

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 12, № 2, 2024

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)

Б.М. Ариэль, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); М.Г. Бирон, к. м. н. (Москва); А.Г. Васильев, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);  
А.А. Визель, д. м. н., проф. (Казань); Т.И. Виноградова, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Б.И. Вишнеvский, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);  
Г.Л. Гуревич, д. м. н., проф., чл.-кор. НАНБ (Национальной академии Белоруссии) (Белоруссия); В.В. Данцев, д. м. н. (Санкт-Петербург);  
И.Ф. Довгалюк, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); З.М. Загдын, д. м. н. (Москва); А.О. Карелин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);  
С. Константиною, д. м. н., проф. (Румыния); Е.А. Корымасов, д. м. н., проф. (Самара); А.Ю. Кочиш, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);  
К. Ланге, проф. (Германия); Р. Ди Ленарда, проф. (Италия); О.В. Лукина, д. м. н., доц. (Санкт-Петербург); 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.О. Полякова, д. б. 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., проф. (Санкт-Петербург); Д.А. Трунин, д. м. н., проф. (Самара); И.Е. Тюрин, д. м. н., проф. (Москва);  
Ю.В. Шубик, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Н.В. Эйсмонт, д. м. н. (Москва)

### 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.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. Шурупий, 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. Мелешкина      Дизайн и верстка Я.В. Попова

Подписано в печать 30.05.2024. Формат 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 14,5. Тираж 3000 экз. № заказа 24НФ-066072.

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, 2024

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 12, N 2, 2024

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, PhD (St. Petersburg)

B.M. Ariel, DMedSci, MD, professor (St. Petersburg); M.G. Biron, PhD (Moscow); A.G. Vasiliev, DMedSci, MD, professor (St. Petersburg); A.A. Vazel, DMedSci, professor (Kazan); T.I. Vinogradova, DMedSci, professor (St. Petersburg); B.I. Vishnevskiy, DMedSci, MD, professor (St. Petersburg); 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, DMedSci (Moscow); A.O. Karelin, DMedSci, professor (St. Petersburg); S. Constantinoi, DMedSci, professor (Romania); E.A. Korymasov, DMedSci, MD, professor (Samara); A.Yu. Kochish, DMedSci, MD, professor (St. Petersburg); C. Lange, PhD, professor (Germany); R. Di Lenarda, professor (Italy); O.V. Lukina, DMedSci (St. Petersburg); 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.O. Polyakova, DBiSci, PhD, 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, professor (St. Petersburg); D.A. Trunin, DMedSci, professor (Samara) I.E. Tyurin, DMedSci, professor (Moscow); N.V. Eismont, DMedSci (Moscow); Yu.V. Shubik, 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.O. Maryandyshv, 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 30.05.2024. Format 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Offset printing. Paper coated. Pr. list 14,5. 3000 copies. N 24HФ-066072.

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



В Санкт-Петербурге 24–26 июня 2024 года пройдет ежегодный XIII Международный конгресс «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии», в рамках которого соберутся ведущие российские и зарубежные хирурги, анестезиологи, эндоскописты, кардиохирурги, специалисты респираторной медицины, сестринского дела, онкоторакальные и фтизиоторакальные хирурги. Ожидаемая аудитория — 1000 человек — специалисты из всех регионов России, а также из ближнего и дальнего зарубежья. В качестве лекторов, помимо ведущих отечественных специалистов, приглашены иностранные эксперты из Китая, Индии, Вьетнама, Египта, Молдавии, Аргентины, Казахстана, Белоруссии, Узбекистана, Таджикистана и других стран.

В программу конгресса традиционно войдут пленарные сессии, школы, научные симпозиумы, круглые столы, электронная постерная дискуссия, мастер-классы и показательные операции, которые проводятся отечественными хирургами совместно с иностранными специалистами и транслируются из операционных в конгресс-залы, видеосессии с демонстрациями видеофрагментов операций, в ходе которых молодые специалисты будут иметь возможность прямого общения и отработки практических навыков под руководством опытных наставников.

В рамках конгресса традиционно планируется проведение школы по торакальной хирургии в формате «Чемпионата по торакальной хирургии».

Конгресс стремится объединить лучших представителей в области кардиоторакальной хирургии и смежных дисциплин и, несомненно, будет способствовать улучшению качества медицинской помощи жителям нашей страны.

Место проведения: отель «Московские ворота» (Московский пр., д. 97А, ст. м. «Московские ворота»).

Приглашаю вас принять личное участие в этом значимом для отечественного хирургического сообщества событии.

С уважением,  
Президент Конгресса,  
главный внештатный специалист-торакальный хирург Минздрава России  
главный внештатный специалист-хирург Комитета по здравоохранению  
Правительства Санкт-Петербурга,  
директор ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России,  
д-р мед. наук, профессор П.К. Яблонский

# Содержание

---

## Фтизиатрия, пульмонология

---

- 6** *В.Б. Галкин, С.А. Стерликов, П.К. Яблонский, А.Ю. Михайлов*  
Экономические аспекты бремени туберкулеза в регионах Российской Федерации
- 14** *П.Н. Новоселов, Т.П. Дударова, И.А. Денисенко, А.С. Медяков*  
Трудности диагностики туберкулезного поражения плевры у больных с ВИЧ-инфекцией
- 22** *А.А. Шапран, А.В. Мордык, М.В. Моисеева, Н.В. Багишева, Л.Э. Куччаева, Д.И. Мордык*  
Социальные и демографические особенности сельских пациентов с туберкулезом легких и хроническими заболеваниями бронхолегочной системы
- 28** *П.К. Яблонский, О.А. Суховская, М.В. Павлова, М.А. Смирнова*  
Прогнозирование рецидива табакокурения у больных туберкулезом легких

---

## Кардиология

---

- 33** *А.Ф. Боков, А.В. Войнов, О.Г. Зверев, О.П. Соколова, П.К. Яблонский*  
Особенности коронарного кровотока у больных легочным туберкулезом

---

## Хирургия, ортопедия, травматология

---

- 38** *М.А. Атюков, А.С. Петров, И.Ю. Земцова, О.А. Жемчугова-Зеленова, О.В. Новикова, С.А. Мищеряков, М.С. Мартынихина, П.К. Яблонский*  
Среднесрочные результаты сложной реконструктивной трахеобронхиальной резекции правого легкого, выполненной по экстренным показаниям у пациента с осложненным центральным раком легкого (клинический случай)
- 50** *Т.К. Токаев, А.О. Штыхно, А.С. Бикбаев, В.К. Токаев, Д.В. Плоткин, М.В. Синицын*  
Опыт применения биорезорбируемых имплантатов для коррекции объема плевральной полости и оценка их биосовместимости

- 66** *Т. Н. Кубрина, Е.П. Сорокин, Е.А. Пашкова, Н.С. Коновальчук, В.А. Фомичев, Д.А. Шулепов*  
Лечение хронической нестабильности голеностопного сустава, вызванной повреждением латерального связочного комплекса: обзор литературы

- 75** *А.М. Шершнев, С.Ю. Доколин, В.И. Кузьмина, Д.В. Стафеев, М.О. Кутузов*  
Анализ факторов риска возникновения псевдопаралича верхней конечности у пациентов с полнослойными повреждениями вращательной манжеты плечевого сустава

---

## Лучевая диагностика, функциональная диагностика

---

- 85** *Н.И. Мутовкина, В.М. Черемисин, И.Г. Камышанская, А.В. Захарова, П.Ю. Гришко, С.Л. Трофимов*  
Роль магнитно-резонансной томографии в оценке регресса опухоли пищевода после проведенной неoadьювантной терапии
- 92** *С.С. Суворова, У.А. Смольникова, П.В. Гаврилов*  
Возможности искусственного интеллекта в выделении гамартом из структуры легочных очагов: систематический обзор

---

## Патофизиология

---

- 98** *М.С. Некрасов, С.С. Пюрвеев, А.С. Некрасова, А.А. Лебедев, Н.С. Деданишвили, И.И. Могилева, П.А. Веденеева, Р.И. Глушаков*  
Анализ стрессопротективных свойств прогестерона на животной модели посттравматического стрессового расстройства

---

## Стоматология

---

- 107** *Н.А. Соколович, А.А. Саунина, В.А. Осипова, С. Араби*  
Устойчивость мини-винтов в зависимости от анатомо-топографической зоны локализации во время ортодонтического лечения

# Content

---

## Phthysiology, pulmonology

---

- 6** *V. Galkin, S. Sterlikov, P. Yablonskiy, A. Mikhailov*  
Economic aspects of the burden of tuberculosis in the regions of the Russian Federation
- 14** *P. Novoselov, T. Dudarova, I. Denisenko, A. Medyakov*  
Difficulties in diagnosing tuberculous lesions of the pleura in patients with HIV
- 22** *A. Shapran, A. Mordyk, M. Moiseeva, N. Bagisheva, L. Kuchchaeva, D. Mordyk*  
Social and demographic features of rural patients with pulmonary tuberculosis and chronic diseases of the bronchopulmonary system
- 28** *P. Yablonskiy, O. Sukhovskaya, M. Pavlova, M. Smirnova*  
Forecasting tobacco smoking recurrence in lung TB patients

---

## Cardiology

---

- 33** *A. Bokov, A. Voinov, O. Zverev, O. Sokolova, P. Yablonskiy*  
Coronary slow flow phenomenon (syndrome Y) in pulmonary tuberculosis

---

## Surgery, orthopedics, traumatology

---

- 38** *M. Atyukov, A. Petrov, I. Zemtsova, O. Zhemchugova-Zelenova, O. Novikova, S. Mishcheryzkov, M. Martynikhina, P. Yablonskiy*  
MID-term results of the urgent right lung complex reconstructive tracheobronchial resection in a patient with exacerbated central lung cancer (clinical case)
- 50** *T. Tokaev, A. Shtykhno, A. Bikbaev, V. Tokaev, D. Plotkin, M. Sinitsyn*  
Application experience of bioresorbable implants in correcting the volume of the pleural cavity and their biocompatibility assessment

- 66** *T. Kubrina, E. Sorokin, E. Pashkova, N. Konovalchuk, V. Fomichev, D. Shulepov*  
Treatment of chronic instability of the ankle joint caused by lateral ligament complex trauma: review
- 75** *A. Shershnev, S. Dokolin, V. Kuzmina, D. Stafeev, M. Kutuzov*  
Analysis of the risk factors of shoulder pseudoparalysis in patients with full-thickness rotator cuff tears

---

## Radiation diagnostics, functional diagnostics

---

- 85** *N. Mutovkina, V. Cheremisin, I. Kamyshanskaya, A. Zakharova, P. Grishko, S. Trofimov*  
The role of magnetic resonance imaging in the assessment of esophageal tumor regression after neoadjuvant therapy
- 92** *S. Suvorova, U. Smolnikova, P. Gavrilov*  
What can artificial intelligence do for the isolation of hamartomas from the structure of pulmonary nodules: a systematic review

---

## Pathophysiology

---

- 98** *M. Nekrasov, S. Purveev, A. Nekrasova, A. Lebedev, N. Dedanishvili, I. Mogileva, P. Vedeneeva, R. Glushakov*  
Analysis of stressoprotective properties of progesterone on an animal model of post-traumatic stress disorder

---

## Stomatology

---

- 107** *N. Sokolovich, A. Saunina, V. Osipova, S. Arabi*  
Stability of miniscrews depending on the anatomical and topographic zone of localization during orthodontic treatment

# Экономические аспекты бремени туберкулеза в регионах Российской Федерации

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

## Economic aspects of the burden of tuberculosis in the regions of the Russian Federation

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

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

<sup>2</sup>Russian Research Institute of Health, Moscow

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

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

Экономическое бремя болезней следует учитывать при оценке важности различных заболеваний, особенно социально значимых. **Цель исследования:** оценить экономическое бремя туберкулеза в регионах с высоким и низким бременем туберкулеза. **Материалы и методы.** Оценивали прямые медицинские и немедицинские, а также косвенные расходы по данным форм: ЕСН № ВР-1Ф, ФСН № 16-ВН, ФСН № 33 за 2021 год, а также сведений о заработной плате по данным Росстата. Рассчитывали долю каждого компонента расходов в структуре экономического бремени, а также подушевое экономическое бремя туберкулеза как отношение суммы расходов к среднегодовой численности населения. Проверяли гипотезу о том, что в субъектах с наибольшим бременем туберкулеза, туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ-ТБ) и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией (по сравнению с аналогичными субъектами без наибольшего бремени туберкулеза по указанным компонентам) должен отмечаться рост экономического бремени туберку-

леза в результате прямых медицинских затрат и косвенных затрат. **Результаты.** По всем трем вариантам бремени туберкулеза различия структуры расходов в субъектах с наибольшим бременем и без него статистически значимы. В структуре расходов субъектов с наибольшим бременем возрастают косвенные расходы. **Выводы.** Снижение затрат на борьбу с туберкулезом при снижении бремени заболевания происходит за счет снижения прямых медицинских и косвенных расходов. Влияние бремени ТБ/ВИЧ и МЛУ-ТБ на рост прямых медицинских расходов не выявлено. Не установлено влияние бремени туберкулеза на прямые немедицинские расходы. Снижение любого из компонентов бремени туберкулеза как заболевания в целом, так и компонентов: МЛУ-ТБ и ТБ/ВИЧ ведет к снижению косвенных расходов. Однако поскольку доля косвенных расходов в структуре расходов на борьбу с туберкулезом мала, это не играет решающей роли.

**Ключевые слова:** туберкулез, бремя туберкулеза, экономическое бремя болезней, экономические потери от туберкулеза, географические особенности

## Summary

The economic burden of disease should be taken into account when assessing the importance of various diseases, especially socially significant ones.): to estimate the economic burden of tuberculosis in regions with high and low burden of tuberculosis. **Materials and methods:** we assessed direct medical and non-medical, as well as indirect costs according to the official statistics forms for 2021, as well as information on wages according to Rosstat. The share of each cost component in the structure of the economic burden was calculated, as well as the per capita economic burden of tuberculosis as the ratio of the amount of costs to the average annual population. We tested the hypothesis that in subjects with the highest burden of tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis of *Mycobacterium tuberculosis* and tuberculosis in combination with HIV infection (compared to similar subjects without the highest burden of tuberculosis for these components), there should be an increase in the economic burden of tuberculosis as a result of direct medical costs and indirect costs. **Results.**

For all three options for the burden of tuberculosis, the differences in the structure of expenses in the regions with the highest burden and without it are statistically significant. In the structure of expenses of the regions with the highest burden, indirect costs increase. **Conclusions.** Reduction of costs for the tuberculosis care with a decreased disease burden occurs due to a decrease in direct medical and indirect costs. The influence of TB/HIV and MDR-TB burden on the growth of direct medical costs has not been identified. The influence of the tuberculosis burden on direct non-medical costs has not been detected. Reduction of any of the components of the burden of tuberculosis as a disease in general, and components of MDR-TB and TB/HIV leads to a reduction in indirect costs. However, since the share of indirect costs in the structure of spending on tuberculosis control is small, this does not play a decisive role.

**Keywords:** tuberculosis, burden of tuberculosis, economic burden of disease, economic losses from tuberculosis, geographical features

## Введение

Экономическое бремя болезней имеет большое значение для оценки важности тех или иных заболеваний для общества. В России проводились исследования социально-экономического бремени ряда заболеваний [1–3], однако туберкулез в их число, несмотря на доступность детальной информации о данном заболевании, не входил, тем более в разрезе отдельных регионов России. В связи с этим вопрос изучения современного состояния экономического бремени туберкулеза, относящегося к социально значимым заболеваниям, представляется нам особенно важным.

При проведении оценки экономического бремени учитывается экономическое воздействие исследуемого заболевания или расстройства как на сектор здравоохранения, так и на секторы, не связанные со здравоохранением, на микроэкономическом и макроэкономическом уровнях [4]. Оно складывается из прямых и косвенных расходов. Прямые расходы, в свою очередь, складываются из прямых медицинских и прямых немедицинских расходов.

Прямые медицинские расходы — это расходы, связанные с лечением, которые производятся как в медицинских учреждениях, так и за их пределами, то есть расходы на амбулаторное (внебольничное) обслуживание, госпитализацию, расходы на фармацевтические препараты и другие расходные материалы (например, при самолечении). Изучение прямых медицинских расходов регулярно проводится на национальном уровне [5, 6].

Прямые немедицинские расходы — это связанные с заболеванием расходы, которые не относятся

непосредственно к медицинскому обслуживанию (например, расходы на транспортировку в больницу, дополнительные расходы на питание и проживание, содержание и обновление основных фондов медицинских организаций).

Косвенные расходы определяются как стоимость производственных потерь вследствие сокращения рабочего времени (как у пациентов, так и у лиц, осуществляющих уход) во время эпизода заболевания или при получении медицинской помощи.

На наш взгляд, к косвенным расходам следует добавить не только потери рабочего времени, но также и постоянные потери в результате летальных исходов. Потерянные годы потенциальной жизни позволяет провести конвертирование демографических потерь в экономические и финансовые потери [7]. Методика анализа потерянных лет потенциальной жизни изложена в публикации [8]. Там же изложена методика потерянных лет трудового потенциала, что, на наш взгляд, более важно для такого конвертирования.

## Цель исследования

Оценить экономическое бремя туберкулеза в регионах с высоким и низким бременем туберкулеза.

## Материалы и методы исследования

Изучены данные формы единовременного статистического наблюдения № ВР-1Ф «Сведения о состоянии основных фондов организаций, оказывающих противотуберкулезную помощь, и финансировании противотуберкулезных мероприятий в 2021 году»,

№ 16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» за 2021 год, № 33 «Сведения о больных туберкулезом» за 2021 год. Также использовали сведения о среднемесячной номинальной начисленной заработной плате по данным Росстата ([https://rosstat.gov.ru/labor\\_market\\_employment\\_salaries](https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries)); для получения среднегодовых данных усредняли ежемесячные показатели.

К прямым медицинским расходам нами были отнесены: приобретение противотуберкулезных препаратов и прочих медикаментов, реагентов и оборудования для микробиологической диагностики туберкулеза, заработная плата и начисления на оплату труда врачей и средних медицинских работников противотуберкулезных медицинских организаций (фтизиопульмонологических центров, диспансеров, больниц, санаториев) и туберкулезных кабинетов.

К прямым немедицинским расходам отнесены: заработная плата прочего персонала, расходы на обучение персонала, питание пациентов, приобретение иного (кроме оборудования для микробиологической диагностики и передвижных флюорографических установок) оборудования, автотранспорта, капитальный ремонт и реконструкцию зданий противотуберкулезных медицинских организаций и туберкулезных кабинетов, социальную поддержку больных туберкулезом, прочие расходы в противотуберкулезных медицинских организациях.

Нами сознательно максимально исключались расходы, связанные с профилактической работой (иммунизация вакциной БЦЖ/БЦЖ-М, санитарно-просветительская работа, курация, химиопрофилактика туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ), скринингом населения на туберкулез, проведение совещаний и конференций, антиретровирусной терапией. Также мы исключали расходы на строительство зданий противотуберкулезных организаций, поскольку учет этих средств одновременно вносил существенные искажения в финансирование противотуберкулезных мероприятий.

Косвенные расходы, поддающиеся учету, включали в себя расходы, которые возникают в пределах текущего года (оплата листов нетрудоспособности и социальные пенсии по инвалидности), а также расходы, которые возникают в пределах отчетного года, но их влияние распространяется на будущие годы (смерть от туберкулеза).

Расходы на оплату больничных листов рассчитывали на основании числа дней нетрудоспособности и размера средней заработной платы, полученной за год, деленного на число дней в году. При этом не учитывали число рабочих дней в году, поскольку дни нетрудоспособности больных туберкулезом попадали также на выходные и праздничные дни. Учитывая то,

что большинство больных туберкулезом старше 30 лет, предполагали, что страховой стаж превышает 8 лет, и размер компенсации по больничному листу составляет 100% от среднего заработка.

Расходы на пенсионное обеспечение по инвалидности оценивали как сумму произведения среднегодового числа инвалидов I группы по туберкулезу на размер социальной пенсии, выплачиваемой инвалидам I группы (2021 г. — 11 212,36 руб. ежемесячно), произведения числа инвалидов II группы на размер социальной пенсии, выплачиваемой инвалидам II группы (2021 г. — 5606,15 руб. ежемесячно), среднегодового числа инвалидов III группы по туберкулезу на размер социальной пенсии, выплачиваемой инвалидам III группы (2021 г. — 4765,27 руб. ежемесячно).

При оценке финансового влияния случаев смерти от туберкулеза на косвенные расходы учитывали число потерянных лет трудового потенциала, умноженное на заработную плату в среднем по субъекту Российской Федерации за год и коэффициент 0,13, учитывающий недополученные средства от налогов на доход физических лиц. В действительности, кроме данной потери, с одной стороны, есть также потери, связанные с отчислениями в социальные фонды. С другой стороны, имеется категория самозанятых, а также малых и средних предпринимателей, у которых налоговая ставка составляет 6%. Таким образом, эти расходы мы оставили за рамками исследования.

Рассчитывали долю каждого компонента (прямые медицинские расходы, непрямые медицинские расходы, косвенные расходы) в структуре экономического бремени туберкулеза как процентное отношение расходов по каждому компоненту к сумме расходов на все три компонента.

Также рассчитывали подушевое экономическое бремя туберкулеза как отношение суммы расходов на все три компонента к среднегодовой численности населения. Для того чтобы нивелировать различия, связанные с различием стоимости оказания медицинской помощи в различных субъектах Российской Федерации из-за территориальных различий, для прямых медицинских и прямых немедицинских расходов применяли корректирующие коэффициенты, используемые для расчета субвенций из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2021 год [9]. В результате получали единицу измерения: скорректированные рубли на человека (аР/чел.); благодаря введению данной единицы измерения нивелировались различия стоимости товаров и услуг, которые имелись в структуре прямых медицинских и прямых немедицинских затрат. Аналогичный подход используется и в официальном статистическом издании [5].

Звешенное значение коэффициента в целом по России рассчитывали как сумму коэффициентов

по субъектам Российской Федерации, умноженную на долю населения субъекта Российской Федерации в общей численности населения в целом по России.

Проверяли гипотезу о том, что в субъектах с наибольшим бременем туберкулеза [10], туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ-ТБ) [11] и туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ) [12] по сравнению с аналогичными субъектами без наибольшего бремени туберкулеза по указанным компонентам, должен отмечаться рост экономического бремени туберкулеза в результате прямых медицинских затрат и косвенных затрат.

В перечень субъектов с высоким бременем туберкулеза входили: Алтайский край, Краснодарский край, Приморский край, Волгоградская область, Кемеровская область, Новосибирская область, Пермский край, Ростовская область, Свердловская область, Чукотский АО, Республика Башкортостан, Республика Тыва, Еврейская АО.

В перечень субъектов с высоким бременем МЛУ-ТБ входили: Алтайский край, Краснодарский край, Красноярский край, Хабаровский край, Иркутская область, Кемеровская область, Самарская область, Новосибирская область, Пермский край, Свердловская область, Чукотский АО, Республика Башкортостан, Республика Тыва, Еврейская АО.

В перечень субъектов с высоким бременем ТБ/ВИЧ входили: Алтайский край, Иркутская область, Кемеров-

ская область, Самарская область, Новосибирская область, Оренбургская область, Пермский край, Свердловская область, Челябинская область, Республика Башкортостан.

Рассчитывали показатель снижения затрат как разницу скорректированного подушевого экономического бремени туберкулеза в регионах без высокого бремени туберкулеза (в том числе отдельно по компонентам: МЛУ-ТБ и ТБ/ВИЧ) и регионах с высоким бременем туберкулеза по этим же компонентам (скорректированные рубли на человека).

В ходе статистической обработки информации рассчитывали интенсивные показатели. Различия между субъектами с высоким бременем туберкулеза (в том числе по компонентам МЛУ-ТБ и ТБ/ВИЧ) и субъектами без высокого бремени туберкулеза (в том числе по аналогичным компонентам) рассчитывали с помощью теста Манна–Уитни. Критическое значение статистической ошибки первого рода принимали равным 0,05. Различия структуры финансирования рассчитывали с использованием критерия  $\chi^2$  для таблицы 2×3. Статистическую обработку информации проводили с использованием MS Excel и R (версия 3.6.2 (2019-12-12) — «Dark and Stormy Night»).

## Результаты исследования

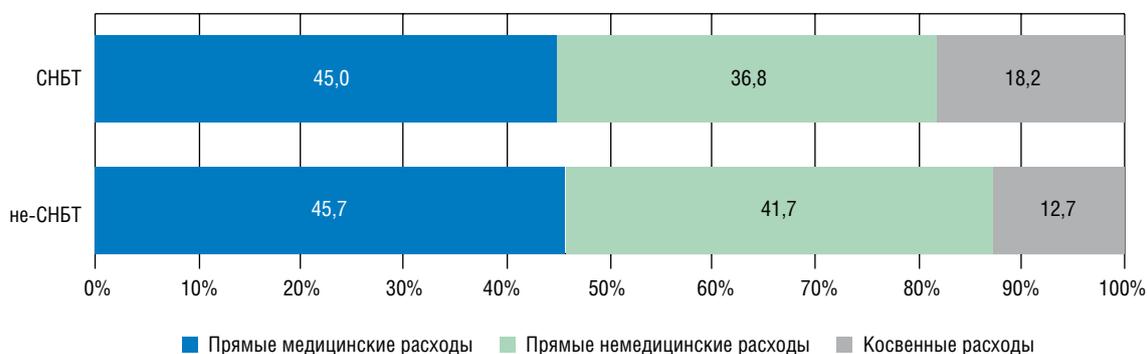
В субъектах Российской Федерации с высоким бременем туберкулеза подушевое бремя туберкулеза

Таблица 1

**Расходы, связанные с туберкулезом, на одного жителя (аР/чел. в 2021 г.) в субъектах с наибольшим бременем туберкулеза и не из числа регионов с наибольшим бременем туберкулеза**

Группы субъектов	Прямые медицинские расходы	Прямые немедицинские расходы	Косвенные расходы
СНТБ	303,7	248,7	123,3
не-СНТБ	236,2	215,5	65,6
p	0,04	0,1	<0,0001
Снижение затрат, абс.	67,5	33,2	57,7
Снижение затрат, %	22,2	13,3	46,8

Примечание: СНТБ — субъекты с наибольшим бременем туберкулеза.



