G.R.J., Mommaerts M.Y., Abeloos J., de Clercq C., Lamoral P., Neyt N. et al. A cone-beam CT based technique to augment the 3D virtual skull model with a detailed dental surface. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 38 (1): 48–57.
8. Surgery G., Galante J.M. *Digital Dental Implantology*. Digital Dental Implantology. 2021.
9. Schiavoni R., Contrafatto R., Pacella B. A methodology to have a reliable condylar position during CBCT scans. *Vol. 35. Cranio. Journal of Craniomandibular Practice*. Taylor and Francis Ltd.; 2017: 271–273.
10. Imanimoghaddam M., Madani A.S., Mahdavi P., Bagherpour A., Darijani M., Ebrahimnejad H. Evaluation of condylar positions in patients with temporomandibular disorders: A cone-beam computed tomographic study. *Imaging Science in Dentistry* 2016; 46 (2): 127–131.
11. Nicolielo L.F.P., van Dessel J., Shaheen E., Letelier C., Codari M., Politis C. et al. Validation of a novel imaging approach using multi-slice CT and cone-beam CT to follow-up on condylar remodeling after bimaxillary surgery. *International Journal of Oral Science* 2017 Sep. 1; 9 (3): 139–144.
12. Nada R.M., Maal T.J.J., Breuning K.H., Bergé S.J., Mostafa Y.A., Kuijpers-Jagtman A.M. Accuracy and reproducibility of Voxel based superimposition of Cone Beam Computed Tomography Models on the anterior cranial base and the zygomatic arches. *PLoS ONE* 2011; 6 (2).
13. Baan F., Bruggink R., Nijsink J., Maal T.J.J., Ongkosuwito E.M. Fusion of intra-oral scans in cone-beam computed tomography scans. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03336-y>.
14. Dai F., Chen S., Chen G., Han B. Accuracy of Integration of Dental Cast and Cephalograms Compared with Cone-Beam Computed Tomography: A Comparative Study; 2021: 1–16.
15. Shrestha A., Song S.H., Aung H.N., Sangwatanakul J., Zhou N. Three-Dimensional Cephalometric Analysis: The Changes in Condylar Position Pre- and Post-Orthognathic Surgery With Skeletal Class III Malocclusion. *The Journal of craniofacial surgery* 2021 Mar 1; 32 (2): 546–551.

Поступила в редакцию 14.11.2022 г.

## Сведения об авторах:

Соколович Наталья Александровна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: lun\_nat@mail.ru; ORCID 0000-0002-5621-7247;

Рыбаков Александр Владимирович — ассистент кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: Rybakov.aleksandr@gmail.com; ORCID 0000-0002-3385-7460;

Саунина Анастасия Андреевна — ассистент кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: s4unina@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0328-2248;

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

Пономарева Карина Геннадьевна — доцент кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: karon2007@mail.ru; ORCID 0000-0003-3380-0306;

Крутикова Юлия Сергеевна — студентка 5 курса Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: jtolmacheva@gmail.com; ORCID: 0009-0005-8624-6080;

Окулова Елена Анатольевна — ассистент кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: med-ezhik@mail.ru; ORCID 0000-0002-3889-0737.

# Взаимосвязь хронических одонтогенных очагов инфекции с атеросклерозом

А.А. Саунина<sup>1</sup>, А.А. Лунев<sup>1</sup>, О.В. Шалак<sup>2</sup>, Е.Р. Осадчая<sup>2</sup>, Н.А. Соколович<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

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

## The relationship of chronic odontogenic foci of infection with atherosclerosis

A. Saunina<sup>1</sup>, A. Lunev<sup>1</sup>, O. Shalak<sup>2</sup>, E. Osadchaya<sup>2</sup>, N. Sokolovich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State University

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

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

Современные исследования убедительно свидетельствуют о наличии взаимосвязи между состоянием микрофлоры полости рта и риском развития заболеваний с системным воспалительным компонентом, в том числе атеросклерозом. Одним из медиаторов системного воспаления является С-реактивный белок (СРБ), который представляет особый интерес для врачей-интернистов как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель исследования:** изучить взаимосвязь хронических одонтогенных очагов инфекции с патологией сердечно-сосудистой системы. **Материалы и методы исследования.** Выполнено клиническое обследование с определением индексов ОНІ-5 (Грина–Вермиллиона) и пародонтального индекса (РІ); фотопротокол, анализ данных конусно-лучевой компьютерной томографии с разрешением 12×8,5 у 30 пациентов в возрасте 41,1±4,1 года с ишемической болезнью сердца (ИБС). В 1-ю группу включены 15 человек с хроническим пародонтитом, во 2-ю — 15 человек без признаков патологии пародонта. У всех пациентов проведено определение уровня СРБ и общего холестерина до начала и через 4 мес после стоматологического лечения. **Результаты.** В 1-й группе до начала стоматологического лечения уровень СРБ составил 8,63±0,12 мг/л, общего холестерина —

7,43±0,24 ммоль/л; во 2-й группе — соответственно 4,44±0,36 мг/л и 6,76±0,17 ммоль/л. Через 4 мес после проведенного стоматологического лечения уровень СРБ в 1-й группе составил 4,41±0,23 мг/л, общего холестерина — 6,84±0,12 ммоль/л; во 2-й группе — соответственно 4,21±0,12 мг/л и 6,34±0,13 ммоль/л. **Заключение.** Хроническая одонтогенная инфекция способствует развитию системного воспалительного ответа, сопровождающегося повышением уровня СРБ. Своевременное выявление и устранение хронических одонтогенных очагов инфекции сопровождается нормализацией уровня С-реактивного белка.

**Ключевые слова:** пародонтит, С-реактивный белок, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз

### Summary

Modern studies have convincingly confirmed the relationship between the state of the oral microflora and the risk of developing diseases with a systemic inflammatory component, including atherosclerosis. One of the mediators of systemic inflammation is C-reactive protein (CRP), which is of particular interest to internists as a predictor of cardiovascular diseases. **Purpose of the study.** To study the relationship of chronic odontogenic foci of infection with the pathology of the cardiovascular system. **Mate-**

**rials and methods of research.** A clinical examination was performed with the determination of the OHI-S (Green-Vermillion) and periodontal index (PI); photo protocol, CBCT analysis with a resolution of 12×8.5 in 30 patients aged 41.1±4.1 years with coronary heart disease (CHD). The first group of patients consisted of 15 people with chronic periodontitis, the second — 15 people without signs of periodontal pathology. In all patients the levels of CRP and total cholesterol were determined before and 4 months after dental treatment. **Results.** In the first group of patients, before the start of dental treatment, the level of CRP was 8.63±0.12 mg/l, total cholesterol — 7.43±0.24 mmol/l; in the second group, the level of CRP was 4.44±0.36 mmol/l, total choleste-

rol — 5.76±0.17. 4 months after the dental treatment, the level of CRP in the first group was 5.41±0.23 mg/l, total cholesterol — 6.41±0.12 mmol/l; in the second group, the level of CRP was 4.21±0.12 mg/l, the level of total cholesterol was 5.34±0.13 mmol/l. **Conclusion:** chronic focal odontogenic infection contributes to the development of a systemic inflammatory response, accompanied by an increase in the level of CRP. Timely detection and elimination of chronic odontogenic foci of infection is accompanied by normalization of the level of C-reactive protein.