**Рис. 1.** Структура (%) расходов в связи с туберкулезом в субъектах с наибольшим бременем туберкулеза (СНТБ) и остальных субъектах (не-СНТБ)

составило 675,69 аР/чел., в то время как в субъектах без высокого бремени туберкулеза подушевое бремя составило 517,30 руб., различия (158,40 аР/чел., или в 1,3 раза) статистически значимы ( $p=0,001$ ). При этом в субъектах, вошедших в число регионов с высоким бременем туберкулеза по абсолютным значениям, подушевые расходы составили 646,73 аР/чел., а по относительным значениям — 716,52 аР/чел.

В субъектах не из числа регионов с наибольшим бременем туберкулеза (не-СНБТ) по сравнению с субъектами с наибольшим бременем туберкулеза (СНБТ) снижались все виды расходов, однако в наибольшей мере снижался компонент «косвенные расходы», и уже потом — «прямые немедицинские расходы»; в абсолютных же значениях снижались прямые медицинские расходы (табл. 1).

Снижение прямых немедицинских расходов было статистически малозначимым. Иной была и структура расходов (рис. 1).

Различия структуры расходов в субъектах СНБТ и не-СНБТ статистически значимы ( $p=0,02$ ). В структуре расходов субъектов СНБТ возрастают косвенные расходы.

В субъектах Российской Федерации с высоким бременем МЛУ-ТБ (СНБМЛУ-ТБ) подушевое бремя туберкулеза составило 673,27 аР/чел., в то время как в субъектах без высокого бремени МЛУ-ТБ (не-СНБМЛУ-ТБ) подуше-

вое бремя составило 685,27 аР/чел., однако различия показателей между выборками были статистически значимы ( $p=0,001$ ), хотя, если анализировать значения по группам регионов, в целом несущественны (табл. 2).

Изменение структуры расходов показано на рис. 2.

В структуре СНБМЛУ-ТБ, как и в структуре СНБТ, отмечался рост доли косвенных расходов. Различия структуры расходов в субъектах СНБМЛУ-ТБ и не-СНБМЛУ-ТБ статистически значимы ( $p<0,0001$ ).

В субъектах Российской Федерации с высоким бременем ТБ/ВИЧ (СНБТБ/ВИЧ) подушевое бремя туберкулеза составило 642,84 аР/чел., в то время как в субъектах без высокого бремени ТБ/ВИЧ (не-СНБТБ/ВИЧ) подушевое бремя составило 663,79 аР/чел., различия показателей между выборками были статистически незначимы ( $p=0,06$ ), хотя, если анализировать значения по группам регионов, в целом несущественны (табл. 3).

В структуре СНБТБ/ВИЧ, так же как и в структуре СНБТ, отмечался рост доли косвенных расходов. Различия структуры расходов в субъектах СНБМЛУ-ТБ и не-СНБМЛУ-ТБ статистически значимы ( $p=0,0001$ ).

## Обсуждение результатов

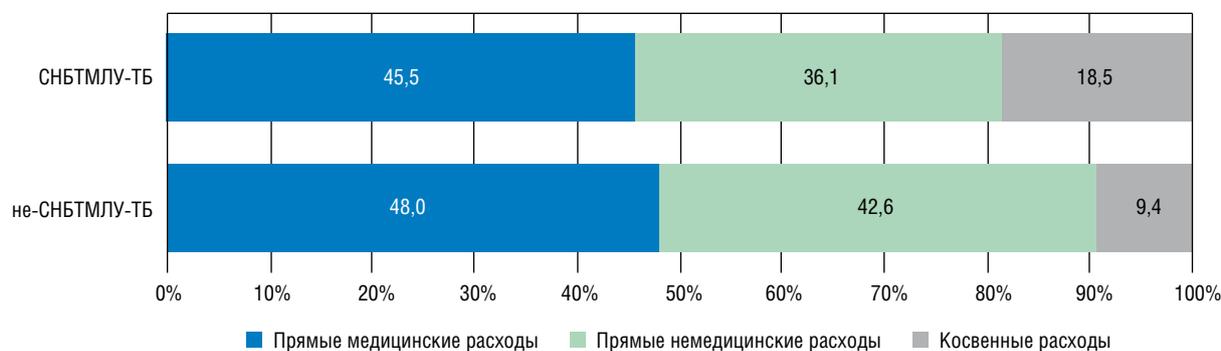
Снижение затрат на компоненты «прямые медицинские расходы» и «косвенные расходы» в субъектах без высокого бремени туберкулеза по сравнению

Таблица 2

**Расходы в связи с туберкулезом на одного жителя (аР/чел. в 2021 г.) в субъектах с наибольшим бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (СНБМЛУ-ТБ) и не из числа регионов с наибольшим бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (не-СНБМЛУ-ТБ)**

Группы субъектов	Прямые медицинские расходы	Прямые немедицинские расходы	Косвенные расходы
СНБМЛУ-ТБ	306,0	242,7	124,5
не-СНБМЛУ-ТБ	329,3	291,9	64,6
p	0,06	0,3	<0,0001
Снижение затрат, абс.	-7,6	-20,3	48,1
Снижение затрат, %	-23,3%	-49,2%	59,9%

**Примечание:** СНБМЛУ-ТБ — субъекты Российской Федерации с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

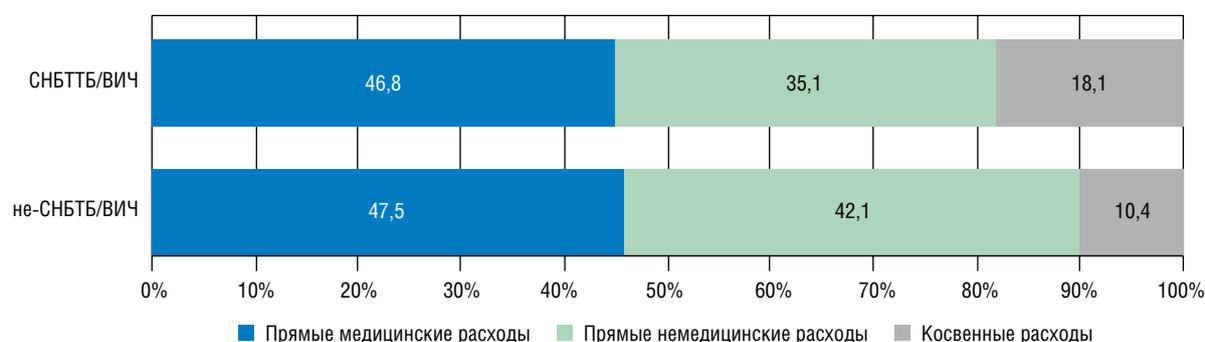


**Рис. 2.** Структура расходов в связи с туберкулезом в субъектах с наибольшим бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (СНБМЛУ-ТБ) и остальных субъектах (не-СНБМЛУ-ТБ)

Таблица 3

**Расходы в связи с туберкулезом на одного жителя (аР/чел. в 2021 г.) в субъектах с наибольшим бременем ТБ/ВИЧ (СНБТБ/ВИЧ) и не из числа регионов с наибольшим бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (не-СНБТБ/ВИЧ)**

Группы субъектов	Прямые медицинские расходы	Прямые немедицинские расходы	Косвенные расходы
СНБТБ/ВИЧ	300,8	225,7	116,4
не-СНБТБ/ВИЧ	315,2	279,4	69,2
p	0,006	0,5	0,0006
Снижение затрат, абс.	-4,8	-23,8	40,5
Снижение затрат, %	-14,4%	-53,7%	47,1%



**Рис. 3.** Структура расходов в связи с туберкулезом в субъектах с наибольшим бременем ТБ/ВИЧ (СНБТБ/ВИЧ) и остальных субъектах (не-СНБТБ/ВИЧ)

с субъектами СНБТ представляется логичным, поскольку при этом уменьшаются расходы на лечение пациентов в связи с их малым количеством, а также косвенные расходы, связанные с необходимостью оплаты обеспечения по инвалидности и больничных листов. В то же время прямые немедицинские расходы в большей мере зависели от обеспеченности прочим персоналом, затрат на обновление оборудования и других компонентов, которые могут возникать как в субъектах СНБТ, так и в субъектах не-СНБТ.

Парадоксальным представляется то, что в субъектах СНБМЛУ-ТБ прямые медицинские расходы не отличались от таковых в субъектах не-СНБМЛУ-ТБ; это, вероятнее всего, связано с тем, что противотуберкулезные препараты второго ряда и инновационные препараты в целом занимают сравнительно небольшую (5,6%) долю от расходов на туберкулез, в то время как большую часть расходов составляет именно оплата труда персонала [6]. Косвенные расходы в субъектах СНБМЛУ-ТБ существенно возрастают, поскольку лечение МЛУ-ТБ имеет гораздо большую длительность по сравнению с туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью [13].

В группе субъектов СНБТБ/ВИЧ прямые медицинские расходы были даже ниже, чем в группе субъектов не-СНБТБ/ВИЧ. Это может быть связано с тем, что отдельные субъекты с высоким бременем туберкулеза и высокими подушевыми расходами (Республика Тыва,

Чукотский АО, Краснодарский, Приморский края, Еврейская АО) не входят в число субъектов с высоким бременем ВИЧ. Возрастание же косвенных расходов в субъектах СНБТБ/ВИЧ вполне соответствовало изначально поставленной гипотезе, поскольку туберкулез в сочетании с ВИЧ подлежит более длительному диспансерному наблюдению и лечению [13, 14].

Таким образом, отклонив нулевую гипотезу об отсутствии влияния бремени туберкулеза в целом на затраты на борьбу с туберкулезом, мы можем принять альтернативную гипотезу, которая свидетельствует о влиянии бремени туберкулеза на расходы по борьбе с ним. Вместе с тем это утверждение справедливо только для бремени туберкулеза в целом, и несправедливо для бремени МЛУ-ТБ и бремени ТБ/ВИЧ, для которых нулевая гипотеза не была отклонена, поскольку результаты исследования свидетельствовали об обратном. Справедливости ради отметим, что в исследовании не рассматривалось финансирование закупок антиретровирусных препаратов, поскольку данный компонент, скорее, имеет отношение к бремени ВИЧ-инфекции.

Снижение бремени туберкулеза, в том числе МЛУ-ТБ и ТБ/ВИЧ, ведет к снижению бремени косвенных расходов, однако влияние на прямые расходы справедливо только для бремени туберкулеза в целом, но не отдельных компонентов бремени. Влияния бремени туберкулеза на прямые немедицинские расходы выявлено не было.

## Заключение

Снижение затрат на борьбу с туберкулезом при снижении бремени заболевания происходит за счет снижения прямых медицинских и косвенных расходов. Влияние бремени ТБ/ВИЧ и МЛУ-ТБ на рост прямых медицинских расходов не выявлено. Не уста-

новлено влияние бремени туберкулеза на прямые немедицинские расходы. Снижение любого из компонентов бремени туберкулеза, как заболевания в целом, так и компонентов: МЛУ-ТБ и ТБ/ВИЧ, ведет к снижению косвенных расходов. Однако поскольку доля косвенных расходов в структуре расходов на борьбу с туберкулезом мала, это не играет решающей роли.

## Список литературы

- Игнатьева В.И., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя воспалительных заболеваний кишечника в Российской Федерации. Профилактическая медицина 2020; 23 (2): 19–25. [Ignatieva V.I., Avxentyeva M.V., Omel'ianovskii V.V., Derkach E.V. Socioeconomic burden of inflammatory bowel disease in the Russian Federation. Preventive medicine 2020; 23 (2): 19–25 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20202302119.
- Колбин А.С., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е., Белоусов Д.Ю., Стрижецкий В.В., Иванов И.Г. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19. Качественная клиническая практика 2021; (1): 24–34. [Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Balykina Yu.E., Belousov D.Yu., Strizheletskiy V.V., Ivanov I.G. Socioeconomic and global burden of COVID-19. Quality Clinical Practice. Good Clinical Practice 2021; (1): 24–34 (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-24-34.
- Якушин С.С., Филиппов Е.В. Экономическое бремя сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанском регионе. Российский кардиологический журнал 2014; (9): 26–30. [Yakushin S.S., Filippov E.V. Economic burden of cardiovascular diseases in Ryazan region. Russian Journal of Cardiology 2014; (9): 26–30 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-9-26-30.
- Руководство ВОЗ по оценке экономического бремени сезонного гриппа. WHO/IVB/16.04R. Женева: ВОЗ, 2016: 68. [WHO Manual for estimating the economic burden of seasonal influenza. Ordering code: WHO/IVB/16.04R. WHO, 2016: 62 (In Russ.)].
- Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019–2020 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021: 63. [Industry and economic indicators of TB work in 2019–2020 Analytical review of the main indicators and statistical materials. Moscow: RIO TsNIIOIZ, 2021: 63 (In Russ.)].
- Стерликов С.А., Русакова Л.И. Состояние основных фондов и финансирование мероприятий по борьбе с туберкулезом в 2020 году. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза 2022; (1): 87–93. [Sterlikov S.A., Rusakova L.I. Status of fixed assets and financing of measures to combat tuberculosis in 2020. Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis 2022; (1): 87–93 (In Russ.)].
- Красильников И.А., Иванова А.Е., Семенова В.Г., Сабгайда Т.П., Евдокушкина Г.Н. Методические рекомендации по использованию показателя «потерянные годы потенциальной жизни» (ПГПЖ) для обоснования приоритетных проблем здоровья населения на федеральном, региональном и муниципальном уровнях. М.: РИО «ЦНИИОИЗ», 2014: 32. [Krasilnikov I.A., Ivanova A.E., Semenova V.G., Sabgaida T.P., Evdokushkina G.N. Methodological recommendations on the use of the indicator “years of potential life lost” (PYLL) to substantiate priority public health problems at the federal, regional and municipal levels. M.: RIO “TsNIIOIZ”, 2014: 32 (In Russ.)].
- Стерликов С.А., Михайлова Ю.В., Голубев Н.А., Громов А.В., Кудрина В.Г., Михайлов А.Ю. Смертность от основных инфекционных и паразитарных заболеваний: болезни, вызванной ВИЧ, туберкулеза и парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации и ее динамика в 2015–2020 гг. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2022; (3): 40–65. [Sterlikov S.A., Mikhailova Yu.V., Golubev N.A., Gromov A.V., Kudrina V.G., Mikhailov A.Yu. Mortality from major infectious and parasitic diseases: diseases caused by HIV, tuberculosis and parenteral viral hepatitis in the Russian Federation and its dynamics in 2015–2020. Current problems of health care and medical statistics 2022; (3): 40–65 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2312-2935-2022-3-40-65.
- Письмо Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 22.12.2020 № 00-10-21-2-04/895. [Letter of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund dated December 22, 2020 N 00-10-21-2-04/895 (In Russ.)].
- Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яблонский П.К. Бремя туберкулеза в Российской Федерации. Часть 1. Динамика распространенности туберкулеза. Медицинский альянс 2022; (3): 6–17. [Galkin V.B., Sterlikov S.A., Yablonsky P.K. The burden of tuberculosis in the Russian Federation. Part 1. Dynamics of the prevalence of tuberculosis. Medical Alliance 2022; 10 (3): 6–17 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2022-10-3-6-17 [БрТБ].
- Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яблонский П.К. Бремя туберкулеза в Российской Федерации. Часть 2. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Медицинский альянс 2022; 10 (4): 6–18. [Galkin V.B., Sterlikov S.A., Yablonsky P.K. The burden of tuberculosis in the Russian Federation. Part 2. Trends in the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis. Medical Alliance 2022; 10 (4): 6–18. doi: 10.36422/23076348-2022-10-4-6-18 (In Russ.)]. [БРМЛУ].
- Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яблонский П.К. Бремя туберкулеза в Российской Федерации. Часть 3. Динамика распространенности туберкулеза с ВИЧ-инфекцией. Медицинский альянс 2023; 11 (1): 6–18. [Galkin V.B., Sterlikov S.A., Yablonsky P.K. The burden of tuberculosis in the Russian Federation. Part 2. Dynamics of the prevalence of tuberculosis with HIV infection. Medical Alliance 2023; 11 (1): 6–18 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2023-11-1-6-18 [БРВИЧ].
- Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации КР-16. М., 2022: 151. [tuberculosis in adults. Clinical guidelines KR-16. Moscow, 2022: 151 (In Russ.)] [КР].
- Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16–17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберку-

лезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 1012 г. № 932н. Приказ Минздрава России от 13.03.2019 г. № 127н. [On approval of the procedure for dispensary observation of patients with tuberculosis, persons who are or were in contact with a source of tuberculosis, as well as persons suspected of having

tuberculosis and cured of tuberculosis, and recognizing paragraphs 16-17 of the Procedure for providing medical care to patients with tuberculosis, approved by order of the Ministry of Health, as invalid Russian Federation dated November 15, 1012 No. 932n. Order of the Ministry of Health of Russia dated March 13, 2019 No. 127n (In Russ.).]

Поступила в редакцию: 29.02.2024 г.

### Сведения об авторах:

*Галкин Владимир Борисович* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vbgalkin@gmail.com; ORCID 0000-0003-0672-2816; SPIN 9601-5362;

*Стерликов Сергей Александрович* — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: sterlikov@list.ru; ORCID 0000-0001-8173-8055; SPIN 8672-4853;

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643;

*Михайлов Александр Юрьевич* — кандидат экономических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: amikhaylov@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9723-6228; SPIN 5790-5089.

**#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)

**БРОСИТЬ КУРИТЬ**  
— ЭТО ПРОСТО!

на правах некоммерческой рекламы

# Трудности диагностики туберкулезного поражения плевры у больных с ВИЧ-инфекцией

П.Н. Новоселов<sup>1,2</sup>, Т.П. Дударова<sup>1</sup>, И.А. Денисенко<sup>1</sup>, А.С. Медяков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

<sup>2</sup>Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер

## Difficulties in diagnosing tuberculous lesions of the pleura in patients with HIV

P. Novoselov<sup>1,2</sup>, T. Dudarova<sup>1</sup>, I. Denisenko<sup>1</sup>, A. Medyakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>South Urals State Medical University, Chelyabinsk

<sup>2</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Tuberculosis Dispensary

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

Увеличение количества больных с ВИЧ-инфекцией сопровождается частым развитием туберкулезного плеврита. Сочетание двух инфекций вызывает сложности в диагностике заболевания из-за неспецифичности проявлений. **Цель исследования:** анализ трудностей диагностики туберкулезного плеврита у больных с ВИЧ-инфекцией в медицинских учреждениях. **Материалы и методы.** Изучены особенности и проблемы диагностики туберкулезного плеврита у 104 больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от места первоначальной госпитализации. В 1-ю группу включены пациенты, госпитализированные в отделения общей лечебной сети; во 2-ю группу вошли больные, госпитализированные в торакальное хирургическое отделение противотуберкулезного диспансера. **Результаты.** Сравнительный анализ показывает, что больные с поражением плевры и ВИЧ-инфекцией в 6,4 раза чаще госпитализируются в учреждения общей лечебной сети для обследования и верификации заболевания. Поражение плевры нередко сопровождается патологическими процессами в тканях легкого. Проводимые обследования в медицинских учреждениях общего профиля не всегда являются достаточными, что не позволяет быстро исключить или подтвердить туберкулезную этиологию заболевания. **Заключение.** Возможно, трудности диагностики туберкулезного плеврита

у больных с ВИЧ-инфекцией обусловлены отсутствием системного подхода в обследовании больных и низкой настороженностью врачей в отношении туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией.

**Ключевые слова:** трудности диагностики, туберкулезный плеврит, ВИЧ-инфекция

### Summary

Growing numbers of patients with HIV infection is accompanied by frequent development of tuberculous pleurisy. The combination of two infections causes difficulties in diagnosing the disease due to the nonspecificity of the manifestations. **Aim.** To analyze the difficulties of diagnosing tuberculous pleurisy in patients with HIV in medical institutions. **Materials and methods.** The features and difficulties of diagnosing tuberculous pleurisy in 104 patients with HIV were studied, depending on the place of initial hospitalization. Group 1 included patients who were hospitalized in departments of general medical network; Group 2 included patients hospitalized in the thoracic surgical department of the anti-tuberculosis dispensary. **Research results.** A comparative analysis shows that patients with pleural lesions and HIV infection are 6.4 times more likely to be hospitalized in general medical institutions for examination and verification of the disease. Damage to the pleura is often accompa-

nied by pathological processes in the lung tissues. The examinations carried out in general medical institutions are not always sufficient, which does not allow one to quickly exclude or confirm the tuberculous etiology of the disease. **Conclusion.** Perhaps the difficulties in diagnosing tuberculous pleurisy in patients with HIV are

due to the lack of a systematic approach to examining patients and the low alertness of doctors regarding tuberculosis in HIV population.

**Keywords:** diagnostic difficulties, tuberculous pleurisy, HIV infection

## Введение

Медицинские учреждения Российской Федерации отмечают ежегодный рост числа больных с ВИЧ-инфекцией [1–3]. При этом большинство из них имеют тяжелую степень иммуносупрессии, которая сопровождается развитием вторичных заболеваний, среди которых значительное место занимает туберкулезная инфекция [4–6].

Нередко туберкулез манифестирует с поражения плевры, которое часто сочетается с легочным процессом [7, 8]. Первоначально больной обращается за медицинской помощью в учреждения первичной медико-санитарной помощи (ОЛС). Готовность врачей к встрече с пациентами с туберкулезным плевритом в сочетании с ВИЧ-инфекцией имеет огромное значение в оказании квалифицированной медицинской помощи [9, 10]. Схожесть клинико-рентгенологических проявлений при различных нозологических формах, отсутствие единых подходов в диагностике поражений плевры затрудняет и удлиняет время верификации заболевания, особенно при туберкулезной этиологии у лиц с ВИЧ-инфекцией [11, 12].

## Цель исследования

Проведение анализа трудностей диагностики туберкулезного плеврита у больных с ВИЧ-инфекцией в стационарах ОЛС и противотуберкулезном диспансере (ПТД).

## Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 104 историй болезни пациентов с ВИЧ-инфекцией, имеющих скопление жидкости в плевральной полости. Все они были госпитализированы в торакальное хирургическое отделение ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер» в 2020–2022 гг. для проведения видеоторакоскопии с гистологическим и бактериологическим исследованиями содержимого плевральной полости и материала париетальной плевры.

По месту первичной госпитализации данные больные были разделены на две группы: в 1-ю группу включены 90 (86,5%) пациентов, госпитализация ко-

торых была проведена в отделения ОЛС; во 2-ю группу — 14 (13,5%) человек, госпитализированных в торакальное хирургическое отделение ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер».

Межгрупповой анализ включал данные анамнеза заболевания и жизни, гендерной принадлежности, результатов клинико-рентгенологических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов, проводимых в учреждениях ОЛС и ПТД. Для оценки результатов микробиологического и морфологического обследования больных, полученных в торакальном хирургическом отделении ПТД, группы дополнительно были разделены на лиц только со скоплением жидкости в плевральной полости и лиц с патологическими изменениями в тканях легкого.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-22. В ходе работы использованы методы описательной статистики и выборочных сравнений. Для количественных показателей определены медиана и межквартильный размах [Q25; Q75]. Межгрупповые сопоставления осуществляли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p=0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В результате проведенного сравнения было установлено, что медиана возраста в 1-й и 2-й группах статистически не различалась ( $p=0,377$ ) и составила соответственно 38 (34–41,25) лет и 33 (29,5–40) года. Половой состав также не имел значимых различий (0,740), но среди пациентов почти три четверти были мужчинами: 68 (75,6%) в 1-й и 10 (71,4%) во 2-й группе соответственно.

Первичная госпитализация больных в 6,4 раза чаще проходила в стационарные отделения ОЛС. Малая часть пациентов была направлена в торакальное хирургическое отделение ПТД, в данных случаях туберкулезное воспаление заподозрено на основании сведений о ранее перенесенном туберкулезе легких (64,3%) или длительном периоде клинических

## Анализ сопоставимости групп больных с туберкулезным поражением плевры, включенных в исследование

Показатель		1-я группа, абс. ч. (%)	2-я группа, абс. ч. (%)	p
Анамнестические данные				
Сведения из анамнеза жизни о ранее перенесенном заболевании туберкулезом	Есть	9 (10,0)	9 (64,3)	0,0001
	Нет	81 (90,0)	5 (35,7)	
Наличие контакта с больным туберкулезом	Есть	10 (11,1)	2 (14,3)	0,729
	Нет	80 (88,9)	12 (85,7)	
Длительность заболевания до обращения за медицинской помощью*		45 (30–90)	37,5 (27,75–90)	0,672
Выявление заболевания	При обращении за медицинской помощью	77 (85,6)	12 (85,7)	0,838
	При прохождении флюорографического обследования	11 (12,2)	2 (14,3)	
	При обследовании по другому заболеванию	2 (2,2)	0	
Диагноз, установленный при выявлении заболевания	Плеврит	58 (64,5)	13 (92,9)	0,453
	Пневмония с плевритом	19 (21,1)	1 (7,1)	
	Пневмония	11 (12,2)	0	
	Диссеминация с плевритом	1 (1,1)	0	
	Острая респираторная вирусная инфекция	1 (1,1)	0	
Время лечения в учреждениях ОЛС до госпитализации в ПТД, дней*		19 (12–28,5)	0	–
Количество клеток CD <sub>4</sub> , кл./мкл*		123 (60–261)	107 (73,5–171)	0,768
Стадия ВИЧ-инфекции, установленная инфекционистом в ПТД	3	3 (3,3)	0	0,391
	4а	5 (5,6)	2 (14,3)	
	4б–4в	82 (91,1)	12 (85,7)	
Наличие ВИЧ-инфекции у пациентов установлено	Впервые	24 (26,7)	3 (21,4)	0,678
	Ранее	66 (73,3)	11 (78,6)	
Прием антиретровирусной терапии пациентами, знающими о наличии ВИЧ-инфекции (77 человек)	Да	6 (9,1)	4 (36,4)	0,041
	Нет	58 (87,9)	7 (63,6)	
	Нерегулярно	2 (3,0)	0	

\* У показателей рассчитаны медиана (Ме) и квартили (25–75%).

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 4, 5: ОЛС — общая лечебная сеть; ПТД — противотуберкулезный диспансер.

проявлений заболевания до обращения за медицинской помощью у лиц, имеющих ВИЧ-инфекцию. При этом наличие контакта с больными туберкулезом отмечалось нечасто в обеих группах (табл. 1).

Обращает на себя внимание, что в сравниваемых группах длительность клинических проявлений заболевания до обращения за медицинской помощью составила более месяца. Наличие интоксикации и признаков поражения органов дыхания заставило большинство пациентов самостоятельно обратиться за медицинской помощью в лечебные учреждения. При этом лишь некоторые из них первоначально прошли ФОГ-обследование, хотя уже имели длительные признаки заболевания. В 2 случаях поражение плевры было выявлено при обследовании по поводу другого заболевания (см. табл. 1).

Поражение плевры не являлось единственной локализацией воспалительного процесса и нередко трактовалось врачами как осложнение патологических процессов в тканях легкого. Диагноз, установленный при выявлении заболевания, в большинстве случаев включал наличие патологии в плевральной полости, но при этом во 2-й группе число лиц только с плевритом было больше. Нередко первоначальным диагнозом являлась пневмония как осложненная плевритом, так и без плеврита. Данная категория больных чаще регистрировалась в 1-й группе. Длительность терапии в стационарах ОЛС составляла от 10 дней до месяца и не приводила к положительным клинкорентгенологическим изменениям, что требовало госпитализации в торакальное хирургическое отделение ПТД для гистологической верификации диагноза.

Таблица 2

**Количество проведенных плевральных пункций в стационарах общей лечебной сети**

Диагноз	Количество пункций в стационарах ОЛС (1-я группа), абс. ч. (%)				Итого, абс. ч. (%)
	0	1	2	3	
Плеврит	27 (30,0)	24 (26,7)	7 (7,8)	–	58 (64,5)
Пневмония с плевритом	10 (11,1)	7 (7,8)	1 (1,1)	1 (1,1)	19 (21,1)
Пневмония	7 (7,8)	1 (1,1)	2 (2,2)	1 (1,1)	11 (12,2)
Острая респираторно-вирусная инфекция	1 (1,1)	–	–	–	1 (1,1)
Диссеминация с плевритом	1 (1,1)	–	–	–	1 (1,1)
Всего	46 (51,1)	32 (35,6)	10 (11,1)	2 (2,2)	90 (100)

Таблица 3

**Количество исследований плевральной жидкости на наличие КУМ/ДНК МБТ в общей лечебной сети**

Диагноз	Обнаружение в плевральной жидкости КУМ и/или ДНК МБТ (ПЦР) в стационарах ОЛС, абс. ч. (%)			Итого, абс. ч. (%)
	нет	КУМ	ПЦР	
Плеврит	15 (53,6)	1 (3,6)	3 (10,7)	19 (67,9)
Пневмония с плевритом	2 (7,1)	–	3 (10,7)	5 (17,9)
Пневмония	4 (14,3)	–	–	4 (14,3)
Острая респираторно-вирусная инфекция	–	–	–	–
Диссеминация с плевритом	–	–	–	–
Всего	21 (75,0)	1 (3,6)	6 (21,4)	28 (100)

**Примечание.** Здесь и в табл. 4, 6: КУМ — кислотоустойчивые микобактерии; МБТ — микобактерии туберкулеза; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Таблица 4

**Количество и методы обнаружения микобактерий туберкулеза в мокроте у пациентов в общей лечебной сети**

Диагноз	Результаты исследования мокроты на МБТ в стационарах ОЛС, абс. ч. (%)				Итого, абс. ч. (%)
	нет	КУМ	ПЦР	КУМ+ПЦР	
Плеврит	7 (31,9)	–	2 (9,1)	1 (4,5)	10 (45,5)
Пневмония с плевритом	4 (18,3)	1 (4,5)	1 (4,5)	–	6 (27,3)
Пневмония	3 (13,6)	–	2 (9,1)	–	5 (22,7)
Диссеминация с плевритом	–	–	1 (4,5)	–	1 (4,5)
Всего	14 (63,8)	1 (4,5)	6 (27,2)	1 (4,5)	22 (100)

Таблица 5

**Формы туберкулеза, диагностированные у больных в противотуберкулезном диспансере**

Формы туберкулеза	Количество больных, абс. (%)		Итого, абс. ч. (%)	p
	ОЛС	ПТД		
Туберкулезный плеврит	37 (41,1)	9 (64,4)	46 (44,2)	0,243
Туберкулезный плеврит + очаговый туберкулез	13 (14,4)	1 (7,1)	14 (13,5)	
Туберкулезный плеврит + инфильтративный туберкулез	15 (16,7)	3 (21,4)	18 (17,3)	
Туберкулезный плеврит + диссеминированный туберкулез	25 (27,8)	1 (7,1)	26 (25,0)	

Анализ данных количества CD<sub>4</sub> клеток крови в обеих группах свидетельствует о превалировании пациентов с тяжелой степенью иммуносупрессии, что оказывает значительное влияние на течение туберкулезного процесса [6, 8]. Информация о наличии ВИЧ-инфекции имела у значительного числа больных в обеих группах и не обладала статистическими различиями. При этом прием антиретровирусной терапии (АРТ) чаще всего отмечали пациенты 2-й группы (см. табл. 1). Возможно, это объясняется тем, что среди данных больных чаще всего встречались лица, ранее проходившие противотуберкулезное лечение, и этот факт стимулировал их к приему АРТ.

Дополнительный анализ выписных эпикризов пациентов, переведенных из общей лечебной сети в ПТД, позволил выявить количество плевральных пункций, которые были проведены менее чем у половины больных (табл. 2). Особое внимание вызывает факт отсутствия плевральной пункции у больных с диагнозом плеврита (30,0%), пневмонии с плевритом (11,1%) в стационарах ОЛС у лиц, имеющих ВИЧ-инфекцию.

Исследование плевральной жидкости на наличие КУМ/ДНК МБТ в учреждениях ОЛС было проведено у 28 (63,6%) из 44 пропунктированных больных, что составило 31,1% из всех пациентов 1-й группы. Можно отметить, что положительные результаты анализа отмечались лишь у 7 (25,0%), что составило в группе из 90 больных 7,8% (табл. 3).

Наличие патологических изменений в легочной ткани в сочетании со скоплением плевральной жидкости у лиц с ВИЧ-инфекцией вызывало настороженность у врачей и способствовало назначению исследования мокроты на МБТ у пациентов 1-й группы только в 22 (24,4%) случаях. Положительные результаты были получены у 8 (36,4%) больных. Удельный вес лиц 1-й группы, у которых были обнаружены микробиологические признаки туберкулеза на момент поступления больных в ПТД, составил 8,9% (табл. 4).

Обследование больных обеих групп в ПТД позволило не только уточнить характер скопления жидкости в плевральной полости, но и дополнительно выявить наличие патологических изменений в легочной ткани (табл. 5). Суммарно в обеих группах поражение только плевры составило менее 50% из 104 обследованных, причем в 1-й группе регистрировалось в 1,56 раза меньше, чем во 2-й (см. табл. 5). Отмечается небольшое различие в числе больных, имеющих изменения на рентгенограмме в сочетании с синдромом скопления жидкости в плевральной полости. Патологический процесс в легочной ткани был разнообразным: от очаговых изменений до диссеминированного процесса. В 1-й группе, помимо изменений в легочной ткани, встречалось поражение внутригрудных лим-

фатических узлов: 4 (4,4%) с диссеминацией; 1 (1,1%) с диссеминацией и поражением перикарда; 1 (1,1%) с инфильтративным туберкулезом. Этим пациентам поставлен диагноз легочного туберкулеза в сочетании с плевральным выпотом.

В условиях хирургического торакального отделения ПТД было установлено, что статистически значимых различий в сравниваемых группах по обнаружению КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте, плевральной жидкости и тканях гистологического материала не обнаружено. Подобные результаты зарегистрированы и при сравнении морфологических изменений в биопсийном материале (табл. 6).

Можно отметить, что чаще всего КУМ и/или ДНК МБТ в мокроте обнаруживались при наличии патологии легочной ткани в обеих группах. При этом в мокроте у пациентов 1-й группы только с диагностированным плевритом были обнаружены КУМ и/или ДНК МБТ в отличие от 2-й группы, где положительных результатов в подобной подгруппе не получено. Данный факт возможно объясняется тем, что этим пациентам не проводилась мультиспиральная компьютерная томография, показанная лицам с ВИЧ-инфекцией [14]. Отсутствие данного обследования не позволяет обнаружить патологические изменения в тканях легких и внутригрудных лимфоузлах при применении стандартных лучевых методов в виде обзорного снимка органов грудной клетки. Также этим больным не проводилась фибробронхоскопия. Данные обследования могли бы обнаружить в легких патологические процессы, сопровождающиеся выделением микобактерий туберкулеза в мокроте.

Сравнение результатов анализов мокроты, полученных в ОЛС (см. табл. 4), с результатами в ПТД показало, что в условиях фтизиатрического отделения в 2,6 раза чаще обнаруживался возбудитель туберкулеза.

Исследование плевральной жидкости в торакальном хирургическом отделении ПТД позволило выделить микобактерии туберкулеза и/или ДНК МБТ лишь более чем у половины больных (табл. 6). Однако данный показатель превышает в 8,6 раза результаты, полученные при обследовании в ОЛС (см. табл. 3).

Количество положительных результатов, полученных при микробиологическом исследовании гистологического материала на КУМ и/или ДНК МБТ, оказалось меньше по сравнению с анализом плевральной жидкости в обеих группах (см. табл. 6).

В тканях плевры у пациентов обеих групп чаще регистрировалась морфологическая картина, характерная для туберкулезного воспаления. Однако нередки случаи, когда воспаление не имело специфических признаков (см. табл. 6), что возможно у лиц с ВИЧ-инфекцией в стадии тяжелой иммуносупрессии [8,15].

Таблица 6

**Результаты микробиологического и морфологического обследования больных в торакальном хирургическом отделении противотуберкулезного диспансера**

Результат	1-я группа, абс. ч. (%)		2-я группа, абс. ч. (%)		p
	туберкулезный плеврит	туберкулезный плеврит + патология в легочной ткани	туберкулезный плеврит	туберкулезный плеврит + патология в легочной ткани	
<i>Обнаружение в мокроте КУМ и/или ДНК МБТ</i>					
Нет	30 (81,1)	39 (73,6)	9 (100)	3 (60,0)	0,448
Есть	7 (18,9)	14 (26,4)	–	2 (40,0)	
	*p=0,408		**p=0,110		
<i>Обнаружение в плевральной жидкости КУМ и/или ДНК МБТ</i>					
Нет	9 (24,3)	21 (39,6)	4 (44,4)	2 (40,0)	0,486
Есть	28 (75,7)	32 (60,4)	5 (55,6)	3 (60,0)	
	*p=0,130		*p=0,872		
<i>Обнаружение в гистологическом материале КУМ и/или ДНК МБТ</i>					
Нет	25 (67,6)	39 (73,6)	6 (66,7)	3 (60,0)	0,603
Есть	12 (26,4)	14 (26,4)	3 (33,3)	2 (40,0)	
	*p=0,535		*p=0,803		
<i>Морфологические изменения, характерные для туберкулезного воспаления в гистологическом материале</i>					
Нет	5 (13,5)	15 (28,3)	9 (100)	4 (80,0)	0,191
Есть	32 (86,5)	38 (71,7)	–	1 (20,0)	
	*p=0,097		*p=0,164		
<b>Исследование</b>	<b>Методы подтверждения туберкулезной этиологии заболевания</b>				
Нет	1 (2,7)	3 (5,7)	–	–	0,567
Микробиологическое	5 (13,5)	12 (22,6)	–	1 (20,0)	
Морфологическое	5 (13,5)	7 (13,2)	1 (11,1)	1 (20,0)	
Микробиологическое + морфологическое	26 (70,6)	31 (58,5)	8 (88,9)	3 (60,0)	
	*p=0,600		*p=0,314		

\* Межгрупповые сопоставления осуществляли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

\*\* Межгрупповые сопоставления осуществляли с помощью точного критерия Фишера.

Подтверждение туберкулезной этиологии заболевания различными методами у пациентов в ПТД получено в 100 (96,5%) случаях, и только у 4 (3,85%) больных 1-й группы лабораторная и инструментальная диагностика не позволила обнаружить прямые признаки заболевания. В этих случаях диагноз основывался на косвенных признаках: наличие контакта с больным туберкулезом; длительный период заболевания до госпитализации (от 2 до 3 мес); обнаружение серозного, преимущественно лимфоцитарного характера плеврального выпота; неэффективная терапия антибиотиками широкого спектра действия [13]. Туберкулезный характер воспаления подтвердился нормализацией клинического состояния пациентов

и исчезновением ранее регистрируемых рентгенологических изменений на фоне проводимой противотуберкулезной химиотерапии.

Полученные результаты показывают необходимость разработки новых методов и оптимизации подходов обследования лиц с ВИЧ-инфекцией для диагностики туберкулезного плеврита.

## Выводы

Проведенный сравнительный анализ показывает, что большинство больных с поражением плевры и ВИЧ-инфекцией госпитализируются в учреждения ОЛС для обследования и верификации заболевания.

Поражение плевры нередко сопровождается патологическими процессами в тканях легкого. Проводимые обследования в учреждениях ОЛС не всегда являются достаточными, что не позволяет быстро исключить или подтвердить туберкулезную этиологию заболевания. При этом у врачей ОЛС из-за отсутствия единых нормативных документов нет системного подхода к обследованию пациентов, имеющих скопление жидкости в плевральной полости. Отмечается также недостаточная настороженность в отношении

возможного туберкулезного воспаления, особенно у ВИЧ-инфицированных лиц. Следствием этого является увеличение длительности времени верификации туберкулеза. Возможным путем повышения эффективности диагностики является использование в работе рекомендуемых подходов, изложенных в клинических рекомендациях по диагностике туберкулезного плеврита [13], которые могли бы быть внедрены как стандартизованный подход при обследовании больных с поражением плевры.

## Список литературы

1. Шабунова А.А., Калачикова О.Н., Короленко А.В. Обзор мировых и региональных тенденций заболеваемости ВИЧ-инфекцией и обусловленной ей смертности. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» 2017; (2) (дата обращения 18.01.2024). [Shabunova A.A., Kalachikova O.N., Korolenko A.V. Overview of global and regional trends in the incidence of HIV infection and related mortality. Electronic scientific journal "Social aspects of public health" 2017 (In Russ.)]. doi: 10.21045/2071-5021-2017-54-2-9.
2. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В., Огурцова С.В., Степанова Е.В., Мельникова Т.Н., Курганова Т.Ю., Азовцева О.В., Симакина О.Е., Толоян А.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2019; 11 (2): 7–26. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Rosenthal V.V., Ogurtsova S.V., Stepanova E.V., Melnikova T.N., Kurganova T.Y., Azovtseva O.V., Simakina O.E., Totolyan A.A. Epidemiology of HIV infection. The place of monitoring, scientific and sentinel observations, modeling and forecasting of the situation. HIV infection and immunosuppression. 2019; 11 (2): 7–26 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-7-26.
3. Фролова О.П., Шаркова Т.И., Бутыльченко О.В., Северова Л.П., Ершова Н.Г. Оптимизация выявления и профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких 2023; 101 (4): 29–33. [Frolova O.P., Sharkova T.I., Butylchenko O.V., Severova L.P., Ershova N.G. Enhancement of tuberculosis detection and prevention in HIV-infected patients. Tuberculosis and Lung Diseases 2023; 101 (4): 29–33 (In Russ.)]. doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-4-29-33.
4. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (3): 13–19. [Nechaeva O.B. Tuberculosis epidemic situation among HIV positive people in the Russian Federation. Tuberculosis and Lung Diseases, 2017; 95 (3): 13–19 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19.
5. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (5): 43–48. [Shugaeva S.N., Savilov E.D. Criteria for the integration of epidemic processes of HIV infection and tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases 2019; 97 (5): 43–48 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48.
6. Мастерова И.Ю., Зимица В.Н., Наркевич А.Н., Гаврилов П.В. Сравнительная характеристика впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от способа выявления. Медицинский альянс 2023; 11 (1): 83–89. [Masterova I.Y., Zimica V.N., Narkevich A.N., Gavrilov P.V. Comparative characterization of first-diagnosed respiratory tuberculosis in HIV-infected patients depending on the method of detection. Medical Alliance 2023; 11 (1): 83–89 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2023-11-1-83-89.
7. Семенова Н.Ю., Чеботарева Т.В., Демидов В.И., Богданова Л.И. Клинико-морфологические проявления туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Туберкулез и болезни легких 2014; (6): 51–55. [Semenova N.Yu., Chebotareva T.V., Demidov V.I., Bogdanova L.I. Clinical and morphological manifestations of tuberculosis in patients with late-stage HIV infection. Tuberculosis and Lung Diseases 2014; (6): 51–55 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2014-0-6-51-55.
8. Зюзя Ю.П., Зимица В.Н., Альварес Фигероа М.В. и др. Морфологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в зависимости от количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови. Архив патологии 2014; 76 (5): 33–37. [Zyzya Yu.P., Zimica V.N., Al'vares Figeroa M.V. et al. The morphological characteristics of HIV-associated tuberculosis in relation to blood CD4<sup>+</sup> lymphocyte counts. Arkhiv Patologii 2014; 76 (5): 33–37 (In Russ.)].
9. Приймак А.А., Бутыльченко О.В. Сложности организации выявления туберкулеза в современных условиях. Пульмонология 2007; (6): 120–122. [Pryimak A.A., Butylchenko O.V. Current problems of lung tuberculosis detection. Pulmonologiya 2007; (6): 120–122 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2007-0-6-120-122.
10. Новоселов П.Н., Радзиховская М.В., Денисенко И.А. и др. Подготовленность врачей к выявлению туберкулеза в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2019; 11 (3): 85–91. [Novoselov P.N., Radzikhovskaya M.V., Denisenko I.A. et al. Preparedness of doctors for the identification of tuberculosis in terms of high spreading HIV-infection. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders 2019; 11 (3): 85–91 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-85-91.
11. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Блажко В.Д. и др. Одновременное выявление туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Российский медицинский журнал 2017; 23 (1): 11–17. [Yudin A.L., Afanasyeva N.I., Blazhko V.D. et al. Simultaneous detection of tuberculosis and HIV infection. Russian Medical Journal 2017; 23 (1): 11–17 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2106-2017-23-1-11-17.
12. Бородулина Е., Скопцова Н., Бородулин Б. и др. Сложности диагностики туберкулеза. Врач 2018; 29 (2): 30–32. [Borodulina E., Skoptsova N., Borodulin B. et al. Difficulties in the diagnosis of tuberculosis. Physician 2018; 29 (2): 30–32 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-02-07.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулезного плеврита: клин. рекомендации 2014 (дата обращения: 14.01.24). [Federal clinical guidelines 2014 (date of access: 14.01.24)].

for the diagnosis and treatment of tuberculous pleurisy: Clinical guidelines. 2014 (date of circulation 23.01.23) (In Russ.]. URL: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec6.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec6.pdf).

14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». [https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2020/10/18\\_prikaz-mz-rf-29.12.2014-n-951.pdf](https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2020/10/18_prikaz-mz-rf-29.12.2014-n-951.pdf) (дата обращения 23.01.24). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from December 29, 2014 № 951 “On approval of methodological recommendations to improve the
- diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis”. [https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2020/10/18\\_prikaz-mz-rf-29.12.2014-n-951.pdf](https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2020/10/18_prikaz-mz-rf-29.12.2014-n-951.pdf) (date of circulation 23.01.24) (In Russ.]].
15. *Агапов М.М., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю., Исаков А.Н., Васильева М.В.* Патологическая анатомия туберкулеза на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Архив патологии 2020; 82 (2): 12–19. [Agapov M.M., Zinserling V.A., Semenova N.Yu., Isakov A.N., Vasilyeva M.V. Pathological anatomy of tuberculosis in the presence of human immunodeficiency virus infection. Archive of Pathology 2020; 82 (2): 12–19 (In Russ.]]. doi: 10.17116/patol20208202112.

Поступила в редакцию: 06.02.2024 г.

### Сведения об авторах:

*Новоселов Павел Николаевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: [novoselovpavel@mail.ru](mailto:novoselovpavel@mail.ru); ORCID 0009-0003-2990-2032;

*Дударова Татьяна Пименовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: [dudtp@mail.ru](mailto:dudtp@mail.ru); ORCID 0009-0001-5374-7074;

*Денисенко Ирина Александровна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: [irinadenisenko@list.ru](mailto:irinadenisenko@list.ru); ORCID 0009-0008-4522-9200;

*Медяков Алексей Сергеевич* — заведующий торакальным хирургическим отделением ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; 454020, Челябинск, ул. Воровского, д. 38; e-mail: [dr.medyakov@gmail.ru](mailto:dr.medyakov@gmail.ru); ORCID 0009-0001-5255-6786.

# Социальные и демографические особенности сельских пациентов с туберкулезом легких и хроническими заболеваниями бронхолегочной системы

А.А. Шапран<sup>1</sup>, А.В. Мордык<sup>2</sup>, М.В. Моисеева<sup>2</sup>, Н.В. Багишева<sup>2</sup>,  
Л.Э. Куччаева<sup>2</sup>, Д.И. Мордык<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Омская центральная районная больница

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

<sup>3</sup>Городское бюро медико-социальной экспертизы по Омской области, Бюро № 17

## Social and demographic features of rural patients with pulmonary tuberculosis and chronic diseases of the bronchopulmonary system

A. Shapran<sup>1</sup>, A. Mordyk<sup>2</sup>, M. Moiseeva<sup>2</sup>, N. Bagisheva<sup>2</sup>,  
L. Kuchchaeva<sup>2</sup>, D. Mordyk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Omsk Central District Hospital

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

<sup>3</sup>Bureau of medical and social expertise for the Omsk region 17

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

Глобальное снижение заболеваемости туберкулезом ограничено недостаточной эффективностью лечения отдельных категорий граждан, в том числе проживающих в сельской местности. **Цель:** оценить социально-демографические особенности пациентов с туберкулезом легких (ТБ) и заболеваниями бронхолегочной системы (БЛС) в сельской местности. **Материалы и методы исследования.** В ретроспективное исследование включено 268 пациентов, перенесших туберкулез легких, проживающих в Омском районе Омской области. Мужчин было 194 (72,4%), женщин — 73 (27,6%) ( $\chi^2=13,19$ ;  $p=0,000$ ). Медиана возраста пациентов (Ме 25; 75) составляла 50,5 лет (39; 61,0). Курящих было 79 человек (29,5%). Стаж курения (Ме 25; 75) — 20 (15; 24) лет. **Результаты исследования.** Среди 268 пациентов с впервые выявленным туберкулезом

легких у 40 (14,9%) встречалась коморбидная бронхолегочная патология. В Омском районе ТБ чаще болели мужчины, курящие, молодого и среднего возраста. Имели низкий уровень образования среди респондентов молодого ( $U=2,4125$ ,  $p=0,020447$ ) и среднего ( $U=2,0005$ ,  $p=0,039813$ ) возраста в сравнении с пожилыми. У молодых с ТБ и заболеваниями БЛС стаж курения выше, чем пожилых ( $U=2,04939$ ,  $p=0,040425$ ). Прогноз выживаемости курящих с длительным (более 20 лет) стажем курения хуже при сравнении умерших и выживших ( $U=2,00127$ ;  $p=0,040139$ ). У 35 (13,1%) больных ТБ имелись хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 10 (3,7%) — бронхиальная астма (БА), 5 (1,9%) пациентов имели ХОБЛ и БА. У пациентов с ХОБЛ, в отличие от респондентов с бронхиальной астмой, контакт по ТБ не был установлен ( $U=1,91234$ ;  $p=0,049877$ ). **Заключение.** Низкий социальный статус,

неудовлетворительные жилищные условия, высокая распространенность вредных привычек среди больных ТБ молодого и среднего возраста при отсутствии выявленного инфекционного контакта ухудшают прогноз лечения для пациентов с туберкулезом и ХОБЛ, проживающих в сельской местности.

**Ключевые слова:** хронические заболевания бронхолегочной системы, туберкулез легких, сельская местность

### Summary

The global decline in tuberculosis incidence is limited by the insufficient effectiveness of treatment for certain categories of citizens, including those living in rural areas.

**Objective:** to evaluate the socio-demographic characteristics of patients with pulmonary tuberculosis (TB) and diseases of the bronchopulmonary system (BPS) in rural areas. **Materials and method.** The retrospective study included 268 patients who had pulmonary tuberculosis living in the Omsk district of the Omsk region. There were 194 (72.4%) men, 73 (27.6%) women ( $\chi^2=13.19$ ;  $p=0.000$ ). The median age of patients (Me 25; 75) was 50.5 years (39; 61.0). 79 people (29.5%) smoked. Smoking experience (Me 25; 75) 20 (15; 24) years. **Study results:** Among

268 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis, 40 (14.9%) had comorbid bronchopulmonary pathology. In the Omsk region, TB was more common among men, smokers, young and middle-aged people. Young ( $U=2.4125$ ,  $p=0.020447$ ) and middle-aged ( $U=2.0005$ ,  $p=0.039813$ ) respondents had a low level of education compared to older ones. Young people with TB and BLS diseases have a higher smoking history than older people ( $U=2.04939$ ,  $p=0.040425$ ). The survival prognosis of smokers with a long (more than 20 years) smoking history is worse in comparison between those who died and those who survived ( $U=2.00127$ ,  $p=0.040139$ ). 35 (13.1%) TB patients had chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 10 (3.7%) had bronchial asthma (BA), 5 (1.9%) patients had COPD and BA. In patients with COPD, unlike respondents with bronchial asthma, contact with TB was not established ( $U=1.91234$ ,  $p=0.049877$ ). **Conclusion:** low social status, unsatisfactory living conditions, high prevalence of bad habits among young and middle-aged TB patients in the absence of identified infectious contact, worsens the treatment prognosis for patients with tuberculosis and COPD living in rural areas.

**Keywords:** chronic diseases of the bronchopulmonary system, pulmonary tuberculosis, rural areas

### Введение

Российская Федерация относится к странам с большой долей сельского населения. Протяженность территорий с низкой плотностью населения, в отличие от мегаполисов, затрудняет доступность качественной медицинской помощи, в том числе и специализированной пульмонологической и фтизиатрической. Ситуация по туберкулезу в селе характеризуется большей эпидемиологической напряженностью в сравнении с мегаполисами, сопровождается превышением порога заболеваемости туберкулезом в сравнении с городскими жителями. По данным исследований Н.М. Корецкой и соавт., в Красноярском крае заболеваемость туберкулезом в 1,4 раза выше у жителей села, чем в городе [1].