**Key words:** periodontitis, C-reactive protein, coronary heart disease, atherosclerosis

## Введение

Проблема взаимосвязи состояния полости рта и системного здоровья приобретает все большую актуальность в последнее время. Для современного больного характерна полиморбидность — сочетание двух и более патологий. При этом развивается «синдром взаимного отягощения», который существенно осложняет лечение данной группы пациентов.

Современные исследования убедительно свидетельствуют о наличии взаимосвязи между состоянием микрофлоры полости рта и риском развития заболеваний с системным воспалительным компонентом, таких как сахарный диабет [1], ожирение [2], метаболический синдром [3]. Однако, как показывают исследования, более восприимчива в этом отношении сердечно-сосудистая система [4, 5].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет сердечно-сосудистые заболевания как группу болезней сердца и кровеносных сосудов, в которую входят ишемическая болезнь сердца, болезнь сосудов головного мозга, болезнь периферических артерий, ревмокардит, врожденный порок сердца, тромбоз глубоких вен и эмболия легочной артерии [6].

Количество пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, велико во всем мире. В развитых странах сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из главных причин смерти людей. По сведениям ВОЗ, от сердечно-сосудистых патологий ежегодно умирает 14 млн человек [7].

Современные эпидемиологические исследования указывают на то, что хронические одонтогенные инфекции связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Интересен тот факт, что по мере увеличения распространенности воспалительных заболеваний пародонта отмечается возрастание смертности от сердечной недостаточности [8]. При этом следует подчеркнуть, что в Рос-

сийской Федерации распространенность признаков поражения пародонта увеличивается с возрастом и к 40 годам достигает 98,5% [7].

Патогенное действие хронического одонтогенного очага инфекции в организме связано с тем, что он является источником не только гетеро-, но и аутоантигенной персистенции [9]. Даже незначительные очаги инфекции в полости рта способны вызвать умеренный, субклинический системный воспалительный ответ, сопровождающийся повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина 6 (IL-6) [10].

Исследования показали, что пациенты с пародонтизом имеют более высокие уровни маркеров воспаления, таких как IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF) в десневой жидкости, чем лица со здоровым пародонтом [11]. Провоспалительные цитокины, образующиеся локально в месте патологии, активируют гепатоциты для синтеза белков острой фазы, в том числе СРБ. Таким образом местный иммунный ответ переходит в системный [9].

СРБ оказывает прямое провоспалительное воздействие на эндотелиальные клетки человека путем стимуляции образования молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и Е-селектина. Благодаря ICAM-1 циркулирующие моноциты присоединяются к сосудистому эндотелию и дифференцируются в макрофаги, которые поглощают липопротеиды и становятся ксантомными клетками. Макроскопически это проявляется образованием жировых пятен и полос [12]. Таким образом, СРБ и СРБ-индуцирующие цитокины могут участвовать как косвенно, так и непосредственно в развитии атеросклероза.

Интересен тот факт, что тяжесть пародонтальной инфекции коррелирует с уровнями воспалительных маркеров в крови. Например, в исследовании Slade и соавт. (2003) у пациентов с глубокими пародонтальными карманами уровень СРБ в крови был на треть выше, чем у лиц с легкой степенью пародонтита [13]. Полученные данные подтверждаются исследованием

Bretz и соавт. (2005): пациенты с тяжелой степенью заболеваний пародонта имели в 2–4 раза более высокие уровни IL-6 и TNF- $\alpha$  в крови, чем пациенты с легкой и средней степенью тяжести заболевания [14]. В более современном исследовании, проведенном V. Machado и соавт. (2021), также были выявлены повышенные уровни СРБ у пациентов с пародонтитом в анамнезе [15].

По данным Американской ассоциации кардиологов, у пациентов с увеличением уровня СРБ возрастает риск развития атеросклеротических осложнений. Уровни СРБ  $<1$  мг/л, 1–3 мг/л и  $>3$  мг/л соответствуют низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. Если уровень СРБ превышает 10 мг/л, измерение повторяют и проводят обследование пациента для выявления инфекционных заболеваний [16].

Кроме того, уровень СРБ прогнозирует развитие острого нарушения мозгового кровообращения.

В исследовании F.Z. Dawood и соавт. (2016) высокие уровни СРБ увеличивали риск развития инсульта у пациентов с аритмией в анамнезе [17]. Таким образом, на современном этапе развития медицины СРБ вызывает особый интерес не только как медиатор неспецифического воспаления, но и как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний.

### Цель исследования

Целью исследования было изучить взаимосвязь хронических пародонтопатогенных очагов инфекции с патологией сердечно-сосудистой системы на примере ИБС.

### Материалы и методы исследования

Было обследовано 30 пациентов в возрасте  $41,1 \pm 4,1$  года, обратившихся за медицинской



Рис. 1. Фотографии зубных рядов пациента с хроническим пародонтитом средней степени

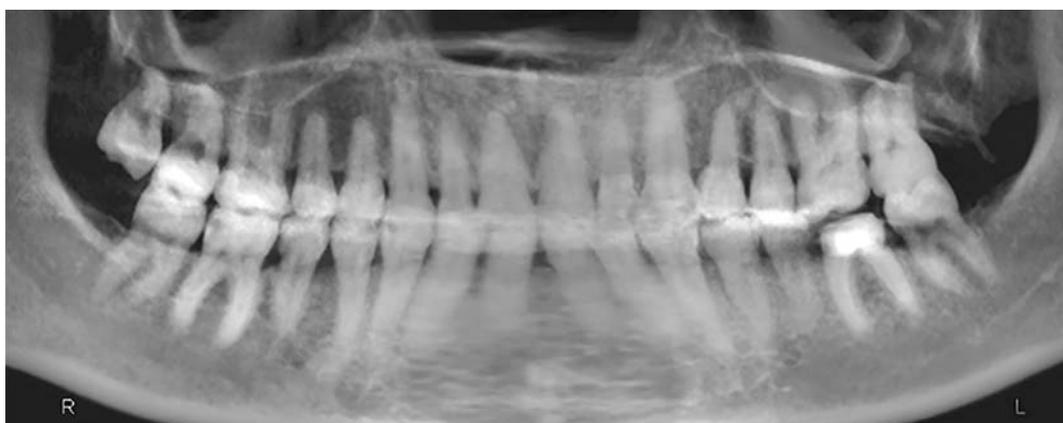


Рис. 2. Панорамная реконструкция с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии верхней и нижней челюстей

помощью к врачу-стоматологу. Исследование было проведено на клинической базе кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета — в стоматологической поликлинике ГБУЗ ЛО «Гатчинской КМБ».

В зависимости от наличия воспалительных заболеваний пародонта все обследуемые были разделены на две группы. В 1-ю группу включены 15 пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести и сопутствующей ИБС; во 2-ю — 15 пациентов с ИБС без признаков патологии пародонта. У всех обследуемых был выполнен осмотр с помощью стоматологических инструментов (зонд, зеркало) с заполнением зубной формулы. Для оценки уровня гигиены полости рта, интенсивности поражения зубов кариесом, а также выраженности воспалительного процесса в тканях пародонта у данной группы пациентов определяли индексы Грина–Вермиллиона (ОНИ-S, Oral Hygien Indices — Simplified), а также пародонтальный индекс (PI) по формуле Russel (1956) [18]. У всех пациентов на первичной консультации был выполнен фотопротокол (рис. 1).

Кроме того, всем пациентам было выдано направление на выполнение рентгенологического исследования — конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) с разрешением 12×8,5 с целью оценки уровня резорбции костной ткани с помощью панорамной реконструкции верхнего и нижнего зубных рядов (рис. 2). С целью изучения степени выраженности системного воспаления у всех обследуемых пациентов определяли уровень СРБ и общего холестерина до начала и через 4 мес после проведенного стоматологического лечения на основании данных биохимического анализа крови. У пациентов 1-й группы проводилась санация полости рта, а также пародонтологическое лечение воспалительного заболевания пародонта (Vector-терапия). У пациентов 2-й группы была проведена санация полости рта.

## Результаты исследования

Уровень гигиены полости рта по индексу ОНИ-S (Грина–Вермиллиона) у пациентов 1-й группы составил  $2,13 \pm 0,34$  балла, что соответствует плохой гигиене. В свою очередь, у пациентов 2-й группы индекс гигиены составил  $0,89 \pm 0,74$  балла, что соответствует удовлетворительной гигиене полости рта (табл. 1). Таким образом, у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и воспалительными заболеваниями пародонта до проведения пародонтологического лечения с большей частотой выявлялись наддесневые и поддесневые зубные отложения.

У всех больных 1-й группы до начала лечения отмечалась патология пародонта средней степени тяжести: значение пародонтального индекса —  $2,3 \pm 1,2$  балла

Таблица 1

### Показатели индексов гигиены Грина–Вермиллиона (ОНИ-S), КПУ и пародонтального индекса у пациентов 1-й и 2-й групп

Группа	ОНИ-S	PI
1-я группа	$2,13 \pm 0,34$	$2,3 \pm 1,2$
2-я группа	$0,89 \pm 0,74$	0

Таблица 2

### Уровни СРБ и общего холестерина у пациентов 1-й и 2-й групп до начала стоматологического лечения

Группа	СРБ, мг/л	Общий холестерин, ммоль/л
1-я группа	$8,63 \pm 0,12$	$7,43 \pm 0,24$
2-я группа	$4,44 \pm 0,36$	$6,76 \pm 0,17$

Таблица 3

### Уровни СРБ и общего холестерина у пациентов 1-й и 2-й групп через 4 мес после стоматологического лечения

Группа	СРБ, мг/л	Общий холестерин, ммоль/л
1-я группа	$4,41 \pm 0,23$	$6,84 \pm 0,12$
2-я группа	$4,21 \pm 0,12$	$6,34 \pm 0,13$

(табл. 1). С высокой частотой у пациентов данной группы были диагностированы потеря замыкающей кортикальной пластинки на вершинах альвеолярного отростка и пародонтальные карманы. У пациентов 2-й группы отсутствовали воспалительные изменения в тканях пародонта (пародонтальный индекс равен 0).

В результате исследования биохимического анализа крови до начала стоматологического лечения в обеих группах больных выявлено повышение уровней СРБ и общего холестерина. В 1-й группе уровень СРБ составил  $8,63 \pm 0,12$  мг/л, во 2-й —  $4,44 \pm 0,36$  мг/л. Уровень общего холестерина в 1-й группе составил  $7,43 \pm 0,24$  ммоль/л, во 2-й группе —  $6,76 \pm 0,17$  ммоль/л (табл. 2).

Через 4 мес после проведенного стоматологического лечения уровень СРБ в 1-й группе составил  $4,41 \pm 0,23$  мг/л, во 2-й —  $4,21 \pm 0,12$  мг/л. Уровень общего холестерина в 1-й группе составил  $6,84 \pm 0,12$  ммоль/л, во 2-й —  $6,34 \pm 0,13$  ммоль/л (табл. 3).

## Обсуждение результатов

Таким образом, у пациентов 1-й группы с хроническим пародонтитом и ИБС выявляются более выраженные признаки местного и системного воспалительного ответа. Полученные данные согласуются

с результатами исследования K.R. Kumar и соавт. (2014): у пациентов с ИБС и хроническим пародонтитом диагностируется увеличение уровня СРБ в 3 раза по сравнению с группой контроля [19]. В нашем исследовании у пациентов с пародонтитом и ИБС уровень СРБ был выше практически в 2 раза, чем у пациентов только с патологией сердечно-сосудистой системы.

В нашем исследовании также выявлено, что с увеличением индекса гигиены Грина–Вермиллиона отмечается повышение концентрации СРБ в крови. Полученные данные подтверждаются результатами исследования S. Chandy и соавт. (2017), в котором была обнаружена положительная корреляция между уровнем СРБ и такими клиническими параметрами, как глубина пародонтальных карманов, уровень клинического прикрепления десны и индекс Грина–Вермиллиона [20].

На фоне более выраженных признаков системного воспаления у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта выявляется увеличение содержания общего холестерина в крови. Полученные данные подтверждаются исследованием P.J. Pussinen и соавт. (2004), в котором было продемонстрировано, что пародонтит связан не только с повышением уровня СРБ, но и с повышением уровня общего холестерина и триглицеридов в крови [21].

Таким образом, у пациентов с хроническими одонтогенными заболеваниями наблюдаются системные проявления окислительного стресса в виде повышения провоспалительной активности, что создает благоприятные условия для развития атеросклероза. При этом нами установлено, что лечение воспалительных заболеваний пародонта ведет к снижению уровня СРБ. Полученные данные согласуются с результатами

ранее проведенного исследования F. D’Aiuto и соавт. (2004), в котором была выявлена нормализация уровня СРБ через 6 мес после завершения пародонтологической терапии [22].

Ввиду того, что уровень СРБ более 3 мг/л соответствует высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [16], а также повышает вероятность развития таких осложнений, как острое нарушение мозгового кровообращения [17], необходимо своевременно выявлять и устранять хронические одонтогенные очаги инфекции, особенно у пациентов с полиморбидными патологиями. Нормализация уровня СРБ — один из показателей, который следует отслеживать во время лечения воспалительных заболеваний пародонта с целью оценки эффективности проводимой терапии.

## Выводы

Таким образом, хроническая одонтогенная инфекция способствует развитию системного воспалительного ответа, сопровождающегося повышением уровня С-реактивного белка. Увеличение уровней С-реактивного белка и общего холестерина, выраженное в большей степени у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, свидетельствует о высоком риске развития осложнений атеросклероза. Своевременное выявление и устранение хронических одонтогенных очагов инфекции сопровождается нормализацией уровня С-реактивного белка. Для повышения эффективности стоматологического лечения и снижения риска развития полиморбидных патологий необходимо междисциплинарное сотрудничество врачей-стоматологов и врачей-интернистов, при необходимости — кардиологов.