Высокая заболеваемость и распространенность туберкулеза в селе зависит от различных эпидемиологических [2–5], социально-экономических и медицинских факторов (наличия другой как инфекционной, так и неинфекционной (соматической) патологии) [6, 7]. По данным литературы, те же особенности выделяют и исследователи при изучении ситуации по заболеваемости в ряде штатов США, провинций Китая, Индии, Африки, которые относятся к числу стран с высокой долей сельских жителей. В качестве причины низко-

го уровня диагностики рассматривается не только удаленность от областного центра, но и особенности жилищных условий, водоснабжения, отопления, санитарно-гигиенических условий и в то же время ограничение возможностей оказания медицинской помощи как в общелечебной сети, так и в противотуберкулезной службе [8, 9].

К социально-экономическим факторам, predisposing к заболеванию туберкулезом, для сельских жителей можно отнести неблагоприятные условия проживания (отсутствие централизованного водоснабжения, водоотведения и канализации, горячей воды, центрального отопления) и труда (отсутствие постоянной работы, неквалифицированный труд, работа на улице или в малоотапливаемых, запыленных, загазованных помещениях, контакт с ядохимикатами и т.д.), табакокурение, наркоманию, употребление алкоголя, неполноценное питание, пребывание в прошлом в исправительно-трудовых учреждениях [3–5, 10–12]. Китайскими исследователями Н. Zhang и соавт. контакт с больными туберкулезом на рабочем месте был выделен как отдельный фактор риска, например, среди медицинских работников при оказании помощи больным туберкулезом или ветеринаров при контакте с больными животными [9].

Наличие ХОБЛ — независимый фактор риска развития туберкулеза [13]. ХОБЛ и туберкулез легких часто являются коморбидными состояниями [14]. Экологические и профессиональные вредности, длительный стаж табакокурения являются факторами развития как ХОБЛ, так и туберкулеза легких [13, 15].

По данным различных авторов, треть пациентов с туберкулезом легких имеют ХОБЛ. Частые обострения ХОБЛ могут служить предрасполагающим фактором для присоединения или реактивации туберкулеза [16]. Наоборот, поствоспалительные изменения слизистой оболочки бронхов, рубцовые изменения, соединительнотканые образования в плевре и легких, которые формируются в исходе туберкулезного процесса [17], могут стать причиной формирования посттуберкулезного бронхообструктивного синдрома с последующим развитием ХОБЛ. У пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких метатуберкулезный бронхообструктивный синдром наблюдается в 57–64% случаев. При сочетании хронической бронхолегочной патологии и туберкулеза легких в клинической картине отмечается увеличение выраженности бронхообструктивного синдрома при увеличении объема поражения легочной ткани туберкулезным процессом, который сопровождается бактериовыделением и формированием полостей [18]. Все вышеизложенное и определяет необходимость дальнейшего изучения вопроса о взаимовлиянии ТБ и ХОБЛ у различных категорий пациентов для оптимизации подходов к их ведению.

### Цель исследования

Оценить социально-демографические особенности пациентов с туберкулезом легких и заболеваниями бронхолегочной системы (БЛС), проживающих в сельской местности.

### Материалы и методы исследования

В ретроспективное исследование, проведенное на базе БУЗОО «Омская центральная районная больница» (БУЗОО «Омская ЦРБ»), включено 268 пациентов, перенесших туберкулез легких за 2018–2022 гг. Мужчин было 194 (72,4%), женщин 73 (27,6%) ( $\chi^2=13,19$ ;  $p=0,000$ ). Омская ЦРБ обслуживает жителей Омского района, населенные пункты которого расположены на удалении от 20 до 100 км от областного центра (приписного населения города Омска поликлиника не имеет). В структуру поликлиники Омской ЦРБ входит туберкулезный кабинет, где под наблюдением врача-фтизиатра проводятся диагностика, выявление, лечение и последующее наблюдение всех пациентов с впервые выявленным туберкулезом, проживающих на территории Омского района. В статье используется

классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) возрастных периодов жизни взрослого человека: до 44 лет — молодой возраст, 45–59 лет — средний возраст, 60–74 лет — пожилой возраст, 75–90 лет — старческий возраст, после 90 лет — долгожители. Медиана возраста пациентов (Ме 25; 75) 50,5 лет (39; 61,0). Информация о факте курения, длительности и интенсивности курения отражалась в историях болезни при сборе анамнеза. Курящими были 79 человек (29,5%). Стаж курения (Ме 25; 75) 20 (15; 24) лет. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов программ Statistica 10.0. Различия между группами оценивались с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (U; p).

### Результаты и их обсуждение

В процессе анализа медицинской документации среди 268 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких у 40 пациента (14,9%) встречалась коморбидная бронхолегочная патология. Всего было выявлено 45 случаев хронических бронхолегочных заболеваний, так как часть из них имели две нозологии. Все пациенты с бронхолегочной патологией были курильщиками. Эпидемиологические данные за 2022 год свидетельствуют о более высокой частоте инфицирования среди мужчин по сравнению с женщинами [19]. В 2018–2022 гг. в Омском районе туберкулезом чаще заболевали лица мужского пола, курящие, молодого и среднего возраста. Инвалиды чаще встречались среди пациентов с заболеваниями БЛС и туберкулезом (U=2,17196;  $p=0,04604$ ) в сравнении с больными туберкулезом без патологии БЛС. Среди пациентов с ТБ и заболеваниями БЛС возраст являлся одной из ключевых детерминант: данная категория респондентов статистически значимо отличалась от пациентов в сторону более старшего возраста, чем без патологии БЛС (U=2,7381;  $p=0,006181$ ).

При анализе возраста в контексте классификации ВОЗ обнаружены различия по ряду социальных характеристик среди пациентов с ТБ и заболеваниями БЛС как молодого, так среднего и пожилого возраста. В частности, обращает на себя внимание низкий уровень образования среди респондентов молодого (U=2,4125;  $p=0,020447$ ) и среднего (U=2,0005;  $p=0,039813$ ) возраста в сравнении с пожилыми.

Среди молодых пациентов с ТБ и заболеваниями БЛС стаж курения был выше, чем среди пожилых, различия статистически значимы (U=2,04939;  $p=0,040425$ ). Курящие пациенты с длительным (более 20 лет) стажем курения чаще встречались и среди впоследствии умерших пациентов, различия статистически значимы в сравнении с выжившими (U=2,00127;  $p=0,040139$ ).

Употребление инъекционных наркотиков чаще отмечалось у молодых пациентов с ТБ и заболеваниями БЛС, чем у пожилых ( $U=2,20553$ ;  $p=0,027418$ ).

Большая часть участников исследования проживали в частных домах с неудовлетворительными санитарными условиями, с низким социальным статусом, а также не имели постоянной работы. Вредные привычки чаще наблюдались у пациентов с ТБ и заболеваниями БЛС при неудовлетворительных санитарных условиях в сравнении с проживающими в удовлетворительных санитарных условиях ( $U=2,13766$ ;  $p=0,032106$ ).

У пациентов, использующих печное отопление, с заболеваниями БЛС объем поражения ТБ был статистически значимо больше в сравнении с проживающими в домах с центральным отоплением ( $U=2,02215$ ;  $p=0,048052$ ).

Туберкулез может выявляться при обследовании контактных лиц, обращении за медицинской помощью с жалобами или при проведении планового флюорографического обследования. Контакт по туберкулезу не было установлено у лиц с низким социальным статусом среди респондентов с ТБ и заболеваниями БЛС в сравнении с пациентами без заболеваний БЛС ( $U=2,02112$ ;  $p=0,048963$ ). Обращение по другому поводу (другим заболеваниям) с последующей диагностикой ТБ значимо чаще было также среди пациентов с заболеваниями БЛС ( $U=2,00638$ ;  $p=0,047907$ ).

Распределение встречаемости бронхолегочной коморбидной патологии у пациентов с туберкулезом

в зависимости от нозологии: у 35 (13,1%) больных туберкулезом имелись хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 10 (3,7%) бронхиальная астма (БА), 5 (1,9%) пациентов имели ХОБЛ и БА (рис. 1).

Распределение пациентов с туберкулезом легких и хронической патологией бронхолегочной системы по полу и возрасту представлено на рис. 2.

У большей части обследованных пациентов диагноз бронхолегочного заболевания был выставлен во время лечения ТБ. У пациентов с ХОБЛ в отличие от респондентов с БА контакт по ТБ не был установлен ( $U=1,91234$ ;  $p=0,049877$ ).

Объем поражения легочной ткани при ТБ был больше среди пациентов с ХОБЛ, чем среди участников исследования с БА ( $U=1,89645$ ;  $p=0,04999$ ).

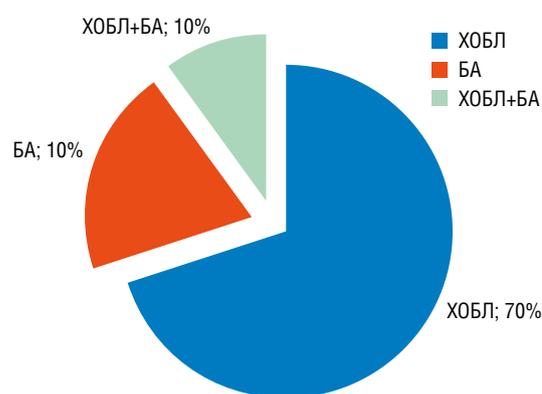


Рис. 1. Распространенность бронхолегочной патологии у больных туберкулезом

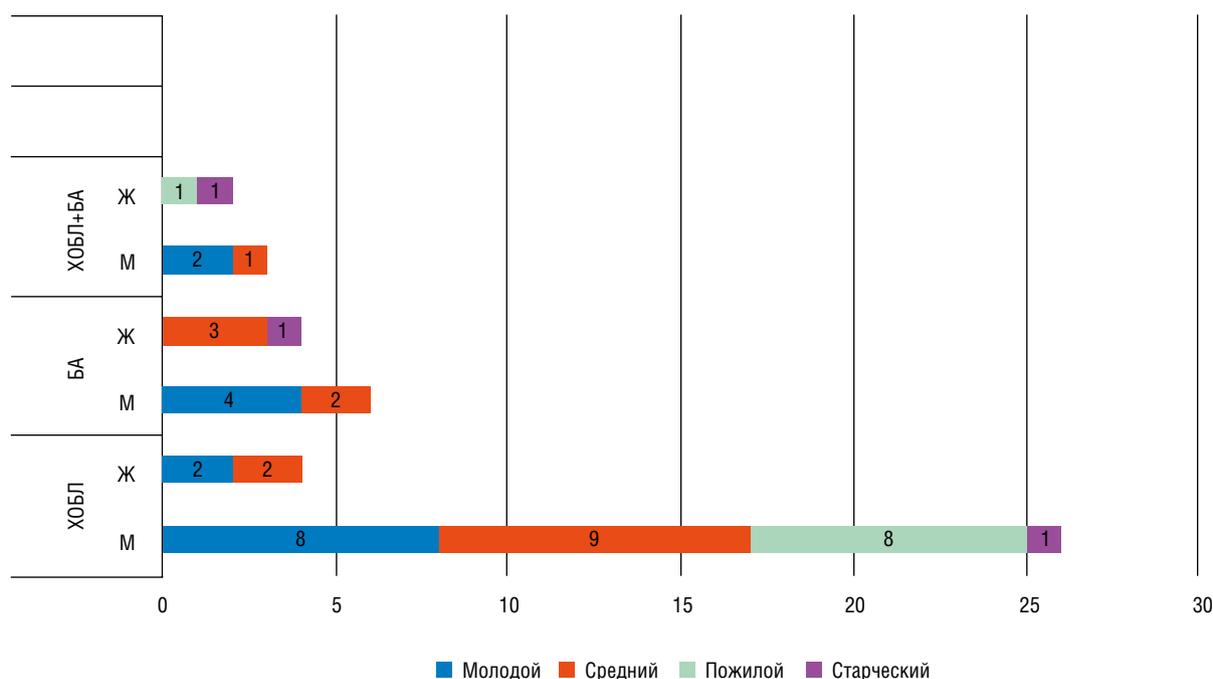


Рис. 2. Гендерные и возрастные особенности распространенности бронхолегочной патологии у больных туберкулезом: М — мужчины, Ж — женщины

## Заключение

Анализ социальных и демографических особенностей пациентов с заболеваниями БЛС и ТБ, проживающих в сельской местности, показал преобладание в данной категории пациентов мужского пола молодого и среднего возраста. Среди них большая часть респондентов молодого возраста проживала в неудовлетворительных социально-бытовых условиях, имели вредные привычки в виде курения и употребления инъекционных наркотиков.

В сельской местности бронхолегочная патология у больных туберкулезом выявлена в 14,9% случаев, тогда как в городе в 31,4% [20–22], при этом 3,7% пациентов из них имели БА, 13,1% — ХОБЛ, частота встречаемости сочетанной патологии ХОБЛ и БА 1,9% (соответствует городскому населению) [20–22]. Обращает на себя внимание отсутствие выявленного контакта при заражении туберкулезом среди пациентов с ХОБЛ,

несмотря на ограниченность территории проживания в сельском поселении.

Таким образом, недостаточный уровень диагностики заболеваний бронхолегочной системы у жителей села, низкий социальный статус и неудовлетворительные жилищные условия у большинства больных ХОБЛ, высокая распространенность вредных привычек среди больных туберкулезом молодого и среднего возраста при отсутствии выявленного контакта по туберкулезу определяют необходимость улучшения качества диагностики и соматической патологии, и туберкулеза в сельской местности для минимизации контактов, снижения распространенности туберкулеза и улучшения эффективности лечения, так как наличие ХОБЛ доказанно ухудшает прогноз пациентов с туберкулезом.

Дополнительный источник финансирования отсутствует.

## Список литературы

1. *Верижникова Л.Н., Арямкина О.Л., Терентьева Н.Н.* Соматическая патология у жителей Ханты-Мансийского автономного округа — Югры. Бюллетень сибирской медицины 2020; 19 (2): 13–19. [Verizhnikova L.N., Arjamkina O.L., Terent'eva N.N. Somatic pathology in residents of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Ugra. Bjulleten' sibirskoj mediciny 2020; 19 (2): 13–19 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-13-19>.
2. *Киселева И.А., Зайнуллина Э.А., Симонович Н.Е.* Факторы риска заболеваемости туберкулезом населения Российской Федерации. Национальные интересы: приоритеты и безопасность 2017; 13 (1): 192–198. [Kiseleva I.A., Zajnullina E.A., Simonovich N.E. Risk factors for tuberculosis incidence in the Russian Federation population. Nacional'nye interesy: priority i bezopasnost' 2017; 13 (1): 192–198 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-zabolevaemosti-tuberkulezom-naseleniya-rossijskoy-federatsii/pdf>.
3. *Корецкая Н.М., Наркевич А.Н.* Впервые выявленный туберкулез легких у жителей сельской местности Красноярского края. Здоровье и образование в XXI веке 2011; (13): 280. [Koreckaja N.M., Narkevich A.N. First diagnosed pulmonary tuberculosis in residents of rural areas of the Krasnoyarsk Territory. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke 2011; (13): 280 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/vpervye-vyyavlennyy-tuberkulez-legkih-u-zhiteley-selskoy-mestnosti-krasnoyarskogo-kрая/viewer>.
4. *Кошечкин В.А., Иванова З.А.* Туберкулез и сопутствующие заболевания. Вестник РУДН, сер. Медицина 2006; 2 (32): 121–123. [Koshechkin V.A., Ivanova Z.A. Tuberculosis and related diseases. Vestnik RUDN, ser. Medicina 2006; 2 (32): 121–123 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-i-soputstvuyushchie-zabolevaniya/pdf>.
5. *Ленский Е.В.* Бактериологическая диагностика туберкулеза у жителей сельской местности. Сибирский медицинский журнал 2006; (3): 57–59. [Lenskij E.V. Bacteriological diagnosis of tuberculosis in rural residents. Sibirskij medicinskij zhurnal 2006; (3): 57–59 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/bakteriologicheskaya-diagnostika-tuberkuleza-u-zhiteley-selskoy-mestnosti>.
6. *Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калезhenина А.А., Попкова Н.Л.* Туберкулез легких и заболевания желудочно-кишечного тракта. Лекарственный вестник 2015; 9 (2): 33–37. [Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kalezhenina A.A., Popkova N.L. Pulmonary tuberculosis and diseases of the gastrointestinal tract. Lekarstvennyj vestnik 2015; 9 (2): 33–37 (In Russ.)]. <https://old.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1436353130-drugs-bulletin-2015-2-2435.pdf>.
7. *Манаков Л.Г., Ильин В.В.* Мониторинг заболеваемости туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких в Амурской области. Бюллетень 2013 (48): 9–11. [Manakov L.G., Il'in V.V. Monitoring the incidence of tuberculosis and nonspecific lung diseases in the Amur region i. Bjulleten' 2013 (48): 9–11 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/monitoring-zabolevaemosti-tuberkulezom-i-nespetsificheskimi-zabolevaniyami-legkih-v-amurskoy-oblasti/pdf>.
8. *Аксенова А.А., Кулясова О.В.* Туберкулез и соматические заболевания: особенности коморбидности. Научный журнал «Студенческий форум» 2019; 3 (81): 5–8. [Aksenova A.A., Kuljasova O.V. Tuberculosis and somatic diseases: features of comorbidity. Nauchnyj zhurnal «Studencheskij forum» 2019; 3 (81): 5–8 (In Russ.)]. [https://nauchforum.ru/archive/studjournal/30\(81\).pdf#page=6](https://nauchforum.ru/archive/studjournal/30(81).pdf#page=6).
9. *Zhang H., Cao X., Wang D. et al.* The acquisition of Mycobacterium tuberculosis infection in village doctors in China: a prospective study. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2020; 24 (12): 1241–1246. doi: 10.5588/ijtld.20.0153. PMID: 33317666.
10. *Мордык А.В., Пузырева Л.В., Ситникова С.В., Иванова О.Г.* Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 гг. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2004; 6 (2): 106–109. [Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Sitnikova S.V., Ivanova O.G. Tuberculosis in combination with HIV infection in the Omsk region for the period from 2008 to 2012. VICH-infekcija i immunosupressii 2004; 6 (2): 106–109 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-v-sochetanii-s-vich-infekciej-na-territorii-omskoj-oblasti>.

- (In Russ.)). <https://hiv.bmoc-spb.ru/jour/article/view/29/30>. doi: 10.22328/2077-9828-2014-6-2-106-109.
11. *Перминова С.А., Струин Н.Л., Арефьева Э.В.* Пути повышения эффективности профилактических осмотров на туберкулез сельского населения. Инфекция и иммунитет 2012; 2 (1–2): 48. [Perminova S.A., Struin N.L., Arefeva E.V. Ways to increase the effectiveness of preventive examinations for tuberculosis in the rural population. Infekcija i idmmunitet. 2012; 2 (1–2): 48 (In Russ.)). <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-povysheniya-effektivnosti-profilakticheskikh-osmotrov-na-tuberkulez-selskogo-naseleniya/viewer>.
  12. *Позднякова Д.Д., Симонова Т.С., Николаева В.А.* Сравнительный анализ применения методов лучевой диагностики для выявления туберкулеза. Молодежный инновационный вестник 2019; 8 (2): 645–647. [Pozdnjakova D.D., Simonova T.S., Nikolaeva V.A. Comparative analysis of the use of radiation diagnostic methods for detecting tuberculosis. Molodezhnyj innovacionnyj vestnik 2019; 8 (2): 645–647 (In Russ.)). [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_39193083\\_26030099.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_39193083_26030099.pdf).
  13. *Эйсмонт Н.В., Цветков А.И., Кожекина Н.В., Фоменко Н.В. и др.* Заболеваемость туберкулезом в Свердловской области. Уральский медицинский журнал 2013; 2 (107): 14–17. [Jejsmont N.V., Cvetkov A.I., Kozhekina N.V., Fomenko N.V. et al. Tuberculosis incidence in the Sverdlovsk region. Ural'skij medicinskij zhurnal 2013; 2 (107): 14–17 (In Russ.)). [http://elib.usma.ru/bitstream/usma/15167/1/UMJ\\_2013\\_107\\_2\\_003.pdf](http://elib.usma.ru/bitstream/usma/15167/1/UMJ_2013_107_2_003.pdf).
  14. *Aggarwal D.* Evaluation of Tuberculosis-Associated Chronic Obstructive Pulmonary Disease at a Tertiary Care Hospital: A Case-Control Study. Lung India 2017; 34 (5): 415–419.
  15. *Brown S., Leavy J.E., Jancey J.* Implementation of GeneXpert for TB Testing in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. Glob Health Sci Pract. 2021; 9 (3): 698–710. doi: 10.9745/GHSP-D-21-00121. PMID: 34593592; PMCID: PMC8514035.
  16. *Сюнякова Д.А.* Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015–2020 гг. Аналитический обзор. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2021; 67 (3): 11. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1273/30/lang/ru/>. [Sjunjakova D.A. Features of the epidemiology of tuberculosis in the world and in Russia in the period 2015–2020. Analytical review. Analiticheskij obzor. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija [setevoe izdanie] 2021; 67 (3): 11 (In Russ.)). doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-3-11].
  17. *Ханин А.Л., Кравец С.Л.* Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез легких: актуальная проблема в реальной практике. Вестник современной клинической медицины 2017; 10 (6): 64. [Hanin A.L., Kravec S.L. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis: an urgent problem in real practice. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny 2017; 10 (6): 64 (In Russ.)).
  18. *Byrne A.L.* Tuberculosis and Chronic Respiratory Disease: A Systematic Review. Int. J. Infect Dis. 2015; 3 (2): 138–146.
  19. Global Tuberculosis Report. 2021. [(accessed on 29 November 2022)]. Available online: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240037021>.
  20. *Мордык А.В., Багешева Н.В., Иванова О.Г., Ароян А.Р., Батищева Т.Л.* Распространенность хронической обструктивной болезни легких и отдельных вариантов заболевания среди впервые выявленных больных туберкулезом. Медицинский альманах 2017; (4): 120–123. [Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Ivanova O.G., Aroyan A.R., Batishcheva T.L. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and certain variants of the disease among newly diagnosed tuberculosis patients. Meditsinskii al'manakh 2017; (4): 120–123 (In Russ.)).
  21. *Багешева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Руденко С.А., Ибрагимова М.Р., Ибрагимова А.Р.* Сердечно-легочная коморбидность у пациентов с впервые выявленным туберкулезом на фоне хронической обструктивной болезни легких. Врач 2017; (11): 55–57. [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Rudenko S.A., Ibragimova M.R., Ibragimova A.R. Cardiopulmonary comorbidity in patients with newly diagnosed tuberculosis against the background of chronic obstructive pulmonary disease. Vrach 2017; (11): 55–57 (In Russ.)).
  22. *Багешева Н.В., Мордык А.В., Викторова И.А., Трухан Д.И.* Сердечно-сосудистая патология у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хроническая обструктивная болезнь легких. Медицинский совет 2021; (14): 142–148. [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Viktorova I.A., Trukhan D.I. Cardiovascular pathology in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. Meditsinskii sovet 2021; (14): 142–148 (In Russ.)).

Поступила в редакцию: 09.01.2024 г.

## Сведения об авторах:

*Шапран Анна Анатольевна* — главный врач БУЗОО «Омская центральная районная больница»; 644090, Омск, ул. Малиновского, д. 14; e-mail: [anna-shapran@yandex.ru](mailto:anna-shapran@yandex.ru); ORCID 0009-0008-6729-7116;

*Мордык Анна Владимировна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: [amordik@mail.ru](mailto:amordik@mail.ru); ORCID 0000-0001-6196-7256;

*Моисеева Марина Викторовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: [lisnyak80@mail.ru](mailto:lisnyak80@mail.ru); ORCID 0000-0003-3458-9346;

*Багешева Наталья Викторовна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: [ppi100@mail.ru](mailto:ppi100@mail.ru); ORCID 0000-0003-3668-1023;

*Куччаева Любовь Эмрановна* — студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: [lkuchchayeva@mail.ru](mailto:lkuchchayeva@mail.ru); ORCID 0009-0006-1997-8246;

*Мордык Дмитрий Иванович* — руководитель бюро, врач-эксперт ФКУ «Городское бюро медико-социальной экспертизы по Омской области» Минтруда России; 644071, Омск, ул. Масленикова, д. 43.

# Прогнозирование рецидива табакокурения у больных туберкулезом легких

П.К. Яблонский, О.А. Суховская, М.В. Павлова, М.А. Смирнова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Forecasting tobacco smoking recurrence in lung TB patients

P. Yablonskiy, O. Sukhovskaya, M. Pavlova, M. Smirnova

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Цель исследования:** выявить предикторы рецидива табакокурения (ТК) у больных туберкулезом легких (ТБ). **Материалы и методы.** Всего были проанализированы результаты телефонного консультирования по отказу от табака 335 курящих больных ТБ (в возрасте от 18 до 70 лет). Критерии включения: курение табака в течение 3 лет и более. Критерии исключения: психические заболевания и расстройства, алкогольная, наркотическая зависимости. У больных определялись число выкуриваемых в день сигарет, длительность ТК, степень никотиновой зависимости (НЗ) по тесту Фагерстрёма, мотивация к отказу от курения, показатели тревоги и депрессии по шкале HADS. Курящим пациентам предлагалось телефонное консультирование при отказе от курения в течение первого месяца отказа (сессия консультаций в согласованное с пациентами время). Эффективность отказа оценивали через 6 мес. Выделены группы больных — успешно отказавшихся от ТК и не куривших 6 мес и более (1-я группа) и тех, кто возобновил ТК после лечения (2-я группа). Статистическая обработка данных была проведена при помощи программы SPSS. **Результаты.** Большинство обратившихся были мужчины (83%), средний возраст составил  $41,0 \pm 0,3$  года. Они выкуривали в день от 3 до 60 сигарет ( $23,0 \pm 1,6$  шт.) в течение 3–57 лет ( $25,8 \pm 2,8$  года). Средние значения числа выкуриваемых в день сигарет, длительности ТК, степени никотиновой зависимости, мотивации к отказу от ТК значимо не различались между 1-й и 2-й группами. Высокие (более 15 шт. в день)

значения числа выкуриваемых в день сигарет чаще встречались во 2-й группе по сравнению с 1-й группой: 64% против 40% ( $\chi^2=6,814$ ;  $p=0,010$ ), у них были выше значения шкалы депрессии ( $p<0,01$ ). В модель прогноза рецидива ТК (многофакторный дискриминантный анализ) вошли наиболее информативные признаки для разделения групп: показатели шкалы депрессии, тревоги и число ежедневно выкуриваемых в день сигарет. Результаты проверки показали точность прогноза 87,2% на обучающей выборке и 83,0% при контрольной оценке. Чувствительность разработанного метода рецидива ТК больных ТБ составляет 73%, специфичность — 96%. **Заключение.** Исследование отказа от табакокурения больных туберкулезом легких показало значимость тревожных и депрессивных расстройств для прекращения потребления табака. Разработанная модель прогноза рецидива табакокурения позволяет выявить больных высокого риска развития рецидива, нуждающихся в дополнительном консультировании и поддержке.

**Ключевые слова:** табакокурение, туберкулез, рецидив табакокурения, модель прогноза

### Summary

**Aim of study:** Identify tobacco smoking (TS) recurrence predictors in lung TB patients. **Materials and Methods:** In all, the results of over the phone consulting on tobacco smoking cessation with 335 smoking TB patients (age from 18 to 70). Inclusion criteria: tobacco

smoking in the course of 3 years and longer. Exclusion criteria: psychic diseases and disorders, alcohol or narcotic drugs' addiction. Number of cigarettes per day, duration of TS, nicotine dependence (ND) degree based on Fagerstrom test, motivation for smoking cessation, and anxiety and depression markers by HADS score were defined in all the patients. The smoking patients were offered over the phone consulting throughout the first month of smoking cessation in case they cease (time for consulting sessions coordinated with patients). Effectiveness of cessation was evaluated after 6 months. The patients were aggregated into the following groups: those who successfully ceased smoking and have not smoked for 6 months and longer (Group 1), and those who resumed TS after treatment (Group 2). Data was statistically processed with the help of SPSS programme.

**Results.** Most of the contact patients were male (83%), median age 41.0+0.3 years. They smoked from 3 to 60 cigarettes (23.0+1.6 cig.) per day in the course of 3 — 57 years (25.8+2.8 years). Average number of cigarettes per day, duration of TS, degree of nicotine dependence, and motivation for TS cessation did not significantly

differ between the groups. High numbers of cigarettes per day (more than 15 cig.) were more frequently seen in Group 2 vs Group 1: 64% vs 40% ( $\chi^2 = 6.814$ ,  $p = 0.010$ ), they also had higher values on depression score ( $p < 0,01$ ). The model for forecasting TS recurrence was built by way of multifactorial discriminant analysis, and included the most informative signs for differentiation between the groups: depression and anxiety score values, and number of cigarettes per day. The results of checks confirmed the forecast accuracy, 87.2% on the learning curve, and 83.0% at control check. The sensitivity of a newly developed method for TS recurrence among TB patients amounts to 73%, specificity to 96%.

**Conclusion.** The study of smoke cessation in lung TB patients demonstrated the importance of depressive and anxiety disorders on the way to successful smoking cessation. The developed model for forecasting tobacco smoking recurrence allows to identify the patients with high risk of such recurrence that need additional consulting and support.

**Keywords:** tobacco smoking, tuberculosis, tobacco smoking recurrence, forecast model

## Введение

В последние годы в мире велась активная антитабачная пропаганда, принимались законы, ограничивающие потребление табака, что привело к значительному снижению его потребления [1]. В докладе ВОЗ 2023 г. о глобальной табачной эпидемии приводятся данные о снижении потребления с 22,8% в 2007 г. до 17% в 2021 г. В Российской Федерации число курящих также неуклонно снижалось с 2013 г. [2].

Среди больных туберкулезом (ТБ) курение встречается часто, особенно в странах со средним и низким доходом населения: в Бразилии частота ТК составляет 31,5%, в Индии — 28,6%. В Иране — 30,9%, в Южной Африке — 32% [3–7]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что табакокурение (ТК) не только увеличивает заболеваемость туберкулезом, но и снижает эффективность проводимого лечения [3, 8, 9].

Большинство курящих понимает вред табачного дыма, но не могут самостоятельно (усилием воли) отказаться от ТК на длительный срок вследствие развития у них никотиновой зависимости [10–12]. Для повышения эффективности отказа от ТК разрабатываются программы по оказанию помощи в прекращении ТК [13, 14]. Вместе с тем даже при наличии сходных характеристик статуса курения есть пациенты, успешно прекратившие курить самостоятельно, после когнитивно-поведенческой терапии, лекарственной тера-

пии и те, кому нужны более интенсивные программы поддержки.

## Цель исследования

Выявить предикторы рецидива табакокурения у больных туберкулезом легких.

## Материалы и методы

Всего были проанализированы результаты телефонного консультирования по отказу от табака 335 курящих больных ТБ (в возрасте от 18 до 70 лет). Критерии включения: курение табака в течение 3 лет и более. Критерии исключения: психические заболевания и расстройства, алкогольная, наркотическая зависимости. У больных определялся статус курения (число выкуриваемых в день сигарет, длительность ТК, степень никотиновой зависимости (НЗ) по тесту Фагерстрома, мотивация к отказу от курения), показатели тревоги и депрессии по шкале HADS. Курящим пациентам предлагалось телефонное консультирование при отказе от курения в течение первого месяца отказа (сессия консультаций в согласованное с пациентами время): первичная консультация для подготовки к прекращению ТК; консультации в день отказа; на 3, 7, 14, 21 и 30-й дни (для поддержки и укрепления мотивации, для обучения методам самопомощи при желании курить) [12, 13]. Эффективность отказа оценивали через 6 мес.

Для выявления предикторов рецидива ТК был проведен опрос больных при поступлении в стационар, который включал (помимо перечисленных выше показателей) Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS). Пациенты находились на лечении в терапевтическом отделении института с диагнозом «туберкулез легких». Структура клинических форм туберкулеза легких была представлена инфильтративным туберкулезом (57,4%), диссеминированным (19,6%) и фиброзно-кавернозным (22,9%) туберкулезом. У всех пациентов были выделены *Mycobacterium tuberculosis*, в том числе в 82% случаев определялась МЛУ к противотуберкулезным препаратам, в 18% случаев лекарственная чувствительность (ЛЧ) была сохранена. В зависимости от данных ЛЧ МБТ пациенты получали противотуберкулезную терапию. Переносимость противотуберкулезной терапии у всех пациентов была удовлетворительной. Больным врач рекомендовал отказ от ТК, и они были проконсультированы по отказу от ТК в течение первого месяца отказа для снятия симптомов отмены. Лекарственную терапию лечения НЗ больные не получали. Были выделены группы больных — успешно отказавшихся от ТК и не куривших 6 мес и более (1-я группа) и тех, кто возобновил ТК после лечения (2-я группа).

Статистическая обработка данных была проведена при помощи программы SPSS.

## Результаты и их обсуждение

Проанализированы результаты отказа от ТК у 335 курящих больных туберкулезом легких, которые обратились на Всероссийскую «горячую линию» помощи в отказе от потребления табака (8 800 200-0-200).

Большинство обратившихся были мужчины (83%), средний возраст составил  $41,0 \pm 0,3$  года. Они выкуривали в день от 3 до 60 сигарет ( $23,0 \pm 1,6$  шт.) в течение 3–57 лет ( $25,8 \pm 2,8$  года). В российской популяции в среднем взрослые курящие выкуривали 16,9 сигарет в день (мужчины — 18,4, женщины — 12,6 шт./день) [2, 15].

Ведущей причиной отказа была забота о здоровье — 75%. Как показали ранее проведенные исследования, большинство больных (68%) не считали, что курение влияет на заболеваемость и результаты лечения туберкулеза [16]. Многочисленные исследования демонстрируют худшие результаты лечения, более частые рецидивы у курящих больных ТБ [7, 9].

Никотиновая зависимость (НЗ) определялась от 1,0 до 10,0 баллов ( $6,1 \pm 0,42$  балла). Большинство курящих больных ТБ имели высокую степень НЗ (64,5%), что достоверно не отличается от среднестатистических данных (высокая степень НЗ в популяции составляет 59%) [15].

Всем курящим абонентам, позвонившим на «горячую линию», был рекомендован отказ от ТК и предложено телефонное консультирование при отказе от

курения в течение первого месяца отказа. Из 335 курящих больных ТБ согласились на месячное сопровождение при отказе от ТК 183 человека (54,6%): с ними договаривались о последующих звонках/консультациях; 19 больных (5,7%) звонили самостоятельно при возникновении вопросов или проблем с отказом от ТК. Остальные больные (39,7%) не согласились на сессию консультаций, и им была дана однократная консультация по отказу от табака.

Среди согласившихся на телефонное сопровождение при отказе от ТК отказ состоялся в 64% случаев (в день отказа эти больные не курили), 17 больных (9,3%) не ответили на звонок консультанта (результат неизвестен) и 36 человек не смогли полностью отказаться от ТК — снизили число выкуриваемых в день сигарет (19,7%).

Проведен анализ показателей в группах больных ТБ, успешно отказавшихся от ТК и не куривших 6 мес и более (1-я группа,  $n=23$ ), и тех, у кого произошел рецидив ТК (2-я группа,  $n=38$ ). Средние значения числа выкуриваемых в день сигарет, длительности ТК, степени никотиновой зависимости, мотивации к отказу от ТК значимо не различались между группами успешно отказавшихся от ТК и курящих. По-видимому, в случае туберкулеза, длительной госпитализации больного, обязательного отказа от ТК в медицинском учреждении возврат к ТК обусловлен, в первую очередь, не никотиновой зависимостью, а особенностями окружения и собственными убеждениями, настроением и психологическим состоянием больного. При этом высокие (более 15 шт. в день) значения числа выкуриваемых в день сигарет чаще встречались во 2-й группе по сравнению с 1-й группой: 64% против 40% ( $\chi^2=6,814$ ;  $p=0,010$ ). Показатели Госпитальной шкалы тревоги и депрессии приведены в табл. 1.

Как видно из представленных данных (табл. 1), в обеих группах были повышены значения шкалы тревоги, что, по-видимому, связано с наличием заболевания, госпитализацией и длительной изоляцией. Шкала депрессии была повышена во 2-й группе, и ее значения были достоверно выше, чем в 1-й группе больных. При этом как в 1-й, так во 2-й группе были больные со значениями шкал выше 7 баллов, что интерпретируется как субклинически выраженные симптомы (от 8 до 10 баллов), а при значениях выше 10 баллов — клинически

Таблица 1

### Показатели Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS)

Показатель	1-я группа	2-я группа
Шкала тревоги, баллы	$8,48 \pm 0,74$	$8,91 \pm 0,65$
Шкала депрессии, баллы	$5,68 \pm 0,42^*$	$8,62 \pm 0,82^*$

\* Различия между группами достоверны,  $p=0,000676$ .

Таблица 2

## Коэффициенты функции классификации

Показатели	Группы	
	1-я группа	2-я группа
Число сигарет в сутки, шт.	0,281	0,338
Шкала депрессии, баллы	2,287	3,276
Шкала тревоги, баллы	2,933	3,175
Константа	-21,481	-31,606

выраженные симптомы расстройств. В 1-й группе больных высокие значения тревоги регистрировались в 64% случаев, депрессии — в 18%; во 2-й группе показатели тревоги выше 7 баллов определялись в 77% случаев, депрессии — в 50% ( $p < 0,001$ ).

Во многих работах подчеркивается повышение тревожных и депрессивных расстройств как при постановке диагноза, так и в ходе лечения туберкулеза. Показано, что распространенность депрессии и тревоги при ТБ составляет 47,2 и 38,5% соответственно, а при МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ — 66–68% и 54–78% соответственно [17–20]. Также подчеркивается, что больные с лекарственно-устойчивым ТБ испытывают большие психологические проблемы, поэтому выявление и лечение этих расстройств на более ранней стадии терапии помогает улучшить приверженность лечению и исходы заболевания [17]. Продемонстрирована связь симптомов депрессии с продолжительностью заболевания (4–6 мес и >12 мес: OR 1,21; 95% ДИ 1,17–2,73 и OR 2,36; 95% ДИ 2,16–3,79). Также показано, что наличие тревоги и депрессии существенно снижает эффективность отказа, продолжительность воздержания [21–23].

Модель прогноза рецидива ТК была построена с помощью многофакторного дискриминантного анализа. На первом этапе были выявлены наиболее информативные признаки для прогноза рецидива ТК: пока-

затели шкалы депрессии, тревоги и число ежедневно выкуриваемых в день сигарет.

Для них были рассчитаны коэффициенты и константы линейных дискриминантных функций модели прогнозирования рецидива ТК (табл. 2).

**Линейные дискриминантные функции Фишера**

При отказе от ТК возможно определение протекторных показателей модели для индивидуального прогноза отнесения пациента к 1-й группе (с низким риском рецидива ТК) или ко 2-й группе (с высоким риском рецидива ТК). Решение принимается при сравнении рассчитанных значений линейных дискриминантных функций Фишера (ЛДФ). В соответствии с моделью прогноза рецидива ТК пациента следует отнести к той группе, для которой значение ЛДФ окажется большим.

Результаты проверки правильности прогнозирования с помощью разработанной модели дискриминантного анализа на обучающей выборке (исходные данные) и при контрольной проверке специальной процедурой несмещенной оценки (кросс-проверка) показали точность прогноза 87,2% на обучающей выборке и 83,0% при контрольной оценке. Чувствительность разработанного метода рецидива ТК больных ТБ составила 73%, специфичность — 96%.

**Выводы**

1. Большинство курящих больных туберкулезом легких имеют высокую степень никотиновой зависимости и повышенный уровень тревоги по шкале HADS.
2. При рецидивах табакокурения у больных туберкулезом легких чаще по сравнению с теми, кто прекратил курение, определялись высокие (выше 7 баллов) показатели шкалы депрессии, числа выкуриваемых в день сигарет.
3. На основании наиболее информативных признаков была построена модель прогноза рецидива табакокурения у больных туберкулезом легких.

**Список литературы**

1. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, 2023 г.: Защита людей от табачного дыма. [WHO report on the global tobacco epidemic, 2023: protect people from tobacco smoke (In Russ.)]. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/374312/9789240083295-rus.pdf?sequence=1>.
2. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации: GATS 2009 и GATS 2016. Наркология 2017; 16 (7): 8–12. [Saharova G.M., Antonov N.S., Salagaj O.O. Global Adult Tobacco Survey in the Russian Federation: GATS 2009 and GATS 2016. Narkologija 2017; 16 (7): 8–12 (In Russ.)].
3. Amere G.A., Nayak P., Salindri A.D. et al. Contribution of Smoking to Tuberculosis Incidence and Mortality in High-Tuberculosis-Burden Countries. Am. J. Epidemiol. 2018 Sep; 187 (9): 1846–1855. Published online 2018. doi: 10.1093/aje/kwy081.
4. Aryanpur M., Masjedi M.R., Hosseini M. et al. Cigarette smoking in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis in Iran. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2016; 20 (5): 679–684. doi: 10.5588/ijtld.15.0662.
5. Lam C., Martinson N., Hepp L. et al. Prevalence of tobacco smoking in adults with tuberculosis in South Africa. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2013; 17 (10): 1354–1357. doi: 10.5588/ijtld.13.0016. Epub 2013 Jul. 3.
6. De Vargas K.R., Freitas A.A., Azeredo A.C.V., Silva D.R. Smoking prevalence and effects on treatment outcomes in patients with tuberculosis. Rev. Assoc. Med. Bras. (1992) 2021; 67 (3): 406–410. doi: 10.1590/1806-9282.20200825.
7. Pourali F., Khademloo M., Abedi S. et al. Relationship between smoking and tuberculosis recurrence: A systematic review

- and meta-analysis. *Indian J. Tuberc.* 2023; 70 (4): 475–482. doi: 10.1016/j.ijtb.2023.04.010.
8. *Silva D.R., Muñoz-Torrico M., Duarte R. et al.* Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J. Bras. Pneumol.* 2018; 44 (2): 145–152. doi: 10.1590/S1806-37562017000000443.
  9. *Wang E.Y., Arrazola R.A., Mathema B. et al.* The impact of smoking on tuberculosis treatment outcomes: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* Author manuscript; available in PMC Published in final edited form as: *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2020; 24 (2): 170–175. doi: 10.5588/ijtld.19.0002.
  10. *Picciotto M.R., Kenny P.J.* Mechanisms of Nicotine Addiction. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2021; 11 (5): a039610. doi: 10.1101/cshperspect.a039610.
  11. *Титова О.Н., Суховская О.А., Пирумов П.А., Козырев А.Г., Колпинская Н.Д., Куликов В.Д.* Анализ различных видов помощи при отказе от табакокурения. *Вестник Санкт-Петербургского медицинского университета. Медицина* 2011; (1): 49–55. [Titova O.N., Suhovskaja O.A., Pirumov P.A., Kozyrev A.G., Kolpinskaja N.D., Kulikov V.D. Analysis of different types of smoking cessation assistance. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo med. universiteta. Medicina* 2011; (1): 49–55 (In Russ.).]
  12. *Яблонский П.К., Суховская О.А.* Лечение никотиновой зависимости в терапевтической практике (обсуждение клинических рекомендаций). *Медицинский альянс* 2018; (3): 114–119. [Yablonskiy P.K., Suhovskaja O.A. Treatment of nicotine addiction in therapeutic practice (discussion of clinical recommendations). *Medicinskij al'jans* 2018; (3): 114–119 (In Russ.).]
  13. *Lin H., Lin Y., Zheng Y., Liu Z., Chang C.* Design, development and randomised controlled trial of a smartphone application, 'QinTB', for smoking cessation in tuberculosis patients: study protocol. *BMJ Open* 2019; 9 (12): e031204. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031204.
  14. *Chu A.L., Lecca L.W., Calderón R.I. et al.* Smoking Cessation in Tuberculosis Patients and the Risk of Tuberculosis Infection in Child Household Contacts. *Clin. Infect Dis.* 2021; 73 (8): 1500–1506.
  15. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация, 2009. Страновой отчет. [WHO. *Global Adult Tobacco Survey. Russian Federation 2009* (In Russ.).]
  16. *Смирнова М.А.* Эффективность отказа от табакокурения больных хронической обструктивной болезнью легких и туберкулезом легких при индивидуальном телефонном консультировании. *Тюменский медицинский журнал* 2017; 19 (3): 40–44. [Smirnova M.A. The effectiveness of smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis during individual telephone counseling. *Tjumenskij medicinskij zhurnal* 2017; 19 (3): 40–44 (In Russ.).]
  17. *Srinivasan G., Chaturvedi D., Verma D.* Prevalence of depression and anxiety among drug resistant tuberculosis: A study in North India. *Indian J. Tuberc.* 2021; 68 (4): 457–463. doi: 10.1016/j.ijtb.2021.04.010.
  18. *Molebatsi K., Wang Q., Dima M. et al.* Depression and delayed tuberculosis treatment initiation among newly diagnosed patients in Botswana. *Glob. Public Health* 2021; 16 (7): 1088–1098. doi: 10.1080/17441692.2020.1826049.
  19. *Jones-Patten A., Wang Q., Molebatsi K.* Depression, Anxiety, and Cigarette Smoking Among Patients with Tuberculosis. *Clin. Nurs. Res.* 2023; 32 (1): 22–28. doi: 10.1177/10547738221132096.
  20. *Jones-Patten A., Wang Q., Molebatsi K. et al.* Depression, Anxiety, and Cigarette Smoking Among Patients with Tuberculosis. *Clin. Nurs. Res.* 2023; 32 (1): 22–28. doi: 10.1177/10547738221132096.
  21. *Куликов В.Д., Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г.* Анализ эффективности отказа от курения больных с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия депрессивных симптомов. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях* 2013; 4 (2): 18–20. [Kulikov V.D., Titova O.N., Suhovskaja O.A., Kozyrev A.G. Analysis of the effectiveness of smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the presence of depressive symptoms. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah* 2013; 4 (2): 18–20 (In Russ.).]
  22. *Wu A.D., Gao M., Aveyard P., Taylor G.* Smoking Cessation and Changes in Anxiety and Depression in Adults With and Without Psychiatric Disorders. *JAMA Netw Open* 2023; 6 (5): e2316111. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.16111.
  23. *Hahad O., Beutel M., Gilan D.A. et al.* The association of smoking and smoking cessation with prevalent and incident symptoms of depression, anxiety, and sleep disturbance in the general population. *J. Affect Disord.* 2022; 313: 100–109. doi: 10.1016/j.jad.2022.06.083.

Поступила в редакцию: 11.03.2024

### Сведения об авторах:

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор по медицинской деятельности, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643;

*Суховская Ольга Анатольевна* — доктор биологических наук, руководитель Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ktc01@mail.ru; ORCID 0000-0003-2907-9376;

*Павлова Мария Васильевна* — ведущий научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: mv@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136;

*Смирнова Мария Александровна* — врач-терапевт Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ktcniif@mail.ru; ORCID 0000-0002-4525-7040.

# Особенности коронарного кровотока у больных легочным туберкулезом

А.Ф. Боков, А.В. Войнов, О.Г. Зверев, О.П. Соколова, П.К. Яблонский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Coronary slow flow phenomenon (syndrome Y) in pulmonary tuberculosis

A. Bokov, A. Voinov, O. Zverev, O. Sokolova, P. Yablonskiy

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Введение.** Замедление коронарного кровотока, известное как синдром Y, определяется как удлинение времени заполнения дистального сегмента коронарной артерии рентгеноконтрастным веществом при коронарной ангиографии при «нормальных» коронарных артериях. Постулируется несколько гипотез возникновения этого феномена, в том числе воспалительная и (или) эндотелиальная дисфункция. Мы исследовали частоту феномена медленного потока у больных легочным туберкулезом, при котором патогенетический фактор хронического воспаления не вызывает сомнения. **Материалы и методы.** В ходе ретроспективного исследования проанализированы результаты коронарной ангиографии у 83 пациентов с легочным туберкулезом и у 560 пациентов дифференциального диагностического отделения без признаков туберкулеза. **Результаты.** Обнаружено кратное увеличение выявления синдрома медленного потока у больных туберкулезом (23%) по отношению к контрольной группе (6%). Выявлено, что в обеих группах у части пациентов это замедление коронарного потока носит фиксированный характер, у других — функциональный, купирующийся введением нитратов.

**Ключевые слова:** феномен медленного коронарного потока, туберкулез, стенокардия, ангиография

### Summary

**Introduction.** Coronary slow flow (CSF) phenomenon, also known as cardiac syndrome Y, is defined as the delayed coronary opacification. Different hypotheses have been postulated about its mechanism, such as inflammation and endothelial dysfunction. Several studies have confirmed that the inflammatory response is also important in the pathogenesis of tuberculosis. **Materials and methods.** Retrospective study. We investigated the effect of tuberculosis inflammation on the frequency of the CSF in 83 patients with tuberculosis (investigation group) and 560 patients without tuberculosis (control group). **Results.** We found that CSF has an incidence of 6% in control group, and 23% in patients with tuberculosis. In both groups, it was functional for some patients (corrected by nitrates), and fixed for others. Further studies are still necessary.

**Keywords:** coronary slow flow, tuberculosis, angina, angiography

## Введение

Микрососудистая дисфункция при «нормальных» коронарных артериях может сочетаться с неблагоприятным прогнозом [1] и может быть причиной аномальных нагрузочных тестов и симптомов стенокардии у пациентов с коронарным синдромом Х. Среди пациентов с синдромом Х преобладают женщины в постменопаузальном периоде. Приблизительно у 25% удается подтвердить ишемию миокарда [2]. У части пациентов с ангинозным синдромом и нормальными коронарными артериями выявляется синдром медленного коронарного потока [3], который, возможно, является независимым клиническим состоянием [4–7]. Ряд авторов ангиографический феномен замедления коронарного потока предлагают называть коронарным синдромом Y [10, 14]. Пациентами с феноменом медленного коронарного потока чаще являются молодые курильщики мужского пола [8], у которых выявляются стенокардия покоя с ишемией на электрокардиограмме покоя и нормальный стресс-тест, в отличие от женщин в постменопаузе со стенокардией напряжения и ишемией при стресс-тестировании, которые обычно наблюдаются при синдроме Х [4, 9]. Эти пациенты часто подвержены нарушениям ритма сердца, инфаркту миокарда и внезапной смерти [10, 11]. Частота выявления синдрома медленного потока составляет до 5% от выполненных ангиографий коронарных артерий [8]. Многие аспекты долгосрочного прогноза этих синдромов остаются неизученными [12].

Патогенез этих феноменов до конца не изучен, что затрудняет лечение таких пациентов [13]. Предполагаются патогенетическая роль дефицита эстрогенов, повышенный уровень мощного сосудосуживающего фактора эндотелина-1, вовлеченность воспалительных механизмов, эндотелиальная дисфункция на микрососудистом уровне. В последнее время появляется все больше доказательств того, что воспаление играет важную роль в инициации этих синдромов [14]. Так, у этих пациентов было обнаружено повышенное количество лейкоцитов и моноцитов по сравнению с контролем, значительно более высокие уровни С-реактивного белка и провоспалительного цитокина интерлейкина-6 в плазме крови [15]. Предположения основаны в том числе и на лечебных эффектах препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами, статинов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, которые улучшали как клинические проявления, так и электрокардиографические признаки ишемии миокарда [2]. Есть данные о положительном эффекте дипиридамола, дилтиазема, небиволола, телмисартана и/или аторвастатина [16]. Сообщается об улучшении коронарного кровотока при интракоронарном введении никардипина [17]. Однако консенсус по оптималь-

ному ведению пациентов с синдромом замедленного коронарного потока до сих пор не достигнут.

## Цель исследования

Ретроспективный анализ результатов ангиографического исследования коронарных артерий больных в клинике СПб НИИФ МЗ РФ для оценки частоты феномена медленного коронарного потока у пациентов с неизменными коронарными артериями и (или) отсутствием гемодинамически значимых стенотических изменений.

## Материалы и методы исследования

Проанализировано 643 истории болезни с выполненными ангиографическими исследованиями коронарных артерий.

Критериями феномена медленного коронарного потока являлись:

- клинический статус (наличие ангинозного синдрома в покое или при нагрузке);
- изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ;
- снижение скорости движения рентгеноконтрастного вещества при выполнении коронарной ангиографии менее TIMI 3 по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) в одной или обеих коронарных артериях;
- неизменные коронарные артерии или гемодинамически незначимые стенотические изменения.

Критериями исключения являлись:

- локальная или диффузная эктазия коронарных артерий;
- выраженная систолическая дисфункция после перенесенного миокардита ( $EF < 40\%$ );
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- тяжелый аортальный стеноз ( $\Delta P > 40$  мм рт.ст.,  $S < 1$  см<sup>2</sup>,  $V > 4$  м/с);
- стентирование целевого сосуда.