## Список литературы

1. Dewake N., Iwasaki Y., Taguchi A., Udagawa N., Yoshinari N. Association between type 2 diabetes and classification of periodontal disease severity in Japanese men and women: A cross-sectional study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19 (13): 8134. doi: 10.3390/ijerph19138134.
2. Santos T., Cury P.R., Santos E., Vasconcelos R., Santos J.N.D., Rammalho L.M.P. Association Between Severe Periodontitis and Obesity Degree: A Preliminary Study. *Oral Health Prev. Dent.* 2019; 17 (2): 173–177. doi: 10.3290/j.ohpd.a42374.
3. Bandiwadekar A.S., Shanbhag N., Madhuniranjanswamy M.S., Khanagar S.B., Naik S., Siddeeqh S. Association of Periodontitis With Metabolic Syndrome: A Case-Control Study. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* 2020; 10 (4): 458–465. Published 2020 Aug 6. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD\_91\_20.
4. Naderi S., Merchant A.T. The Association Between Periodontitis and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22 (10): 52. Published 2020 Aug 9. doi: 10.1007/s11883-020-00878-0.
5. Byon M.J., Kim S.Y., Kim J.S., Kim H.N., Kim J.B. Association of Periodontitis with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Nationwide Population-based Retrospective Matched Cohort Study. *Int. J. Environ Res Public Health.* 2020; 17(19): 7261. Published 2020 Oct 4. doi: 10.3390/ijerph17197261.
6. Cardiovascular diseases (cvds). World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Accessed February 4., 2023.
7. Елисеева А.Ф. Сочетанное поражение пародонта и сердечно-сосудистой системы, клинко-морфологическое и микробиологическое исследование: дис. ... канд. мед. наук. СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова; 2014: 149 [Eliseeva A.F. Combined lesion of the periodontium and the cardiovascular system, clinical, morphological and microbiological study: PhD thesis. SPb: Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov; 2014: 149 (In Russ.)].
8. Aoyama N., Kure K., Minabe M., Izumi Y. Increased Heart Failure Prevalence in Patients with a High Antibody Level Against Periodontal Pathogen. *Int. Heart J.* 2019; 60 (5): 1142–1146. doi: 10.1536/ihj.19-010.
9. Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Сычева Ю.А. и др. Воспалительные заболевания пародонта в полиморбидном континууме,

- интегративный подход к лечению. СПб.: АСпринт; 2012: 140 [Gorbacheva I.A., Orekhova L.J., Sycheva J.A et al. Inflammatory Periodontal Diseases in a Polymorbid Continuum, an Integrative Approach to Treatment. St. Petersburg: ASprint; 2012: 140 (In Russ.)].
10. Taylor B.A., Tofler G.H., Carey H.M. et al. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J. Dent Res.* 2006; 85 (1): 74–78. doi: 10.1177/154405910608500113.
  11. Becerik-Gerber B., Jazizadeh F., Li N., Calis G. Application areas and data requirements for BIM-enabled facilities management. *Journal of Construction Engineering and Management.* 2012; 138 (3): 431–442. doi: 10.1061/(asce)co.1943-7862.0000433.
  12. Damjanov I. *Pathology Secrets*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2006. 528 p.
  13. Slade G.D., Ghezzi E.M., Heiss G., Beck J.D., Riche E., Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (10): 1172–1179. doi: 10.1001/archinte.163.10.1172.
  14. Bretz W.A., Weyant R.J., Corby P.M. et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53 (9): 1532–1537. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53468.x.
  15. Machado V., Botelho J., Escalda C. et al. Serum C-Reactive Protein and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021; 12: 706432. Published 2021 Jul 28. doi: 10.3389/fimmu.2021.706432.
  16. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107 (3): 499–511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
  17. Dawood F.Z., Judd S., Howard V.J. et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Risk of Stroke in Atrial Fibrillation (from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (12): 1826–1830. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.069.
  18. Russell A.L. A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease. *J. Dent Res.* 1956; 35 (3): 350–359. doi: 10.1177/00220345560350030401.
  19. Kumar K.R., Ranganath V., Naik R., Banu S., Nichani A.S. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein and lipid levels in healthy adults and patients with coronary artery disease, with and without periodontitis — a cross-sectional study. *J. Periodontol Res.* 2014; 49 (6): 836–844. doi: 10.1111/jre.12172.
  20. Chandy S., Joseph K., Sankaranarayanan A. et al. Evaluation of C-Reactive Protein and Fibrinogen in Patients with Chronic and Aggressive Periodontitis: A Clinico-Biochemical Study. *J. Clin. Diagn Res.* 2017; 11 (3): ZC41–ZC45. doi: 10.7860/JCDR/2017/23100.9552.
  21. Pussinen P.J., Jauhiainen M., Vilkkuna-Rautiainen T. et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high density lipoprotein. *J. Lipid Res.* 2004; 45 (1): 139–147. doi: 10.1194/jlr.M300250-JLR200.
  22. D'Aiuto F., Parkar M., Andreou G., Brett P.M., Ready D., Tonetti M.S. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *J. Clin. Periodontol.* 2004; 31 (5): 402–411. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00580.x.

Поступила в редакцию 20.11.2022 г.

### Сведения об авторах:

Саунина Анастасия Андреевна — ассистент кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: s4unina@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0328-2248;

Лунев Анатолий Анатольевич — ассистент кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: luniov2015@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7616-6144;

Шалак Оксана Васильевна — доцент кафедры клинической стоматологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: oksana.shalakov@szgmu.ru; ORCID 0000-0001-6851-7557;

Осадчая Екатерина Романовна — студентка 6 курса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: katyaosadchaya@icloud.com; ORCID 0000-0001-8234-0743;

Соколович Наталия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: lun\_nat@mail.ru; ORCID 0000-0002-5621-7247.

# Токсические компоненты аэрозоля вейпов

П.К. Яблонский, О.А. Суховская, М.А. Смирнова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Toxic components of vape aerosol

P. Yablonskiy, O. Sukhovskaya, M. Smirnova

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

В статье обсуждаются токсические эффекты пара электронных средств доставки никотина (ЭСДН), или вейпинга. Никотин — основное вещество жидкостей ЭСДН — вызывает зависимость, при этом ионизация никотина повышает его растворимость и позволяет использовать жидкости для электронных сигарет с более высокой концентрацией растворенного никотина. Снижение pH жидкого никотина происходит при добавлении к свободному основанию никотина различных кислот, наиболее известными и часто используемыми являются: молочная, бензойная, 4-оксопентановая, салициловая, яблочная и винная кислоты, при этом при вдыхании снижаются такие ощущения, как першение в горле, головная боль, кашель и др. Помимо никотина, в состав картриджей для вейпинга входят ароматизаторы: примерно 85% жидкостей для ЭСДН содержали ароматизаторы, концентрация которых превышала 1 мг/мл, в 37% жидкостей концентрация ароматизаторов превышала >10 мг/мл. В некоторых продуктах содержание ментола и этилмальтола в 30 раз и в 100 раз превышало их цитотоксическую концентрацию. Одна из заправочных жидкостей содержала коричневый альдегид в концентрации около 343 мг/мл, что более чем в 100 тыс. раз превышало его цитотоксический уровень. Ряд веществ, которые сами по себе не являются токсичными, могут образовывать токсичные вещества при нагревании. В частности, окисление пропиленгликоля приводит к смеси ацетона, альдегида, молочной кислоты, формальдегида, ацетальдегида, а глицерина — к образованию формальдегида, альдегида и акролеина. Исследование показало, что 150 тепловых циклов приводили к потере