Все пациенты были разбиты на две основные группы: пациенты с верифицированным туберкулезным поражением и пациенты, у которых диагноз туберкулеза легких не был подтвержден. Показанием для выполнения коронарной ангиографии являлось наличие ангинозного синдрома, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, верификация выявленных изменений, в том числе полученных при нагрузочном тестировании, тяжелые нарушения ритма и проводимости.

Коронарная ангиография выполнялась на аппарате Philips Allura Xper (Philips Healthcare). Использовались трансрадиальный и трансфеморальный доступы. Для визуализации применялись рутинно

5 проекций для левой коронарной артерии и 2–3 проекции для правой. Объем рентгеноконтрастного вещества (РКВ) составил в среднем 50–60 мл РКВ для левой коронарной артерии и 20–30 мл для правой. Исследования выполнялись при частоте кадрирования 15 кадров в секунду. Для оценки скорости движения РКВ использовалась модифицированная шкала TIMI [6]. Учитывалась скорость антеградного поступления РКВ от проксимального сегмента до дистального и полного заполнения периферии целевой коронарной артерии. Замедлением антеградного коронарного потока признавалось превышение времени заполнения периферического русла более 3 сердечных циклов. У всех пациентов с замедлением антеградного коронарного потока оценивался эффект введения 100 мкг нитроглицерина.

## Результаты и их обсуждение

Проанализированы результаты 83 ангиографических исследований пациентов с верифицированным туберкулезом легких и 560 ангиографических исследований пациентов дифференциально-диагностическо-

го отделения, у которых диагноз туберкулеза легких не был подтвержден. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Среди пациентов с туберкулезным поражением легких феномен медленного потока выявлен у 19 больных из 83 пациентов (22,9%), а в группе больных, у которых диагноз туберкулеза легких не был подтвержден, — у 36 из 560 (6,4%). В группе пациентов с туберкулезом легких и синдромом медленного коронарного потока (СМКП) преобладали мужчины, в то время как в контрольной группе пациентов с синдромом медленного потока, не имеющих туберкулезного поражения, преобладания мужчин не выявлено. Достоверных возрастных различий в исследуемых группах выявлено не было, хотя пациенты с СМКП и туберкулезом легких были несколько моложе пациентов контрольной группы. У всех пациентов с СМКП и туберкулезом легких были изменения конечной части желудочкового комплекса, патологическая эктопическая активность по ЭКГ-данным и (или) ангинозный синдром, возникающий как при нагрузке, так и покое. Нагрузочное тестирование в группе пациентов с СМКП и туберкулезом легких не выполнялось.

Таблица 1

### Характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Больные туберкулезом	Контрольная группа
Пол, муж./жен, абс. ч.	16/3	16/20
Возраст, лет, M±SD	55±2,4	63,7±1,6
Дислипидемия, абс. ч.	14	36
Артериальная гипертензия, абс. ч.	15	32
Курение, абс. ч.	19	31
Диабет инсулинозависимый, абс. ч.	0	0
Ангинозный синдром в покое, абс. ч.	5	9
Ангинозный синдром только при нагрузке, абс. ч.	7	14
Изменения ЭКГ в покое, абс. ч.	7	11
Положительный нагрузочный тест, абс. ч.	Не проводился	9
Ранее выполнявшееся стентирование, абс. ч. / %	0	0
Систолическая функция левого желудочка (EF%, M±SD)	62±9	59±9

\*p<0,05.

Таблица 2

### Фиксированные и динамические изменения скорости кровотока в исследованных группах (после введения 100 мкг нитроглицерина)

Показатель	Больные туберкулезом		Контрольная группа	
	Положительный эффект нитроглицерина	Отрицательный эффект нитроглицерина	Положительный эффект нитроглицерина	Отрицательный эффект нитроглицерина
Оценка функционального характера нарушений				
Количество больных	1	18	11	25

\*p<0,05 — достоверность улучшения кровотока на фоне нитроглицерина в исследованных группах (G-критерий).

Полученные нами данные впервые демонстрируют высокую частоту феномена медленного потока у пациентов с туберкулезом. Выявленные изменения оказались кратно выше, чем в контрольной группе. Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с СМКП и туберкулезом легких у подавляющего числа пациентов замедление коронарного кровотока носило фиксированный характер и не изменялось после введения нитроглицерина, в то время как у пациентов с СМКП без туберкулезного поражения у трети больных удалось достичь улучшения коронарного кровотока (табл. 2).

С учетом полученных данных о наличии функционального и фиксированного характера этих нарушений механизм их развития может быть различным. Причиной микроваскулярной дисфункции у пациентов этой группы может являться как хронический воспалительный фактор туберкулезного инфицирования, так и известное токсическое воздействие длительной терапии противотуберкулезными препаратами. Фиксированный характер нарушений коронарного кровотока у большинства пациентов с туберкулезом легких представляется логичным, если учитывать гипотезу о воспалении как наиболее вероятном факторе развития феномена медленного потока. Исследования [15] показали наличие тесной связи факторов воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6) в генезе микроваскулярной дисфункции. Эти факторы имеют существенное значение в патогенезе туберкулезной инфекции. Известно, что С-реактивный белок (CRP) является остро-

фазовым показателем, уровень которого повышается в ответ на пиогенные инфекции, опосредованные интерлейкином-6, в том числе при активном туберкулезе. Предлагается даже использовать С-реактивный белок для облегчения систематического скрининга групп высокого риска туберкулезного инфицирования [18].

## Выводы

Феномен замедления коронарного кровотока является важной клинической особенностью пациентов с туберкулезом, поскольку он может быть не только фактором, значительно ухудшающим качество жизни, но и являться причиной фатальных кардиальных осложнений. Требуется дополнительные исследования, направленные на оценку причин фиксированной и функциональной микроваскулярной дисфункции у больных туберкулезом.

Ограничения исследования: настоящее исследование носит ретроспективный характер и направлено только на оценку частоты выявления синдрома Y в клинике СПб НИИФ в период с 2015 по 2023 г. По нашим данным, это первое описание данного синдрома у больных легочным туберкулезом. Известная редкость синдрома Y и трудность выделения групп сравнения делают возможным преимущественно описательный анализ феномена. По мере дальнейшего накопления данных возможен углубленный анализ с оценкой факторов, определяющих феноменологию коронарной микроваскулярной дисфункции у больных туберкулезом.

## Список литературы

- Zhu Q., Wang S., Huang X., Zhao C., Wang Y., Li X., Jia D., Ma C. Understanding the pathogenesis of coronary slow flow: Recent advances. *Trends Cardiovasc. Med.* 2024 Apr; 34 (3): 137–144. doi: 10.1016/j.tcm.2022.12.001. Epub 2022 Dec 11. PMID: 36516963.
- Gil-Ortega I., Marzoa Rivas R., Ríos Vázquez R., Kaski J.C. Role of inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiac syndrome X. *Future Cardiol.* 2006 Jan; 2 (1): 63–73. doi: 10.2217/14796678.2.1.63. PMID: 19804133.
- Goel P.K., Gupta S.K., Agarwal A., Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology* 2001 Aug; 52 (8): 507–514. doi: 10.1177/000331970105200801. PMID: 11512688.
- Beltrame J.F., Limaye S.B., Horowitz J.D. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97 (4): 197–202. doi: 10.1159/000063121. PMID: 12145474.
- Chalikias G., Tziakas D. Slow Coronary Flow: Pathophysiology, Clinical Implications, and Therapeutic Management. *Angiology* 2021 Oct; 72 (9): 808–818. doi: 10.1177/00033197211004390. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33779300.
- Leone M.C., Gori T., Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac “Y” syndrome? *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2008; 39 (1-4): 185–190. PMID: 18503124.
- Gori T., Fineschi M. Two coronary “orphan” diseases in search of clinical consideration: coronary syndromes X and Y. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30: e58–e65.
- Aparicio A., Cuevas J., Moris C., Martín M. Slow Coronary Blood Flow: Pathogenesis and Clinical Implications. *Eur Cardiol.* 2022 Mar 14; 17: e08. doi: 10.15420/ecr.2021.46. PMID: 35356630; PMID: PMC8941644.
- Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121: 2317–2325.
- Amasyali B., Turhan H., Kose S. et al. Aborted sudden cardiac death in a 20-year-old man with slow coronary flow. *Int. J. Cardiol.* 2006; 109: 427–429.
- Karahan M.Z., Aktan A., Güzel T., Günlü S., Kılıç R. The effect of coronary slow flow on ventricular repolarization parameters. *J. Electrocardiol.* 2023 May-Jun; 78: 39–43. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2023.01.008. Epub 2023 Jan 21. PMID: 36753857.
- Mikaeilvand A., Hajizadeh R., Bateni A., Yahyapour Z. Long-Term Prognosis in Patients with Coronary Slow Flow. *J. Tehran Heart*

- Cent. 2022 Oct; 17 (4): 202–206. doi: 10.18502/jthc.v17i4.11608. PMID: 37143748; PMCID: PMC10154108.
13. Agrawal S., Mehta P.K., Bairey Merz C.N. Cardiac Syndrome X: update 2014. *Cardiol Clin.* 2014 Aug; 32 (3): 463–78. doi: 10.1016/j.ccl.2014.04.006. Epub 2014 Jun 2. PMID: 25091971; PMCID: PMC4122947).
  14. Li J.J., Li Y.S., Zhang Y., Gao Z., Li Z., Qian H.Y. Inflammation: a possible pathogenic link to cardiac syndrome X. *Med Hypotheses* 2006; 66 (1): 87–91. doi: 10.1016/j.mehy.2005.08.005. Epub 2005 Sep 21. PMID: 16182462.
  15. Li J.J., Zhu C.G., Nan J.L., Li J., Li Z.C., Zeng H.S., Gao Z., Qin X.W., Zhang C.Y. Elevated circulating inflammatory markers in female patients with cardiac syndrome X. *Cytokine.* 2007 Dec; 40 (3): 172–186. doi: 10.1016/j.cyto.2007.09.005. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17945505.
  16. Yu J., Ran Y., Yi D., Yang C., Zhou X., Wang S., Li H., Yu W., Sun Z., Zhang Z., Yan M. Establishment and verification of a nomogram that predicts the risk for coronary slow flow. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Mar 4; 15: 1337284. doi: 10.3389/fendo.2024.1337284. PMID: 38501108; PMCID: PMC10944880.
  17. Mehta H.H., Morris M., Fischman D.L., Finley J.J. 4<sup>th</sup>, Ruggiero N., Walinsky P., McCarey M., Savage M.P. The Spontaneous Coronary Slow-Flow Phenomenon: Reversal by Intracoronary Nicardipine. *J. Invasive Cardiol.* 2019 Mar; 31 (3): 42–45. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30555052.
  18. Yoon C., Chaisson L.H., Patel S.M., Allen I.E., Drain P.K., Wilson D., Cattamanchi A. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for active pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2017 Sep 1; 21 (9): 1013–1019. doi: 10.5588/ijtld.17.0078. PMID: 28826451; PMCID: PMC5633000.

Поступила в редакцию: 12.05.2024 г.

### Сведения об авторах:

*Боков Алексей Фанильевич* — стажер-исследователь ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0009-0004-3150-3652;

*Войнов Алексей Валерьевич* — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0009-0000-8002-2813;

*Зверев Олег Георгиевич* — доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: 93411@mail.ru; ORCID 0000-0003-0680-7051;

*Соколова Ольга Павловна* — кандидат медицинских наук, врач — анестезиолог-реаниматолог, главный врач ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: op.sokolova@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-0608-4826;

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

# Среднесрочные результаты сложной реконструктивной трахеобронхиальной резекции правого легкого, выполненной по экстренным показаниям у пациента с осложненным центральным раком легкого (клинический случай)

М.А. Атюков<sup>1</sup>, А.С. Петров<sup>1,2</sup>, И.Ю. Земцова<sup>1,2</sup>,  
О.А. Жемчугова-Зеленова<sup>2</sup>, О.В. Новикова<sup>1</sup>,  
С.А. Мищеряков<sup>1</sup>, М.С. Мартынихина<sup>1</sup>, П.К. Яблонский<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

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

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## MID-term results of the urgent right lung complex reconstructive tracheobronchial resection in a patient with exacerbated central lung cancer (clinical case)

M. Atyukov<sup>1</sup>, A. Petrov<sup>1,2</sup>, I. Zemtsova<sup>1,2</sup>,  
O. Zhemchugova-Zelenova<sup>2</sup>, O. Novikova<sup>1</sup>,  
S. Mishcheryzkov<sup>1</sup>, M. Martynikhina<sup>1</sup>, P. Yablonskiy<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital N 2

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

<sup>3</sup>St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Введение.** Лечение больных центральным раком легкого, осложненным рецидивирующим легочным кровотечением, является актуальной проблемой в онкоторакальной хирургии. **Цель** данной публикации: продемонстрировать возможность выполнения радикальной орагносохраняющей операции (верхняя лобэктомия справа с резекцией бифуркации трахеи) у больного центральным раком легкого, осложненным жизнеугрожающим легочным кровотечением.

**Материалы и методы.** Пациент 64 лет был госпитализирован в отделение торакальной хирургии с легочным кровотечением IV степени по экстренным показаниям. По результатам обследования и данным ригидной бронхоскопии выявлена инфильтративно-перибронхиальная опухоль правого верхнедолевого бронха (ПВДБ) с переходом на правый главный бронх (ПГБ), промежуточный бронх (ПрБр) и дистальные отделы трахеи. По жизненным показаниям пациенту выполнены в одном наркозе видеоассистированная

медиастинальная лимфаденэктомия (ВАМЛА) с последующей верхней лобэктомией справа с резекцией бифуркации трахеи с формированием циркулярного анастомоза между трахеей и левым главным бронхом (ЛГБ) и реимплантацией ПрБр в правую стенку трахеи проксимальнее сформированного трахеобронхиального анастомоза. **Результаты.** В данном клиническом случае у больного после сложной трахеобронхиальной резекции, выполненной по жизненным показаниям, подробно представлены развившиеся «нехирургические» осложнения как на ранних (острый респираторный дистресс-синдром, некоронарогенный инфаркт миокарда II типа, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, пневмония в нижней доле левого легкого), так и на поздних сроках послеоперационного периода (остеомиелит переднего отрезка IV ребра и перихондрит 4-го и 5-го реберных хрящей справа после адъювантной химиотерапии), а также продемонстрированы используемые методы лечения осложнений для достижения хороших среднесрочных результатов хирургического вмешательства. **Заключение.** Осложненный центральный рак легкого создает серьезные трудности как для хирургического, так и для нехирургических методов лечения. У тщательно отобранных больных с осложненным центральным раком верхнедолевого бронха справа с переходом на главный бронх и трахею может быть выполнена радикальная органосохраняющая операция. Современные возможности торакальной хирургии и анестезиологии, а также взаимодействие врачей различных специальностей в условиях многопрофильного стационара позволили достичь хороших как онкологических, так и функциональных результатов через 1,5 года после хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия, легочное кровотечение, билатеральная лимфодиссекция, стадирование рака легкого, лобэктомия, бронхопластика, резекция бифуркации трахеи

### Summary

**Introduction.** Treatment of patients with central non-small-cell lung cancer (NSCLC) complicated by recurrent hemoptysis is an urgent problem in oncology and

thoracic surgery. The aim of this study is to demonstrate the possibility of performing radical organ-preserving surgery (right upper lobectomy with resection of the carina) in a patient with central NSCLC complicated by life-threatening pulmonary hemorrhage. **Material and methods.** A 64-year-old patient was hospitalized in our thoracic surgery department with grade IB hemoptysis for emergency indications. According to the results of the examination and data from rigid bronchoscopy, an infiltrative peribronchial tumor of the right upper lobe bronchus spreading to the right main bronchus, intermediate bronchus and distal trachea was revealed. According to vital indications, the patient underwent video-assisted mediastinal lymphadenectomy (VAMLA) followed by the right upper lobectomy with carinal resection and circular anastomosis between the trachea and the left main bronchus and reimplantation of intermediate bronchus into the right wall of the trachea proximal to the previous tracheobronchial anastomosis. **Results.** After a complex tracheo-bronchial resection several “non-surgical” early and delayed complications occurred including acute respiratory distress syndrome, non-coronary myocardial infarction type II, thromboembolism of small branches of the pulmonary artery, pneumonia in the lower lobe of the left lung and osteomyelitis of the anterior segment of the 4<sup>th</sup> rib and perichondritis of the right 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> rib cartilages after adjuvant chemotherapy. We also demonstrate the methods used to treat complications in order to achieve good mid-term surgical results. **Conclusion.** Complicated central NSCLC is challenging both for surgical and non-surgical treatment. In carefully selected patients with complicated central NSCLC of the right upper lobe bronchus spreading to the main bronchus and trachea, radical organ-preserving surgery can be performed. Modern advances in thoracic surgery and anaesthesiology, as well as the collaboration of doctors of various specialties in a multidisciplinary hospital, have made it possible to achieve good oncological and functional results 1.5 years after surgery.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, video-assisted mediastinal lymphadenectomy, bilateral lymph node dissection, lung cancer staging, sleeve lobectomy, bronchoplasty, carinal resection

### Введение

Легочное кровотечение остается одним из самых частых и нередко жизнеугрожающих осложнений центрального рака легкого [1, 2]. Главной опасностью для пациентов в такой ситуации является аспирация

крови в дыхательные пути с развитием асфиксии. Рецидивы легочного кровотечения у больных центральным раком легкого в значительной степени ограничивают клиницистов в выборе оптимальной лечебной тактики данной категории больных, оставляя многим пациентам только варианты симптоматического

и паллиативного лечения. Осложненное течение центрального рака зачастую исключает возможность выполнения стандартного диагностического и лечебного алгоритма, рекомендованного ведущими ассоциациями по лечению рака легкого (проведение неoadъювантной химио- или химио-иммунотерапии, лучевой терапии и т.п.) [3, 4]. Мероприятия по остановке кровотечения становятся первоочередными. В то же время при переходе опухоли на проксимальные отделы главных бронхов и бифуркацию трахеи эффективность различных методик остановки легочного кровотечения резко снижается. В такой ситуации у части пациентов с местнораспространенным раком легкого выполнение сложных трахеобронхиальных резекций легких может явиться безальтернативным решением [5, 6]. В данной статье мы представляем среднесрочные результаты лечения больного с центральным немелкоклеточным раком правого легкого, которому в связи с рецидивирующим легочным кровотечением IV степени по жизненным показаниям была выполнена верхняя лобэктомия справа с резекцией бифуркации трахеи.

**Больной И., 64 лет** (ИМТ=26,85) 08.11.2022 госпитализирован в отделение торакальной хирургии СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2» по экстренным показаниям с диагнозом: легочное кровотечение IV степени, которое развилось во время амбулаторной бронхоскопии. Стаж курения около 40 пачка/лет. С целью остановки легочного кровотечения больному выполнена ригидная бронхоскопия, по результатам которой выявлена инфильтративно-перибронхиальная опухоль правого верхнедолевого бронха (ПВДБ) с переходом на правый главный бронх (ПГБ), промежуточный бронх (ПрБр) и дистальные отделы трахеи (рис. 1). Цитологическое исследование (браш-биопсия) слизистой оболочки

дистальных отделов ПрБр и трахеи на уровне 3-го хрящевого полукольца выше бифуркации опухолевых клеток не выявило.

Легочное кровотечение было остановлено. Гистологически верифицирован умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак. По результатам ангио-КТ ПВДБ был полностью окклюзирован опухолью размерами 43×21×17 мм с распространением на ПГБ, ПрБр и дистальные отделы трахеи с активным накоплением контрастного вещества (рис. 2), лимфатические узлы средостения не увеличены, признаков метастатического поражения органов грудной, брюшной полости и головного мозга не выявлено.

При комплексном функциональном обследовании, проведенном амбулаторно, абсолютных противопоказаний к операции выявлено не было. По данным ЭхоКГ фракция выброса — 61%, давление в легочной артерии — 27–32 мм рт.ст. По данным исследования функции внешнего дыхания ЖЕЛ — 3,4 л (67%), ОФV<sub>1</sub> — 2,06 л (61,2%), индекс Тиффно — 59%. Индекс Чарльсон (CCI) — 5. В связи с рецидивом легочного кровотечения на фоне проводимой гемостатической терапии 15.11.2022 по жизненным показаниям больному выполнена верхняя лобэктомия справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи и реимплантацией ПрБр в трахею (рис. 3).

Первым этапом выполнена видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия (ВАМЛА), ее продолжительность составила 40 мин. Макроскопических признаков метастатического поражения лимфатических узлов не обнаружено. При срочном исследовании лимфатические узлы 4L и 7 группы — без элементов опухоли. Суммарно удалено 20 лимфатических узлов. Объем удаленных лимфатических узлов средостения представлен на рис. 4. Также в ходе лимфаденэктомии

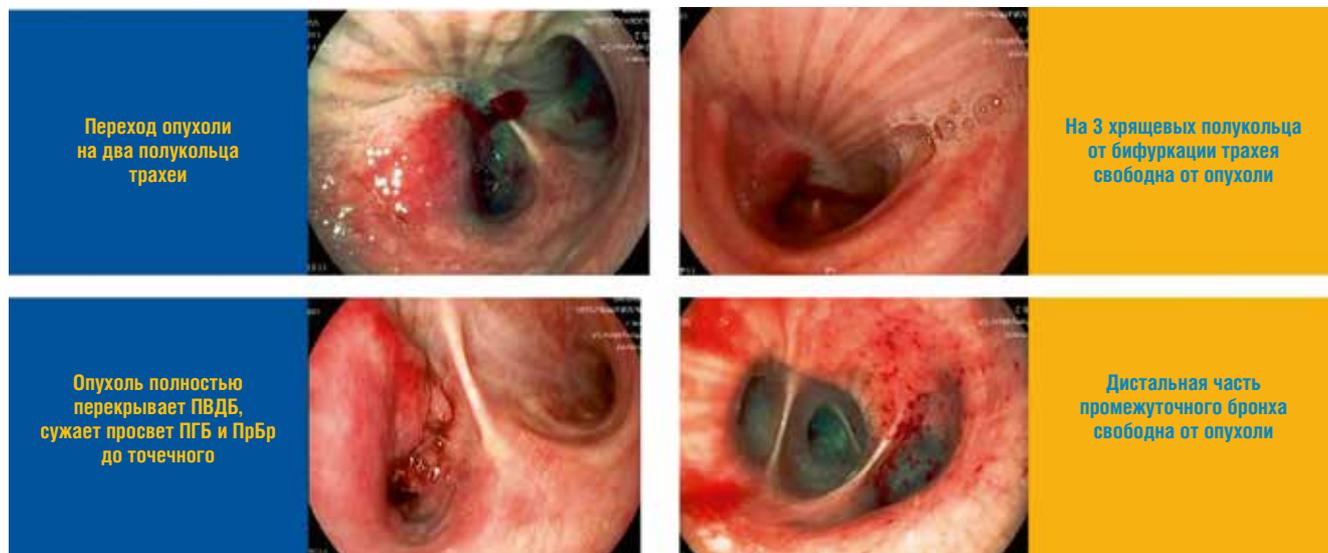
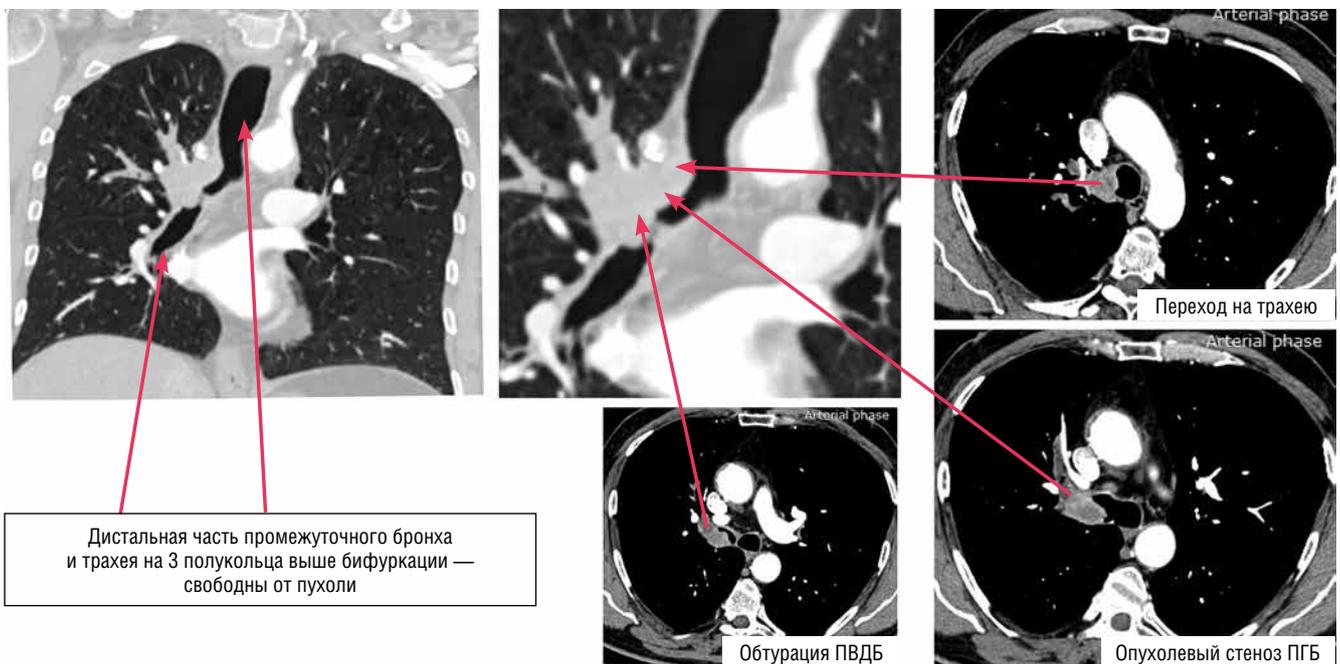
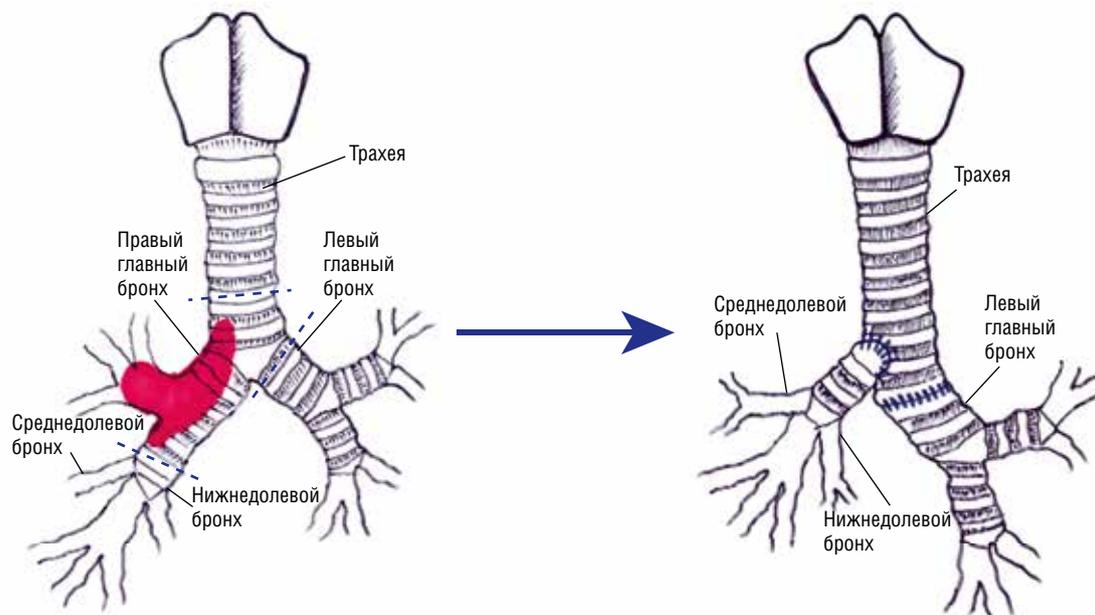


Рис. 1. Бронхоскопическая картина пациента И. при поступлении



**Рис. 2.** Компьютерные томограммы с внутривенным контрастированием пациента И. до операции



**Рис. 3.** Схема операции, проведенной у пациента И.

мобилизована передняя поверхность трахеи (от гортани до бифуркации) и левого главного бронха с сохранением их кровоснабжения. При ревизии зоны правого трахеобронхиального угла подтверждено наличие опухоли, распространяющейся на правый главный бронх и трахею, без признаков инвазии в окружающие сосудистые структуры. В зоны удаленных лимфоузлов с целью гемостаза устанавливался гемостатический материал Surgicel Fibrillar (Ethicon). По окончании вмешательства рана ушита непрерывным швом, дренирование средостения не выполнялось.