хрома и железа из канталовых витков (до 19 и 58% соответственно); железа и никеля из нихромовых витков (до 14 и 43% соответственно). Есть данные о рисках развития бронхиальной астмы (БА), других респираторных заболеваний, неблагоприятном влиянии пара ЭСДН на сердечно-сосудистую систему, ЛОР-органы. Электронные сигареты могут усиливать генотоксические эффекты канцерогенов табачного дыма. **Заключение.** Неблагоприятное влияние на здоровье могут оказывать и никотин, и ароматизаторы, продукты нагревания жидкости для вейпов (пропиленгликоль, глицерин), металлы. Появляется все больше работ, демонстрирующих в моделях на животных и клетках различные токсические эффекты, канцерогенез.

**Ключевые слова:** электронные средства доставки никотина, ЭСДН, вейпинг, токсичные эффекты, никотин, ароматизаторы

### Summary

In the article, the authors review toxic effects of the vapour of electronic nicotine delivery systems' (ends'), or vaping. Nicotine, the main component of the ends' liquids, is addictive, while ionization of nicotine increases its solubility and allows to use the liquids in electronic cigarettes with higher concentrations of dissolved nicotine. pH value of liquid nicotine is decreased when various acids are added to the nicotine freebase, most well-known and most commonly used being: lactic, benzoic, 4-oxopentanoic, salicylic, malic, and tartaric acids. Such feelings as tickling in the throat, headache, cough, and others are fewer when vaping. Besides nicotine, vaping cartridges contain flavourants; approximately 85% ends' liquids

contained flavourants at concentrations higher than 1 mg/ml, 37% — >10 mg/ml. Some products contained menthol and ethyl maltol in concentrations 30 and 100 times higher than their cytotoxic values. One of smoke liquids contained cinnamaldehyde in concentrations around 343 mg/ml, which is more than 100,000 times higher its cytotoxic value. Some compounds, which by themselves are not toxic, may form toxic substances when heated. For example, propylene glycol when oxidized produces a mixture of acetone, aldehyde, lactic acid, formaldehyde, and acetaldehyde; while oxidation of glycerine leads to the formation of formaldehyde, aldehyde, and acrylaldehyde. The study showed that 150 heating cycles led to the loss of chrome and iron from cantal coils (up to 19 % and 58 %, respectively); iron and

nickel from nichrome coils (up to 14% and 43%, respectively). Some data show the risk for the development of bronchial asthma (BA), other respiratory diseases, and overall unfavourable impact of the ends' vapour on cardio-vascular system, and ENT organs. Electronic cigarettes may enhance genotoxic effects of the tobacco smoke cancerogenes. **Conclusion.** Both nicotine, flavourants, smoke liquids' heating products (propylene glycol, glycerine), and metals may have unfavourable impact on health. More and more studies appear that demonstrate such toxic effects, or cancerogenesis in animal or cell models.

**Key words:** electronic nicotine delivery systems, ends, vaping, toxic effects, nicotine, flavourants

В последние годы значительно увеличилось число людей, использующих электронные средства доставки никотина (ЭСДН). Эти устройства были разработаны для снижения вредных последствий потребления табака, для замены табакокурения, однако их появление спровоцировало всплеск численности новых потребителей никотина среди некурящих, особенно среди молодых людей [1, 2]. В настоящее время при снижении потребления табака как в мире, так и в России, происходит увеличение числа пользователей ЭСДН [2, 3].

Основным веществом наполнителя картриджа ЭСДН является никотин, психоактивное вещество, вызывающее зависимость. В разных картриджах содержание никотина сильно варьирует — от 0,5 до 48,3 мг; при вейпинге испаряется и вдыхается 50–68% никотина [4, 5]. Исследования доставки никотина через аэрозоли, генерируемые с использованием вейп-машин показало, что она зависела от режима затяжки и оборудования. В частности, содержание никотина в паре было в диапазоне от 72 до 164 мкг/затяжку [5]. Авторы исследования выявили, что 200 затяжек это примерно 14,4–32,8 мг никотина, что эквивалентно 13–30 сигаретам [5]. У курильщиков, ранее не употреблявших вейпы, никотиновая нагрузка была ниже, чем при табакокурении (ТК) сигарет, в то время как при длительном вейпинге она была сопоставимой. Кроме того, из-за дизайна, различных вкусовых и ароматизированных добавок, ментола в картриджах ЭСДН облегчается переход к использованию картриджей с высоким содержанием никотина, что способствует формированию более высокой степени никотиновой зависимости [5].

Никотин — это бициклическое соединение с молекулярной массой 162,23 г/моль с одним пиридиновым и пирролидиновым кольцом плотностью 1,01 г/см<sup>3</sup>. Никотин может существовать в трех формах в зависи-

мости от pH растворителя: дипротонированный, монопротонированный и свободное основание (непротонированный) никотин. При поглощении никотина из сигарет и электронных сигарет важную роль играют монопротонированная его форма и форма свободного основания. Ионизация никотина повышает его растворимость и позволяет использовать жидкости для электронных сигарет с более высокой концентрацией растворенного никотина. Снижение pH жидкого никотина происходит при добавлении к свободному основанию никотина различных кислот, наиболее известными и часто используемыми являются: молочная, бензойная, 4-оксопентановая, салициловая, яблочная и винная кислоты, при этом при вдыхании снижаются такие ощущения, как першение в горле, головная боль, кашель и др. [6, 7].

Никотин вызывает зависимость, взаимодействуя с ацетилхолиновыми никотиновыми рецепторами и вызывая выброс дофамина [8, 9]. Ацетилхолиновые никотиновые рецепторы расположены в центральной и периферической нервной системе и мышцах, при этом высокое сродство связывания никотина показывают рецепторы, состоящие из субъединиц  $\alpha_4$  и  $\beta_2$  [10, 11]. После вдыхания дыма сигарет или пара ЭСДН никотин достигает головного мозга за 10–20 с [12]. В подростковом возрасте высокая абсорбция никотина может активировать сайты связывания никотина и влиять на развитие префронтальной коры, что приводит к снижению внимания и когнитивных функций [13]. Данные МРТ показывают более раннее созревание систем вознаграждения и более медленное развитие системы префронтального когнитивного контроля в возрасте до 18–25 лет. Кроме того, никотин оказывает нейротоксическое действие на префронтальную кору, препятствуя когнитивному развитию подростков и тормозному контролю [13].