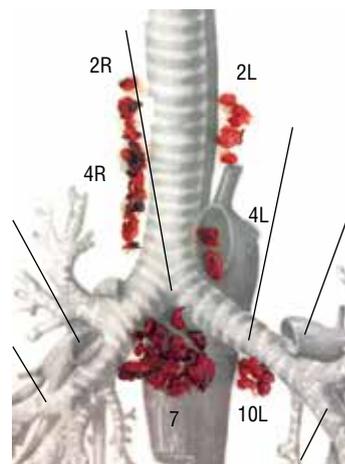
Для выполнения торакального этапа операции пациент уложен в положение на левый бок, налажена однолегочная вентиляция. Произведена боковая торакотомия в четвертом межреберье. При ревизии жидкости и спаек в плевральной полости не было. Разделена нижняя легочная связка с удалением лимфатических узлов 8 и 9 группы (2 лимфоузла), дугообразным разрезом ниже устья нижней легочной вены вскрыт перикард. При ревизии средостения было выявлено, что лимфатические узлы 7 группы полностью удалены во время ВАМЛА. Последовательно выделены, прошиты

и пересечены с помощью эндоскопического сшивающего аппарата (Signia™ Stapling System, Medtronic) вена верхней доли, передний ствол легочной артерии и артерия второго сегмента. Междолевые щели разделены при помощи эндоскопического сшивающего аппарата (Signia™ Stapling System, Medtronic). Выделены и мобилизованы бифуркация трахеи, ПГБ, ЛГБ и ПрБр с удалением лимфатических узлов 10 и 11 групп и резидуальных лимфатических узлов 2-4R групп. Скальпелем циркулярно была пересечена трахея на 2 хрящевых полукольца выше бифуркационного хряща, ЛГБ — на уровне II хрящевого полукольца и ПрБ — на одно кольцо выше его бифуркации на среднедолевой и нижнедолевой бронхи, после чего препарат был удален. При срочном гистологическом исследовании краев резекции трахеи и бронхов опухолевые клетки не выявлены. В условиях апноэтической оксигенации выполнен циркулярный анастомоз между трахеей и ЛГБ. Затем дистальный конец интубационной трубки был установлен в ЛГБ, возобновлена объемная вентиляция левого легкого. Сформировано отверстие по правой стенке трахеи, на два хрящевых полукольца проксимальнее трахеобронхиального анастомоза, в которое произведена реимплантация ПрБр правого легкого непрерывным циркулярным швом (пролен 4-0) (рис. 5).

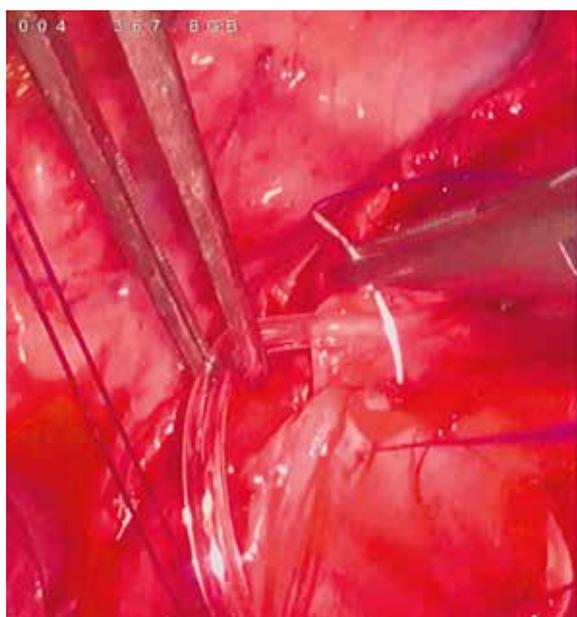
Состоятельность анастомозов подтверждена подводной пробой и результатами интраоперационного эндоскопического исследования. Трахеобронхиальные анастомозы были укрыты лоскутом жировой клетчатки переднего средостения на сосудистой нож-

ке. Операция завершена дренированием правой плевральной полости двумя дренажами. В раннем послеоперационном периоде с целью уменьшения натяжения на анастомозах использовали приведение головы к туловищу с фиксацией кожными швами. Продолжительность торакотомного этапа составила 410 мин. Объем кровопотери — 500 мл. Общее время операции — 450 мин.

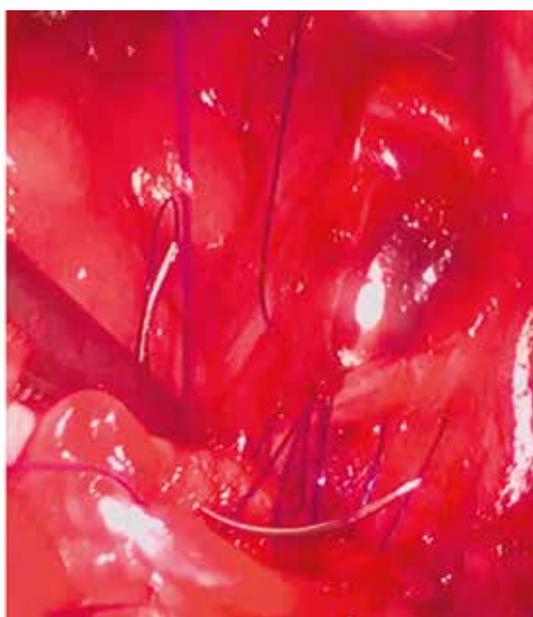
Ранний послеоперационный период на 3-и сутки осложнился развитием острого респираторного дистресс-синдрома с интерстициальным отеком легких и гипоксией ( $paO_2$  — 53 мм рт.ст.), что потребовало перевода пациента в специализированную



**Рис. 4.** Лимфатические узлы, удаленные при видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии



*а*



*б*

**Рис. 5.** Формирование анастомоза между трахеей и левым главным бронхом в условиях апноэтической оксигенации (*а*); сформировано отверстие в боковой стенке трахеи, интубационная трубка проведена в левый главный бронх, выполняется циркулярный анастомоз между промежуточным бронхом и трахеей по типу «конец-в-бок» (*б*)

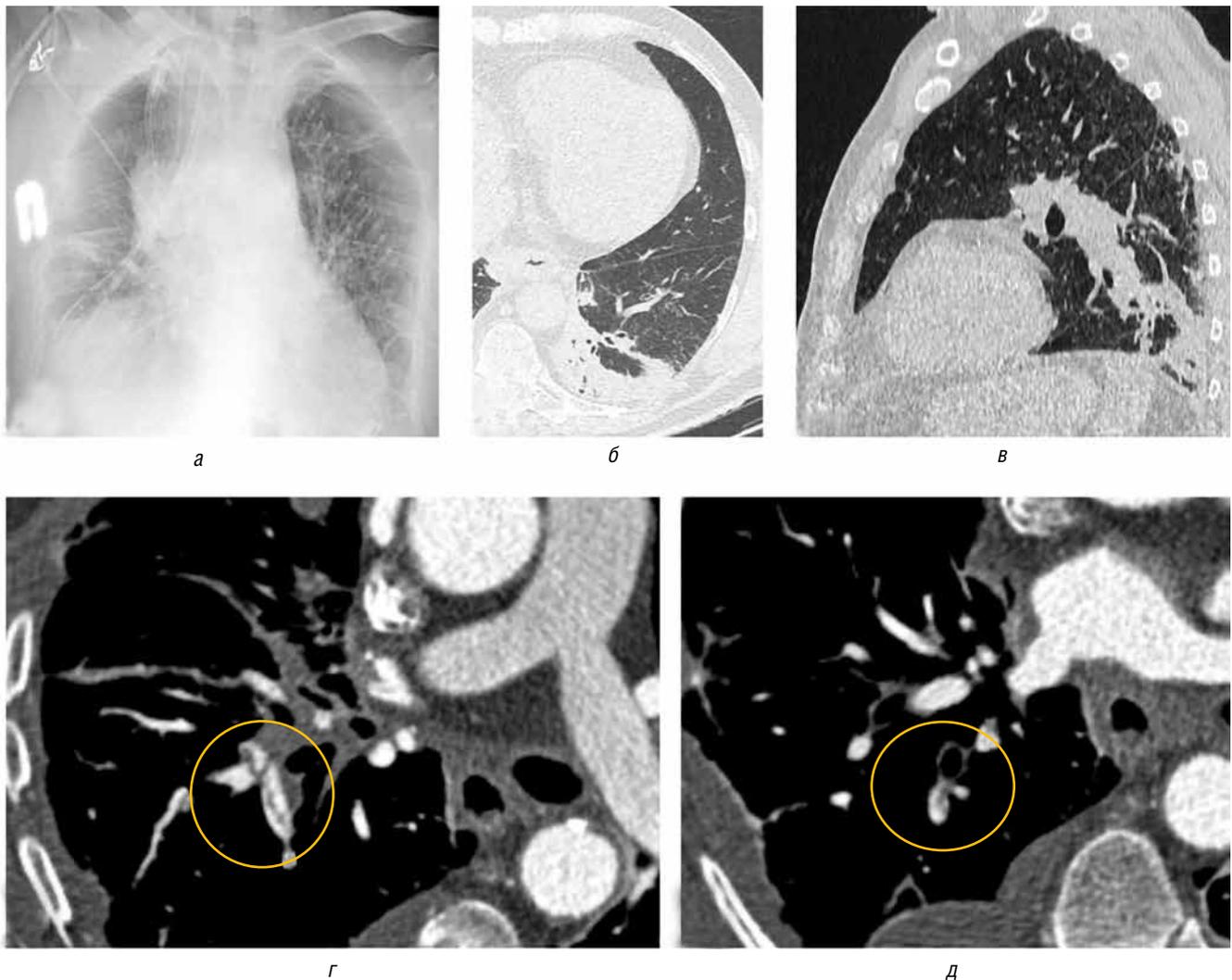
кардиореспираторную реанимацию. Кроме того, выявлены признаки некоронарогенного инфаркта миокарда II типа (тропонин I — 1545 пг/мл), а при СКТ обнаружена тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии нижней доли правого легкого и пневмония в нижней доле левого легкого (рис. 6). Для поддержания газообмена пациенту в течение 4 дней проводилась неинвазивная вентиляция легких в режиме HF («высокий поток»), что позволило избежать крайне опасной для данного больного интубации трахеи.

На фоне проводимой комплексной терапии с развившимися осложнениями удалось справиться. Плевральные дренажи были удалены на 8-е и 9-е сутки послеоперационного периода. На 11-е сутки выполнена контрольная ФБС, при которой анастомозы без признаков несостоятельности, просветы ЛГБ и ПрБр достаточные. Пациент выписан на 19-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии. По результатам планового гистологического исследо-

вания подтвержден центральный плоскоклеточный рак ПВДБ с распространением на ПрБ и трахею. Изучено 26 медиастинальных лимфоузлов (20 — материал ВАМЛА, 6 — торакотомия), а также внутрилегочные лимфоузлы — один из которых с признаками метастатического поражения; pT4N1M0 (IIIa стадия), края резекции трахеи и бронхов — без элементов опухоли (R0). В период с декабря 2022 по март 2023 г. пациенту на базе ЦАОП ГКДЦ № 1 проведено 3 цикла адъювантной полихимиотерапии по схеме «карбоплатин + паклитаксел».

Сразу после третьего курса химиотерапии (через 5 мес после операции) пациенту проведено контрольное обследование, по данным которого признаков прогрессирования опухоли выявлено не было, однако при СКТ определялось уплотнение клетчатки в области переднего отрезка IV ребра (рис. 7). Через неделю в этой области открылся кожный свищ с гнойным отделяемым.

При СКТ-фистулографии был диагностирован остеомиелит переднего отрезка IV ребра и перихондрит



**Рис. 6.** Рентгенологическая и КТ-картина осложнений, развившихся у пациента: *а* — интерстициальный отек легких; *б, в* — пневмония в нижней доле левого легкого; *г, д* — тромботические массы в сегментарных артериях правого легкого (обведены)

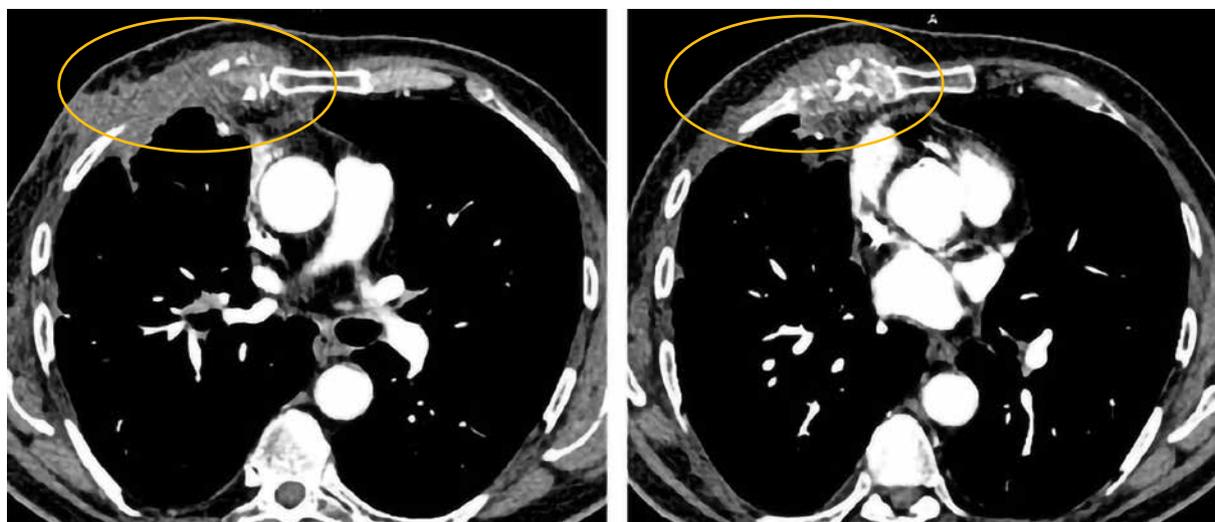


Рис. 7. Признаки остеомиелита и хондрита IV ребра справа (обведены)

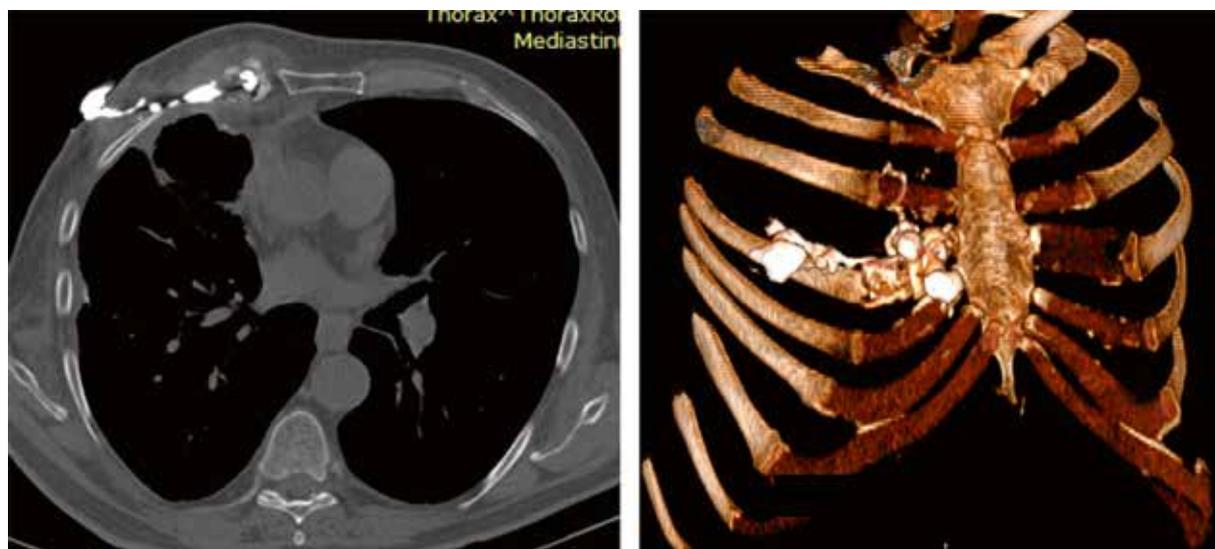


Рис. 8. СКТ-фистулография пациента И. с построением 3D-реконструкции

4-го и 5-го реберных хрящей справа с формированием затеков гнойного отделяемого парастернально (рис. 8).

06.04.2023 выполнено хирургическое вмешательство: резекция IV и V ребер справа с одномоментной пластикой дефекта лоскутом большой грудной мышцы. Операция выполнялась под наркозом, вентиляция легких проводилась через ларингеальную маску. Течение послеоперационного периода было гладким, дренажи удалены к 5-м суткам, послеоперационная рана зажила первичным натяжением, на 12-е сутки пациент был выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии.

Среднесрочные онкологические результаты лечения оценены при подробном контрольном обследовании через 12 мес после операции. Активно респираторных жалоб пациент не предъявлял, напротив,

отмечал уменьшение одышки и повышение толерантности к физическим нагрузкам.

При контрольной СКТ грудной клетки, брюшной полости и головного мозга признаков прогрессирования опухоли, а также данных, свидетельствующих о рецидиве остеомиелита, не выявлено. Правое легкое расправлено, воздушно, анастомозы — без признаков местного рецидива (рис. 9).

При контрольной бронхоскопии трахеобронхиальные анастомозы состоятельны, без признаков рецидива и роста грануляций. Просветы главных, долевых и сегментарных бронхов достаточны (рис. 10).

Динамика показателей функции внешнего дыхания представлена на рис. 11. Обращает на себя внимание, не только отсутствие снижения параметров ФВД после операции, но и существенный прирост ЖЕЛ и ОФВ1, что связано с восстановлением адекватной вентиляции

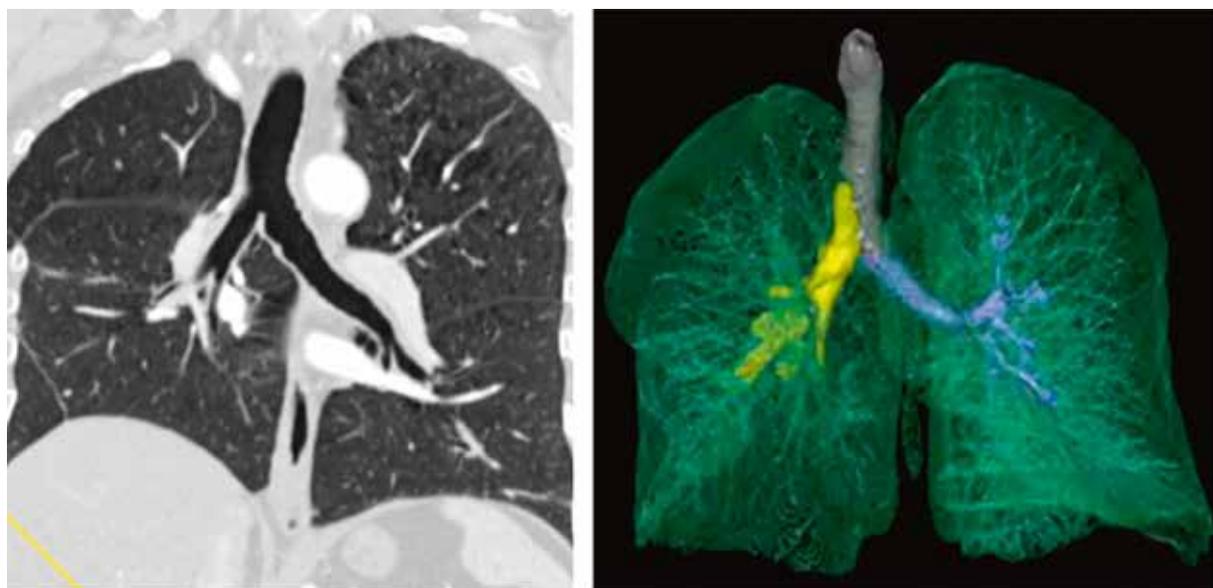


Рис. 9. СКТ пациента И. после операции

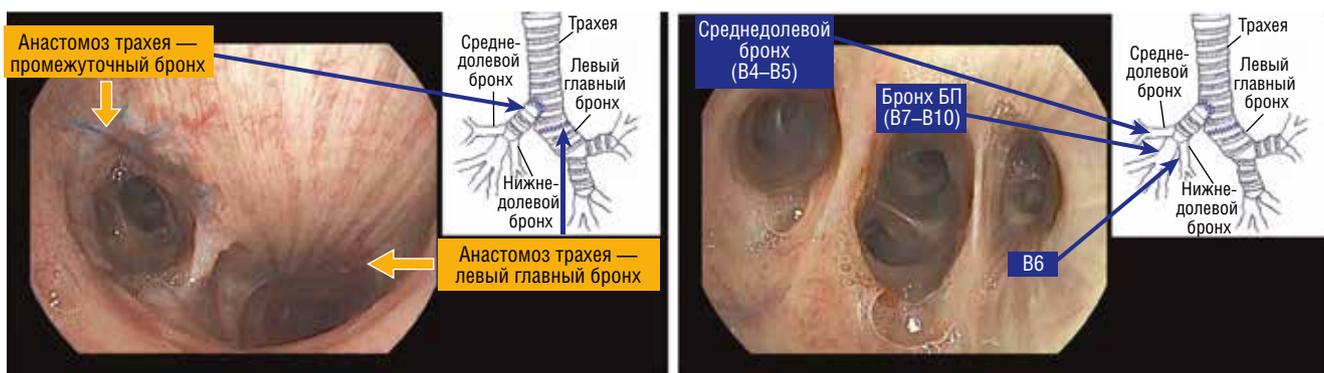


Рис. 10. Вид трахеобронхиальных анастомозов (а); сохраненные просветы бронхов правого легкого (б)

средней и нижней долей правого легкого, а также с подобранной пульмонологами коррективной терапией ХОБЛ.

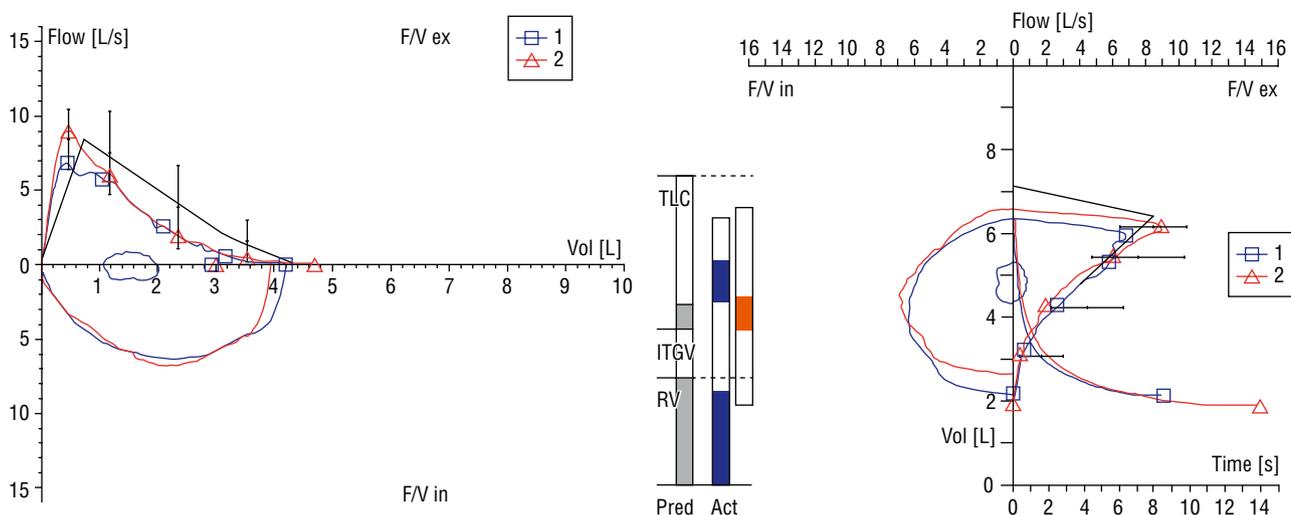
Важным критерием эффективности проведенного лечения является качество жизни пациента. Мы использовали шкалу SF-36, согласно которой основные параметры качества жизни больного приближаются к максимальным (рис. 12).