Никотин интенсивно метаболизируется в печени. У человека около 70–80% никотина превращается в котинин ферментами семейства цитохром P450: CYP2A6 и CYP2D6. По данным исследований, аллели, связанные со сниженной активностью гена CYP2A6 (медленные метаболизаторы никотина: CYP2A6(\*)1H, CYP2A6(\*)4A, CYP2A6(\*)9 и CYP2A6(\*)12A), ассоциированы с меньшей степенью никотиновой зависимости (НЗ), а аллель CYP2A6(\*)1A чаще встречается у курящих с высокой степенью НЗ (5–10) по шкале теста Фагерстрема, так как этот ген кодирует ферменты, катализирующие никотин практически на 100% [14, 15]. Широко используемый в качестве добавки ментол ингибировал CYP2A6-опосредованный метаболизм никотина в микросомах печени человека [12].

Исследования никотина показали, что он усиливает передачи сигналов MAPK, воспаление и окислительный стресс через НАДФН-оксидазу 1 (Nox1), индуцируя старение гладкомышечных клеток сосудов (VSMC), что усиливает развитие атеросклероза, способствуя нестабильному фенотипу бляшки [16]. В опытах на животных было продемонстрировано, что никотин играет роль в распространении и метастазировании рака в моделях *in vitro* и у трансгенных линий грызунов *in vivo* [17].

Никотин во время беременности может приводить к различным неблагоприятным последствиям для плода и младенца, включая снижение легочной функции, дефекты слуховой обработки, нарушение кардиореспираторной функции младенцев и может способствовать когнитивным и поведенческим нарушениям в более позднем возрасте [18]. Исследования на животных также показали, что никотин обладает стимулирующим эффектом, который увеличивает вероятность привыкания к другим наркотикам [19, 20].

Помимо никотина в состав жидкости для ЭСДН входят различные ароматизаторы, разбавители, усилители вкуса и запаха.

Большинство нынешних пользователей электронных сигарет (62,9%) обычно использовали ароматизаторы, отличные от табака (включая фрукты, мяту/ментол, сладости, конфеты, кофе и др.), 24,2% — табачные ароматизаторы и 12,9% — неароматизированные электронные сигареты [21]. В 29,5% случаев пользователи ЭСДН отметили, что аромат был причиной начала курения. Вкус, особенно фруктовый, с большей вероятностью мотивировал молодых людей в возрасте 18–24 лет начать употреблять электронные сигареты по сравнению со взрослыми в возрасте 35–44 лет. Те, кто использовал ароматизаторы, особенно мятные/ментоловые, имели более высокую зависимость от вейпинга, чем респонденты, которые не использовали ароматизированные электронные сигареты [21].

В одном исследовании было обнаружено более 140 уникальных ароматизирующих соединений в 28 жидкостях для электронных сигарет (например, ванилин, этилванилин, этилмальтол и ментол) с общей концентрацией ароматизаторов в диапазоне от 2,3 до 43 мг/мл [22]. В другой работе приводятся данные о том, что примерно 85% жидкостей для ЭСДН содержали ароматизаторы, концентрация которых превышала 1 мг/мл, 37% — >10 мг/мл [23]. В многоцентровом исследовании жидкостей для ЭСДН, проведенном в четырех странах, исследовались ароматические химические вещества на цитотоксичность с использованием фибробластов легких человека и эпителиальных клеток. Некоторые продукты имели концентрации ментола и этилмальтола (Е637) в 30 раз (ментол) и в 100 раз (этилмальтол) выше их цитотоксической концентрации [23]. Одна из заправочных жидкостей содержала коричневый альдегид в концентрации около 343 мг/мл, что более чем в 100 тыс. раз превышало его цитотоксический уровень [23].

Было продемонстрировано, что чем больше химических веществ содержится в жидкости для электронных сигарет, тем более вероятно, что она токсична, а концентрации альдегида и ванилина коррелировали с токсичностью [24].

В дополнение к эффектам самих ароматизаторов они могут улучшать вкус/аромат и снижать ощущения от никотина, что приводит к большему потреблению и, соответственно, к усилению никотиновой зависимости [25, 26].

В большинстве жидкостей и паре ЭСДН обнаружены альдегиды, такие как формальдегид, ацетальдегид и акролеин [26, 27].

Ряд веществ, которые сами по себе не являются токсичными, могут образовывать токсичные вещества при нагревании. В частности, окисление пропиленгликоля приводит к образованию смеси ацетона, альдегида, молочной кислоты, формальдегида, ацетальдегида, а глицерина — к образованию формальдегида, альдегида и акролеина.

Еще одним фактором, который может приводить к неблагоприятным последствиям для здоровья, являются металлы нагревательного элемента электронной сигареты. Исследование показало, что 150 тепловых циклов приводили к потере хрома и железа из канталовых витков (до 19 и 58% соответственно); железа и никеля из нихромовых витков (до 14 и 43% соответственно) [28].

Хотя аэрозоли электронных сигарет содержат меньше канцерогенов, чем сигаретный дым, однако они есть. Например, акролеин и формальдегид. Исследования *in vitro* с использованием клеток рака молочной железы (РМЖ) показали, что конденсат электронных сигарет способствовал инфильтрации циркулирующих моноцитов в модели жировой

ткани молочной железы и усиливал рост клеток РМЖ в опухоли и метастатическую колонизацию легких. Иммуногистохимическое окрашивание продемонстрировало увеличение индекса пролиферации после воздействия электронных сигарет. Также увеличивалась экспрессия белков CCL5, V-CAM-1 и других проонкогенных факторов в клетках РМЖ [29]. У мышей, подвергшихся действию вейпов в течение 54 нед, развились аденокарциномы легких (22,5%) и гиперплазии уротелия мочевого пузыря (57,5%) [30].

Для доказательства влияния вейпинга на развитие злокачественных новообразований у человека необходима большая длительность наблюдений (электронные сигареты стали использоваться в основном с 2007 г.).

На моделях *in vitro* показано, что электронные сигареты повышают вирулентность патогенов и способствуют воспалению, о чем свидетельствовала повышенная секреция биопленки и цитокинов [31].

Исследования на животных *in vivo* показали, что вдыхание крысами паров вейпов в течение 3 мес приводило к повышенной выработке муцина и носовым кровотечениям, а высокие концентрации пара ЭСДН изменяли легочную функцию [32]. Были описаны новые доказательства проканцерогенных изменений, связанных с электронными сигаретами, включая повреждение ДНК [33]. Вейпинг неблагоприятно влиял на микробиом полости рта, увеличивал содержание биомаркеров воспалительного и окислительного стресса в слюне [34, 35].

В связи с повышением печеночных трансаминаз у больных болезнью вейперов было проведено исследование влияния различных ароматизаторов ЭСДН на клетки печени. Клетки HepG2 подвергали воздействию ароматизирующих химикатов (изоамилацетат, ванилин, этилванилин, этилмальтол, 1-ментол и коричный альдегид), смесям пропиленгликоля и растительного глицерина и измеряли жизнеспособность клеток. Данные показали, что ванилин, этилванилин и этилмальтол снижали жизнеспособность клеток HepG2; многократное воздействие вызывало повышенную цитотоксичность по сравнению с однократным воздействием, что согласуется с гипотезой о том, что частый вейпинг может вызывать гепатотоксичность [25].

Среди вейперов чаще встречался положительный диагноз коронавирусной болезни (COVID-19): люди, которые когда-либо курили вейпы, в пять раз чаще заражались COVID-19: 95% ДИ 1,82–13,9 [36]. Связь между госпитализацией и смертностью у пользователей ЭСДН не была выявлена: среди пользователей электронных сигарет риски госпитализации с COVID-19 составили 1,06 (95% ДИ 0,88–1,28), госпитализации в отделение интенсивной терапии — 1,04 (95% ДИ 0,57–1,89), смерти от COVID-19 — 1,12 (95% ДИ 0,81–1,55)

[36]. Это может быть объяснено и молодым возрастом пользователей ЭСДН, так как известно, что наибольшая смертность от коронавирусной инфекции была в пожилом возрасте [37, 38].

Кроме того, есть данные о рисках развития бронхиальной астмы (БА) и других респираторных заболеваний, неблагоприятном влиянии пара ЭСДН на сердечно-сосудистую систему, ЛОР-органы [26, 39]. Метаанализ 11 исследований подтвердил связь между вейпингом и БА даже после исключения таких факторов, как курение в прошлом и/или в настоящее время [40].

Так как многие пользователи ЭСДН курят и сигареты, авторы одного исследования провели оценку влияния аэрозоля ЭСДН на конечные продукты табачного дыма [41]. Определяли метаболизм канцерогенов табачного дыма при обработке кератиноцитов ротовой полости человека аэрозолем ЭСДН. Метаболизм канцерогенного метаболита, анти-7,8-дигидрокси-9,10-эпокси-7,8,9,10-тетрагидро В[а]Р (BPDE), анализировали путем измерения изомеров его продуктов спонтанного гидролиза. Предварительная обработка клеток аэрозолем вейпов увеличивала скорость образования тетрола ВаР в несколько раз. Обработка клеток аэрозолем индуцировала мРНК и белок CYP1A1/1B1. Усиление образования тетрола ВаР снижалась ингибитором рецепторов ароматических углеводородов (AhR),  $\alpha$ -нафтофлавоном, что указывает на то, что пар ЭСДН индуцирует CYP1A1/1B1 и усиливает метаболизм ВаР путем активации AhR [41]. Таким образом, электронные сигареты могут усиливать генотоксические эффекты канцерогенов табачного дыма.

## Заключение

В статье представлены данные, указывающие на возможные токсические эффекты пара ЭСДН. Неблагоприятное влияние на здоровье могут оказывать и никотин, и ароматизаторы, продукты нагревания жидкости для вейпов (пропиленгликоль, глицерин), металлы. И с 2007 г. появляется все больше работ, демонстрирующих в моделях на животных и клетках различные токсические эффекты, канцерогенез. Первые эпидемиологические исследования показывают связь вейпинга с респираторными заболеваниями, повреждениями легких, связанными с использованием вейпов (EVALI — electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury). Хотя вредных веществ в жидкостях и аэрозолях ЭСДН меньше, чем в табачном дыме, однако появляются новые угрозы, обусловленные вейпингом. Сами устройства также очень сильно различаются по мощности, по содержанию различных веществ, ароматизаторов в жидкости картриджей ЭСДН. Появились первые данные об усилении канце-

рогенного потенциала табачного дыма при двойном использовании (ЭСДН и табак). Именно поэтому в настоящее время появляются работы, в которых оцени-

ваются не только риски для здоровья по сравнению с аналогичными рисками табакокурения, но и другие, связанные только с вейпингом.

## Список литературы

1. Advani I.N., Perez M., Crotty Alexander L.E. E-liquids and vaping devices: public policy regarding their effects on young people and health. *Med. J. Aust.* 2022; 216 (1): 23–24. doi: 10.5694/mja2.51362
2. Alali W.Q., Longenecker J.C., Alwotyan R. et al. Prevalence of smoking in the Kuwaiti adult population in 2014: a cross-sectional study. *Environ Sci. Pollut. Res Int.* 2021; 28 (8): 10053–10067. doi: 10.1007/s11356-020-11464-x.
3. Яблонский П.К., Суховская О.А. Роль антитабачной пропаганды в инициации отказа от табакокурения. *Медицинский альянс* 2017; (2): 17–21 [Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. The role of anti-tobacco propaganda in initiating smoking cessation. *Medicinskij al'yans* 2017; (2): 17–21 (In Russ.)].
4. Goniewicz M.L., Kuma T., Gawron M. et al. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2013; 15 (1): 158–166. doi: 10.1093/ntr/nts103.
5. Prochaska J.J., Vogel E.A., Benowitz N. Nicotine delivery and cigarette equivalents from vaping a JUULpod. *Tob. Control.* 2022; 31 (e1): e88–e93. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-056367.
6. Harvanko A.M., Havel C.M., Jacob P., Benowitz N.L. Characterization of Nicotine Salts in 23 Electronic Cigarette Refill Liquids. *Nicotine Tob. Res.* 2020; 22 (7): 1239–1243. doi: 10.1093/ntr/ntz232.
7. Gholap V.V., Kosmider L., Golshahi L., Halquist M.S. Nicotine forms: why and how do they matter in nicotine delivery from electronic cigarettes? *Expert Opin. Drug Deliv.* 2020; 17 (12): 1727–1736. doi: 10.1080/17425247.2020.1814736.
8. Tiili E.M., Mitiushkina N.V., Sukhovskaya O.A., Imyanov E.N., Hirvonen A.P. The effect of SLC6A3 variable number of tandem repeats and methylation levels on individual susceptibility to start tobacco smoking and on the ability of smokers to quit smoking. *Pharmacogenet Genomics.* 2020; 30 (6): 117–123. doi: 10.1097/FPC.0000000000000403.
9. Суховская О.А., Титова О.Н., Куликов В.Д. Нейрофизиологические механизмы рецидивов табакокурения (обзор). *Медицинский альянс* 2020. Т. 8, № 2. С. 79–84 [Sukhovskaya O.A., Titova O.N., Kulikov V.D. Neurophysiological mechanisms of smoking relapses (review). *Medicinskij al'yans* 2020; 8 (2): 79–84 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2020-8-2-79-84.
10. Melroy-Greif W.E., Stitzel J.A., Ehringer M.A. Nicotinic acetylcholine receptors: upregulation, age-related effects and associations with drug use. *Genes Brain Behav.* 2016; 15 (1): 89–107. doi: 10.1111/gbb.12251.
11. Hurst R., Rollema H., Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2013; 137 (1): 22–54. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.012.
12. Benowitz N.L., Hukkanen J., Jacob P. 3<sup>rd</sup>. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 2009; (192): 29–60. doi: 10.1007/978-3-540-69248-5\_2.
13. Goriounova N.A., Mansvelter H.D. Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2 (12): a012120. doi: 10.1101/cshperspect.a012120.
14. Akrodou Y.M. CYP2A6 Polymorphisms May Strengthen Individualized Treatment for Nicotine Dependence. *Scientifica (Cairo)* 2015; 2015: 491514. doi: 10.1155/2015/491514.
15. Tiili E.M., Antikainen M.S., Mitiushkina N.V., Sukhovskaya O.A., Imyanov E.N., Hirvonen A.P. Effect of genotype and methylation of CYP2D6 on smoking behaviour. *Pharmacogenet Genomics* 2015; 25 (11): 531–540. doi: 10.1097/FPC.0000000000000166.
16. Centner A.M., Bhide P.G., Salazar G. Nicotine in Senescence and Atherosclerosis. *Cells.* 2020; 9 (4): 1035. doi: 10.3390/cells9041035.
17. Price L.R., Martinez J. Cardiovascular, carcinogenic and reproductive effects of nicotine exposure: A narrative review of the scientific literature. *F1000Res.* 2019; 8: 1586. doi: 10.12688/f1000research.20062.2.
18. England L.J., Aagaard K., Bloch M. et al. Developmental toxicity of nicotine: A transdisciplinary synthesis and implications for emerging tobacco products. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 72: 176–189. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.013.
19. Belluzzi J.D., Lee A.G., Oliff H.S., Leslie F.M. Age-dependent effects of nicotine on locomotor activity and conditioned place preference in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 2004; 174 (3): 389–395. doi: 10.1007/s00213-003-1758-6.
20. Adriani W., Spijker S., Deroche-Gamonet V. et al. Evidence for enhanced neurobehavioral vulnerability to nicotine during peri-adolescence in rats. *J. Neurosci.* 2003; 23 (11): 4712–4716. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-11-04712.2003.
21. Landry R.L., Groom A.L., Vu T.T., Stokes A.C. et al. The role of flavors in vaping initiation and satisfaction among U.S. adults. *Addict Behav.* 2019; 99: 106077. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.106077.
22. Hutzler C., Paschke M., Kruschinski S. et al. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch. Toxicol.* 2014; 88 (7): 1295–1308. doi: 10.1007/s00204-014-1294-7.
23. Omaie E.E., McWhirter K.J., Luo W. et al. High concentrations of flavor chemicals are present in electronic cigarette refill fluids. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 2468. doi: 10.1038/s41598-019-39550-2.
24. Sassano M.F., Davis E.S., Keating J.E. et al. Evaluation of e-liquid toxicity using an open-source high-throughput screening assay. *PLoS Biol.* 2018; 16 (3): e2003904. doi: 10.1371/journal.pbio.2003904.
25. Rickard B.P., Ho H., Tiley J.B. et al. E-Cigarette Flavoring Chemicals Induce Cytotoxicity in HepG2 Cells. *ACS Omega* 2021; 6 (10): 6708–6713. doi: 10.1021/acsomega.0c05639.
26. Яблонский П.К., Суховская О.А. Влияние на здоровье вдыхания окружающего пара электронных средств доставки никотина. *Медицинский альянс* 2019; (2): 99–104 [Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. Health effects of ambient vapor inhalation of electronic nicotine delivery vehicles. *Medicinskij al'yans* 2019; (2): 99–104 (In Russ.)].
27. Ogunwale M.A., Li M., Ramakrishnam Raju M.V., Chen Y. et al. Aldehyde Detection in Electronic Cigarette Aerosols. *ACS Omega* 2017; 2 (3): 1207–1214. doi: 10.1021/acsomega.6b00489.
28. Mulder H.A., Stewart J.B., Blue I.P. et al. Characterization of E-cigarette coil temperature and toxic metal analysis by infrared temperature sensing and scanning electron microscopy — energy-dispersive X-ray. *Inhal Toxicol.* 2020; 32 (13-14): 447–455. doi: 10.1080/08958378.2020.1840678.
29. Pham K., Huynh D., Le L. et al. E-cigarette promotes breast carcinoma progression and lung metastasis: Macrophage-tumor cells crosstalk and the role of CCL5 and VCAM-1. *Cancer Lett.* 2020; 491: 132–145. doi: 10.1016/j.canlet.2020.08.010.

30. Tang M.S., Wu X.R., Lee H.W. et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019; 116 (43): 21727–21731. doi: 10.1073/pnas.1911321116.
31. Gilpin D.F., McGown K.A., Gallagher K. et al. Electronic cigarette vapour increases virulence and inflammatory potential of respiratory pathogens. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 267. doi: 10.1186/s12931-019-1206-8.
32. Phillips B., Titz B., Kogel U. et al. Toxicity of the main electronic cigarette components, propylene glycol, glycerin, and nicotine, in Sprague-Dawley rats in a 90-day OECD inhalation study complemented by molecular endpoints. *Food Chem Toxicol.* 2017; 109 (Pt 1): 315–332. doi: 10.1016/j.fct.2017.09.001.
33. Menicagli R., Marotta O., Serra R. Free Radical Production in the Smoking of E-Cigarettes and their Possible Effects in Human Health. *Int. J. Prev. Med.* 2020; 11: 53. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_424\_19.
34. Almeida-da-Silva C.L.C., Matshik Dakafay H., O'Brien K. et al. Effects of electronic cigarette aerosol exposure on oral and systemic health. *Biomed J.* 2021; 44 (3): 252–259. doi: 10.1016/j.bj.2020.07.003.
35. Pushalkar S., Paul B., Li Q. et al. Electronic Cigarette Aerosol Modulates the Oral Microbiome and Increases Risk of Infection. *iScience.* 2020; 23(3): 100884. doi: 10.1016/j.isci.2020.100884.
36. Gaiha S.M., Cheng J., Halpern-Felsher B. Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and COVID-19. *J. Adolesc Health* 2020; 67 (4): 519–523. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.07.002.
37. Chen Y., Klein S.L., Garibaldi B.T. et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res. Rev.* 2021; 65: 101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205.
38. Gilpin D.F., McGown K.A., Gallagher K. et al. Electronic cigarette vapour increases virulence and inflammatory potential of respiratory pathogens. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 267. doi: 10.1186/s12931-019-1206-8
39. Perez M.F., Atuegwu N.C., Oncken C. et al. Association between Electronic Cigarette Use and Asthma in Never-Smokers. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (11): 1453–1456. doi: 10.1513/AnnalsATS.201904-338RL.
40. Xian S., Chen Y. E-cigarette users are associated with asthma disease: A meta-analysis. *Clin. Respir. J.* 2021; 15 (5): 457–466. doi: 10.1111/crj.13346.
41. Sun Y.W., Kosinska W., Guttenplan J.B. E-cigarette Aerosol Condensate Enhances Metabolism of Benzo(a)pyrene to Genotoxic Products, and Induces CYP1A1 and CYP1B1, Likely by Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Int. J. Environ Res Public Health* 2019; 16 (14): 2468. doi: 10.3390/ijerph16142468.

Поступила в редакцию 24.11.2022 г.

#### Сведения об авторах:

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

Суховская Ольга Анатольевна — доктор биологических наук, руководитель центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ktc01@mail.ru; ORCID 0000-0003-2907-9376;

Смирнова Мария Александровна — врач-терапевт центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ktcniif@mail.ru; ORCID 0000-0002-4525-7040.

# 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](mailto: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.