Учитывая торакотомный доступ, а также последующую резекцию ребер по поводу остеомиелита, риск развития хронического болевого синдрома у пациента представлялся нам достаточно высоким. Однако как по данным SF-36, так и по результатам углубленного опросника по особенностям болевого синдрома PainDetect признаков хронического болевого синдрома выявлено не было (рис. 13); также не обнаружено данных, свидетельствующих о нейропатическом компоненте боли (2 балла из 35).

Таким образом, среднесрочные результаты подтвердили высокую эффективность проведенного лечения. Продолжено динамическое наблюдение за пациентом.

## Обсуждение результатов

Легочное кровотечение является достаточно частым осложнением центрального рака легкого [1, 2]. Проведение различных вариантов комбинированного лечения (лучевой, химио-иммунотерапии и т.п.) у данной категории пациентов сопряжено с высоким риском развития рецидивов кровотечения, нередко приводящих к фатальным последствиям [16, 17]. Именно поэтому в клинической практике особое внимание уделяется лечебным манипуляциям, позволяющим добиться надежного гемостаза. Однако при переходе опухоли на проксимальные отделы главных бронхов и бифуркацию трахеи стандартные методы остановки легочного кровотечения малоэффективны. В то же время на фоне проведения исключительно паллиативной или симптоматической терапии подавляющее большинство таких больных погибает в течение 6–8 мес [18]. В такой ситуации у части пациентов с местнораспространенным раком легкого



Показатели ФВД	До операции	После операции
ЖЕЛ	3,4 л — 67%	↑ 4,7 — 107% ↑
ОФВ <sub>1</sub>	2,06 л — 61%	↑ 3,00 — 88% ↑
Индекс Тиффно	59%	↑ 70% ↑

Рис. 11. Спирограмма пациента И. после операции и динамика показателей функции внешнего дыхания



Рис. 12. Результаты изучения качества жизни пациента И. по анкете SF-36

выполнение сложных трахеобронхиальных резекций легких позволяет не только справиться с жизнеугрожающим легочным кровотечением, но и добиться удовлетворительных онкологических результатов путем выполнения радикальной операции [7–9]. Одной из главных проблем в выборе объема резекции легкого и вариантов хирургического вмешательства является необходимость принятия решения в условиях серьезного дефицита времени у пациента, находящегося в условиях реанимационного отделения, где комплексное обследование с целью стадирования заболевания, оценки параметров функциональной операбельности

и полноценная предоперационная подготовка невозможны в полном объеме. В своей клинической практике мы уделяем большое внимание не только соблюдению онкологических принципов, но и функциональной составляющей подобных операций, и поэтому стараемся использовать органосохраняющие (в том числе трахео-бронхопластические) резекции легких [10].

Хирургическое вмешательство в представленном нами клиническом наблюдении проводилось на фоне интубации трахеи двупросветной трубкой с надежной изоляцией бронхов левого легкого от возможной

**rainDETECT** **ОПРОСНИК ПО БОЛИ**

Дата: 17.11.2023 Пациент: Фамилия: И [ ] Имя: В [ ]

Как бы Вы оценили интенсивность боли, которую испытываете сейчас, в настоящий момент?  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 боли нет максимальная

Как бы Вы оценили интенсивность наиболее сильного приступа боли за последние 4 недели?  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 боли не было максимальная

В среднем, насколько сильной была боль в течение последних 4 недель?  
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 боли не было максимальная

Отметьте крестиком картинку, которая наиболее точно отражает характер протекания боли в Вашем случае:

Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности

Непрерывная боль с периодическими приступами

Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними

Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними

Пожалуйста, заштрихуйте на рисунке одну область, где Вы испытываете наиболее сильную боль

Отдает ли боль в другие области тела?  
 да  нет   
 Если отдает, пожалуйста, укажите стрелочкой, в каком направлении.

Испытываете ли Вы ощущение жжения (например, как при ожоге крапивой) в области, которую отметили на рисунке?  
 совсем нет  едва заметное  незначительное  умеренное  сильное  очень сильное

Ощущаете ли Вы покалывание или пощипывание в области боли (как покалывание от онемения или слабого электрического тока)?  
 совсем нет  едва заметное  незначительное  умеренное  сильное  очень сильное

Возникают ли у Вас болезненные ощущения в указанной области при легком соприкосновении (с одеждой, одеялом)?  
 совсем нет  едва заметные  незначительные  умеренные  сильные  очень сильные

Возникают ли у Вас резкие приступы боли в указанной области, как удар током?  
 совсем нет  едва заметные  незначительные  умеренные  сильные  очень сильные

Возникают ли у Вас иногда болезненные ощущения в указанной области при воздействии холодного или горячего (например, воды, когда Вы моетесь)?  
 совсем нет  едва заметные  незначительные  умеренные  сильные  очень сильные

Ощущаете ли Вы онемение в указанной области?  
 совсем нет  едва заметное  незначительное  умеренное  сильное  очень сильное

Вызывает ли боль легкое нажатие на указанную область, например, нажатие пальцем?  
 совсем нет  едва заметную  незначительную  умеренную  сильную  очень сильную

(заполняется врачом)

совсем нет    едва заметное    незначительное    умеренное    сильное    очень сильное

x 0 = 0    x 1 =    x 2 =    x 3 =    x 4 =    x 5 =

Общее количество баллов    из 35

Рис. 13. Результаты анкетирования пациента по шкале PainDetect

интраоперационной аспирации кровью. Это позволило нам на первом этапе выполнить видеоассистированную медиастинальную лимфаденэктомию (ВАМЛА) не только с целью билатеральной лимфодиссекции,

но и с целью мобилизации трахеи и левого главного бронха для уменьшения натяжения в зоне трахеобронхиальных анастомозов [11, 12]. Такой подход особенно актуален для выбранного нами варианта

реконструкции с реимплантацией промежуточного бронха в трахею, что сопряжено с большим натяжением, для уменьшения которого, помимо ВАМЛА («медиастиноскопического релиза»), мы также использовали рассечение перикарда ниже правой легочной вены («перикардальный релиз») и фиксацию подбородка к груди.

По данным литературы, подобные длительные и сложные реконструктивные операции сопряжены с высоким риском «нехирургических» осложнений в раннем послеоперационном периоде [13–15], с чем мы и столкнулись у нашего пациента. Однако благодаря слаженной работе хирургов, анестезиологов-реаниматологов, пульмонологов, кардиологов, неврологов в условиях многопрофильного стационара удалось успешно справиться с возникшими осложнениями, что позволило не только выписать пациента в удовлетворительном состоянии, но и провести ему адъювантную химиотерапию (с учетом pIIA стадии) в установленные сроки.

Проведение адъювантной терапии при стадии T4N1M0 рекомендовано как отечественными, так и зарубежными гайдлайнами, и позволяет улучшить отдаленные результаты противоопухолевого лечения [3, 4]. Однако химиотерапия не лишена побочных эффектов, так, у нашего пациента после 3-го курса АХТ развился остеомиелит ребер. Благодаря согласованному и оперативному взаимодействию химиотерапевтов и торакальных хирургов пациенту было выполнено своевременное хирургическое вмешательство (резекция IV, V ребер справа) с хорошим эффектом.

Пятилетняя выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого T4N1M0 (IIIA стадии) со-

ставляет 15–57% [19–21]. В нашем клиническом наблюдении при контрольном обследовании через год после операции не было выявлено признаков прогрессирования заболевания, что позволяет надеяться на хороший отдаленный результат. Важно отметить, что онкологическая целесообразность выбранной лечебной тактики коррелирует с хорошим качеством жизни больного и улучшением показателей функции внешнего дыхания через год после операции. Так, ОФВ<sub>1</sub> увеличился с 2,06 л до 3,00 л, что стало возможным благодаря сохранению средней и нижней долей правого легкого и улучшению условий их вентиляции после удаления опухоли.

## Заключение

Осложненный центральный рак легкого создает серьезные трудности как для хирургического, так и для нехирургических методов лечения пациентов. У тщательно отобранных больных с осложненным центральным раком верхнедолевого бронха справа с переходом на главный бронх и трахею может быть выполнена радикальная органосохраняющая операция: верхняя лобэктомия справа с резекцией бифуркации трахеи. Выполнение подобных операций сопряжено с высоким риском осложнений и требует дополнительных мер профилактики и лечения, а для достижения хороших среднесрочных результатов хирургического вмешательства у таких пациентов необходимо слаженное взаимодействие специалистов различного профиля: торакальных хирургов, эндоскопистов, онкологов, анестезиологов-реаниматологов, пульмонологов, кардиологов.

## Список литературы

1. Reck M., Barlesi F., Crinò L., Henschke C.I., Isla D., Stiebler S., Spigel D.R. Predicting and managing the risk of pulmonary haemorrhage in patients with NSCLC treated with bevacizumab: a consensus report from a panel of experts. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2012; 23 (5): 1111–1120. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr463>.
2. Issoufou I., El Alami H., Belliraj L., Harmouchi H., Ammor F.Z., Lakranbi M., Ouadnouni Y., Smahi M. Surgery of tracheobronchial carcinoid tumours: Activity report. *Rev. Mal. Respir.* 2020 Feb; 37 (2): 117–122. (In French). doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.08.007>.
3. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M., Senan S., Waller D.A., Vansteenkiste J., Escrui C., Peters S., ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2017 Jul 1; 28; <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>.
4. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. et al. Non-small cell lung cancer, Version 2.2021 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2021; 19 (3), 254–266. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0013>.
5. Паршин В.Д., Порханов В.А. Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии. М.: Альди-Принт, 2010. 480 с.: ил. [Parshin V.D., Porchanov V.A. Tracheal surgery and atlas of operative surgery. Moscow: Aldi-Print 2010. 480 (In Russ.)].
6. Перельман М.И. Хирургия трахеи. М.: Медицина, 1972. 220 с. [Perelman M.I. Tracheal surgery. Moscow: Medicine, 1972. 220 (In Russ.)].
7. Porchanov V.A., Poliakov I.S., Selvaschuk A.P. et al. Indications and results of sleeve carinal resection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22: 685–694. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(02\)00523-7](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(02)00523-7).
8. Левченко Е.В., Ергнян С.М., Шутов В.А., Барчук А.С. Хирургические вмешательства с циркулярной резекцией бифуркации трахеи при лечении больных со злокачественными новообразованиями бронхов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2016; (1): 16–22. [Levchenko E.V., Ergnyan S.M., Shutov V.A., Barchuk A.S. Surgical interventions with tracheal bifurcation circular resection in bronchial cancer treatment. *Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova* 2016; (1): 16–22 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161216-22>.

9. *Orlowski T.M., Dziedzic D.* Carinal Resection and Reconstruction. *Thorac. Surg. Clin.* 2018 Aug; 28 (3): 305–313. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.04.003>.
10. *Frist W.H., Mathisen D.J., Hilgenberg A.D., Grillo H.C.* Bronchial sleeve resection with and without pulmonary resection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987; 93: 350–357. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)36412-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)36412-8).
11. *Broussard B., Mathisen D.J.* Tracheal release maneuvers. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2018; 7: 293–298. <https://doi.org/10.21037/acs.2018.01.14>.
12. *Атюков М.А., Петров А.С., Скороход А.А., Земцова И.Ю., Новикова О.В., Мищеряков С.А., Мартынихина М.С., Жемчугова-Зеленова О.А., Яблонский П.К.* Успешный опыт выполнения одномоментной видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии и видеоторакоскопической бронхопластической лобэктомии при центральном раке левого легкого. *Вопросы онкологии* 2022; 68, 5: 674–684. [Атюков М.А., Петров А.С., Скороход А.А., Земцова И.Ю., Новикова О.В., Мищеряков С.А., Мартынихина М.С., Жемчугова-Зеленова О.А., Яблонский П.К. Successful experience of simultaneous video-assisted mediastinal lymphadenectomy and videothoracoscopic sleeve lobectomy for central cancer of the left lung 2022; 68, 5: 674–684 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-674-684>.
13. *Mitchell J.D., Mathisen D.J., Wright C.D. et al.* Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 121: 465–471. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.112832>.
14. *Frist W.H., Mathisen D.J., Hilgenberg A.D., Grillo H.C.* Bronchial sleeve resection with and without pulmonary resection. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 1987; 93: 350–357. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)36412-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)36412-8).
15. *Chen L., Wang Z., Zhao H., Maurizi G., Miyazaki T., Waseda R., Yao F.* Carinal resection and reconstruction with complete pulmonary parenchyma preservation: a single-institution analysis of 36 cases. *Transl. Lung Cancer Res.* 2021 Dec; 10 (12): 4526–4537. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-937>.
16. *Dickhoff C., Dahele M., Hashemi S.M., Senan S., Smit E.F., Hartemink K.J., Paul M.A.* Surgical Treatment of Complications After High-Dose Chemoradiotherapy for Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2017 Aug; 104 (2): 436–442. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.02.055. Epub 2017 May 26. PMID: 28552373.
17. *Feddock J., Cleary R., Arnold S., Shelton B., Sinha P., Conrad G., Chen L., Rinehart J., MCGarry R.* Risk for fatal pulmonary hemorrhage does not appear to be increased following dose escalation using stereotactic body radiotherapy (SBRT) in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. RadioSurg. SBRT.* 2013; 2 (3): 235–242. PMID: 29296366; PMCID: PMC5658815.
18. *Razazi K., Parrot A., Khalil A., Djibre M., Gounant V., Assouad J., Carette M.F., Fartoukh M., Cadranet J.* Severe haemoptysis in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Eur. Respir. J.* 2015 Mar; 45 (3): 756–764. doi: 10.1183/09031936.00010114. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25359349.
19. *Guberina N., Pöttgen C., Schuler M., Guberina M., Stamatis G., Plönes T., Metznermacher M., Theegarten D., Gauler T., Darwiche K., Aigner C., Eberhardt W.E.E., Stuschke M.* Long-term survival of patients with central or > 7 cm T4 N0/1 M0 non-small-cell lung cancer treated with definitive concurrent radiochemotherapy in comparison to trimodality treatment. *Radiat Oncol.* 2022 Jul 16; 17 (1): 126. doi: 10.1186/s13014-022-02080-9. PMID: 35842712; PMCID: PMC9288731.
20. *Kozower B.D., Larner J.M., Detterbeck F.C., Jones D.R.* Special treatment issues in non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e369S–e399S.
21. *Yildizeli B., Dartevelle P.G., Fadel E., Mussot S., Chapelier A.* Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: the benefit is worth the risk. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (4): 1065–1075.

Поступила в редакцию: 28.02.2024 г.

### Сведения об авторах:

*Атюков Михаил Александрович* — кандидат медицинских наук, врач — торакальный хирург, заведующий торакальным хирургическим отделением СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: mifodiy77@mail.ru; ORCID 0000-0001-6686-6999;

*Петров Андрей Сергеевич* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач — торакальный хирург СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: petrovan15@mail.ru; ORCID 0000-0001-8422-1342;

*Земцова Ирина Юрьевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач — торакальный хирург СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID 0000-0002-4587-601X; e-mail: zemtsova2908@gmail.com;

*Жемчугова-Зеленова Ольга Александровна* — аспирант кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: zhemolya@yandex.ru; ORCID 0000-0002-9538-243X;

*Новикова Ольга Викторовна* — врач — анестезиолог-реаниматолог СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID 0000-0002-5501-7120;

*Мищеряков Сергей Алексеевич* — врач — торакальный хирург, бронхолог СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID 0000-0001-7091-8923;

*Мартынихина Мария Сергеевна* — врач-бронхолог СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID 0000-0002-8506-8893;

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; первый проректор по медицинской деятельности, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: glhirurg2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

# Опыт применения биорезорбируемых имплантатов для коррекции объема плевральной полости и оценка их биосовместимости

Т.К. Токаев<sup>1,3</sup>, А.О. Штыхно<sup>3</sup>, А.С. Бикбаев<sup>1</sup>, В.К. Токаев<sup>4</sup>,  
Д.В. Плоткин<sup>2,3</sup>, М.В. Сеницын<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва

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

<sup>3</sup>Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>4</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии

## Application experience of bioresorbable implants in correcting the volume of the pleural cavity and their biocompatibility assessment

T. Tokaev<sup>1,3</sup>, A. Shtykhno<sup>3</sup>, A. Bikbaev<sup>1</sup>, V. Tokaev<sup>4</sup>,  
D. Plotkin<sup>2,3</sup>, M. Sinitsyn<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow

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

<sup>3</sup>Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control Government Department of Health

<sup>4</sup>Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the FSBI National Medical Research Radiological Centre

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Цель исследования:** обосновать в эксперименте использование биорезорбируемых биополимерных плевральных имплантатов из полилактида и поликапролактона (PLA/PCL) для коррекции объема грудной клетки. **Материалы и методы.** В качестве экспериментальных животных использовались кролики — половозрелые самки породы шиншилла, возраст 1–1,5 года, масса 3500–4300 г. Количество особей — 5. Для изу-

чения изменений в имплантатах и местных реакций тканей *in vivo*, в максимально приближенных к клиническим условиям применения, использовали метод интраплевральной имплантации. В качестве имплантатов использовались биорезорбируемые высокопористые образцы на основе полилактида и поликапролактона (PLA/PCL) с разным соотношением полимеров и степенью пористости. Оценка имплантата и местных реакций тканей осуществлялась за пять имплантационных

периодов: 7, 21, 54, 66 и 78 нед. **Результаты.** При изучении морфологической картины в имплантатах в течение длительного эксперимента наблюдали хорошую биосовместимость, что проявлялось отсутствием некроза в имплантатах и окружающих тканях. В прилежащих мягких тканях (легкое, плевра, мягкие ткани грудной стенки) в первом и втором имплантационном периодах отмечаются минимальные реактивные изменения в виде очагового фиброза мышечных волокон, очаговой мононуклеарной инфильтрации в фиброзной ткани. **Заключение.** При изучении морфологических изменений в имплантате и прилежащих тканях грудной стенки отмечено отсутствие некроза и гнойно-воспалительных изменений как в самом имплантате, так и в окружающих тканях грудной стенки и легкого. Доказано, что высокопористый плевральный имплантат на основе полилактида и поликапролактона является безопасным и перспективным материалом для коррекции объема грудной клетки. Это может быть востребовано как в общей торакальной хирургии, так и для хирургического лечения пациентов с распространенным туберкулезом легких.

**Ключевые слова:** биополимеры, полилактид, поликапролактон, биосовместимый имплантат, плевральный имплантат, коррекция объема грудной клетки

### Summary

**Objective:** To substantiate experimentally the possibility of using bioresorbable biopolymer pleural implants made of polylactide and polycaprolactone (PLA/PCL) to correct the volume of the chest. **Materials and methods.** Rabbits were used as experimental animals — mature

females of the Chinchilla breed, age 1–1.5 years, weight 3500–4300 g. The number of individuals were 5. For studying changes in implants and local tissue reactions in vivo, as close as possible to clinical conditions, the method of intrapleural implantation was used. Bioresorbable highly porous samples based on polylactide and polycaprolactone (PLA/PCL) with different polymer ratios and porosity degrees were used as implants. The implant and local tissue reactions were evaluated over five implantation periods: 7, 21, 54, 66 and 78 weeks. **Results.** The study of morphology in implants during a long experiment showed good biocompatibility, which was confirmed by the absence of necrosis in implants and surrounding tissues. In the first and second implantation periods minimal reactive changes were detected in the adjacent soft tissues (lung, pleura, soft tissues of the chest wall), existing as a focal fibrosis of muscle fibers, focal mononuclear infiltration of fibrous tissue. **Conclusion:** As a result of studying morphological changes in the implant and adjacent tissues of the chest wall, the absence of necrosis and purulent-inflammatory changes both in the implant itself and in the surrounding tissues of the chest wall and lung was confirmed. It has been proven that a highly porous pleural implant based on polylactide and polycaprolactone is a safe and promising material for correcting the volume of the chest, which can be in demand both in general thoracic surgery and for the surgical treatment of patients with advanced pulmonary tuberculosis.

**Keywords:** biopolymers, polylactide, polycaprolactone, biocompatible implant, pleural implant, chest volume correction

### Введение

В течение последних лет в Российской Федерации отмечается значительное улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу — снижение заболеваемости и смертности. В то же время одной из ведущих проблем фтизиатрии остается значительный рост частоты случаев болезни с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулезного комплекса (МБТ) и связанное с ним снижение эффективности лечения [1, 2]. Недостаточная эффективность химиотерапии в ряде наблюдений определяет необходимость применения хирургических методов лечения [3].

Одним из перспективных методов лечения пациентов с распространенным лекарственно устойчивым деструктивным туберкулезом легких являются коллапсохирургические операции. Применяемые до настоящего времени хирургические методы коррекции

объема плевральной полости (различные виды торакопластики, торакомиопластики, диафрагмопластика, оментопластика) травматичны, зачастую сопровождаются деформацией грудной клетки и выраженным послеоперационным болевым синдромом. В отличие от них, операция экстраплеврального пневмолиза с пломбировкой (имплантацией) принципиально отличается малым травматизмом [4–8].

Однако остается нерешенной проблема выбора имплантата. Известные имплантируемые материалы природного происхождения (коллаген, коллагеновые губки, структурированный коллаген, фибриноген, желатин, гиалуроновая кислота и др.) характеризуются быстрыми сроками резорбции, недостаточными для наступления коллапсохирургического эффекта [9–14]. Применение биостабильных материалов синтетического происхождения (пенополиуретан, стеклопластик, полиметилметакрилат, полистирол, силикон и др.)

часто сопровождается различными осложнениями воспалительного характера как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения [15–23].

Применение новых пломбировочных материалов в хирургии туберкулеза, отвечающих требованиям к физико-механическим и биологическим свойствам, привело бы к решению этих проблем.

В последнее время в различных хирургических специальностях отмечается тенденция к более широкому применению в клинической практике биологических имплантатов [18]. Синтетические полимеры полилактид и поликапролактон входят в состав различных биоматериалов и имплантатов, используемых в челюстно-лицевой хирургии, травматологии и ортопедии, а также в эндоваскулярной хирургии. Одним из основных преимуществ биологических имплантатов является резорбция — после достижения лечебного эффекта имплантат не требуется удалять. Несмотря на активное использование биополимеров в медицине, исследований по их применению в хирургии туберкулеза не проводилось, соответственно нет зарегистрированных медицинских изделий для этих целей.

Проведенный анализ данных литературы позволил установить основные требования к новым биополимерным имплантатам: низкая удельная плотность, соответствие модуля Юнга имплантата модулю упругости мягких тканей грудной клетки, контролируемость сроков резорбции имплантатов, способность замещаться в процессе резорбции собственной тканью, способность к неоваскуляризации. На основании этого определены перспективные образцы высокопористого биорезорбируемого материала на основе полилактида и поликапролактона, которые по физико-механическим свойствам отвечают необходимым требованиям в качестве потенциального материала для имплантата [18].

Таким образом, в настоящее время проведение научного исследования по обоснованию применения новых биополимеров в хирургии, включая хирургию туберкулеза органов дыхания, своевременно и актуально.

### Цель исследования

Обосновать в эксперименте использование биорезорбируемых биополимерных плевральных имплантатов из полилактида и поликапролактона (PLA/PCL) для коррекции объема грудной клетки.

### Материалы и методы исследования

#### Характеристика имплантируемых объектов

Экспериментальные образцы для имплантации были произведены в лабораториях Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

(г. Москва). В качестве исходных материалов для лабораторных образцов плевральных имплантатов были выбраны: поли(L-)лактид (PLA) марки 4032D «Nature Works» (США) со средневесовой молекулярной массой (Mw) 200 кДа и индексом полидисперсности (PDI) ~2; поликапролактон (PCL) № 440744 «SigmaAldrich» (США) со среднечисловой молекулярной массой (Mn) 80 кДа и индексом полидисперсности (PDI) ~2. В отделе нанобиоматериалов и структур Курчатовского центра на основе разработанной технологии методом сублимационной сушки замороженных растворов смеси полимеров PLA/PCL в 1,4-диоксане были изготовлены лабораторные образцы пористых материалов трех составов.

Образец № 1, состав — 3 масс.% смеси PLA/PCL в начальном растворе с соотношением полимеров 3:1, образец № 3, состав — 1,7 масс.% смеси PLA/PCL в начальном растворе с соотношением полимеров 1:1.

Варьируя состав полимерной смеси, задавали требуемую механическую жесткость системы на основе полилактида и поликапролактона в широком диапазоне — от модулей упругости, соответствующих мягким тканям, до модулей упругости, характерных для хрящевой ткани. Добавление поликапролактона в смесевую композицию приводило к заметному снижению модуля упругости.

Следует отметить, что предложенный подход настройки прочностных свойств губчатых материалов не изменял радикально их принципиальной цити- и гемосовместимости, так как варьировал лишь индекс соотношения полилактида и поликапролактона. Для губчатых материалов, примененных в данном исследовании, модули упругости имели следующие значения:  $1800 \pm 250$  кПа (образец 1),  $1240 \pm 320$  кПа (образец 2),  $97,7 \pm 9,5$  кПа (образец 3).

### Экспериментальная модель

В качестве экспериментальных животных использовались пять половозрелых кроликов-самок породы шиншилла, возраст 1–1,5 года, масса 3500–4300 г.

Для исследования имплантатов и местных реакций тканей *in vivo*, в максимально приближенных к клиническим условиям применения, использовали метод интраплевральной имплантации. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными, декларированными в «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 170», а также руководствуясь ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами» [24] и стандартом ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными» [25].

### Сроки эксплантации

Оценка имплантата и местных реакций тканей осуществлялась за пять имплантационных периодов: 7, 21, 54, 66 и 78 нед; животных выводили из эксперимента путем передозировки средств для наркоза. На каждую точку эксплантации использовалось по одному животному.

Фрагменты ткани фиксировали в забуференном формалине, проводили в автоматическом режиме (изоприл), заливали в парафиновые блоки, нарезали на микротоме толщиной 2 мкм. Гистологические микропрепараты изучали под микроскопом AXIO Imager A1 с микрофото съемкой на цифровую камеру CanonPowerShot A640. Сканированные изображения препаратов получали на цифровом сканере

NikonSuperCoolscan 8000 ED (масштабная линия на сканах — 1 мм).

Кроме того, морфологическую картину имплантатов, ложе и окружающих тканей оценивали согласно ГОСТ ISO 10993-6-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации» [26] (табл. 1).

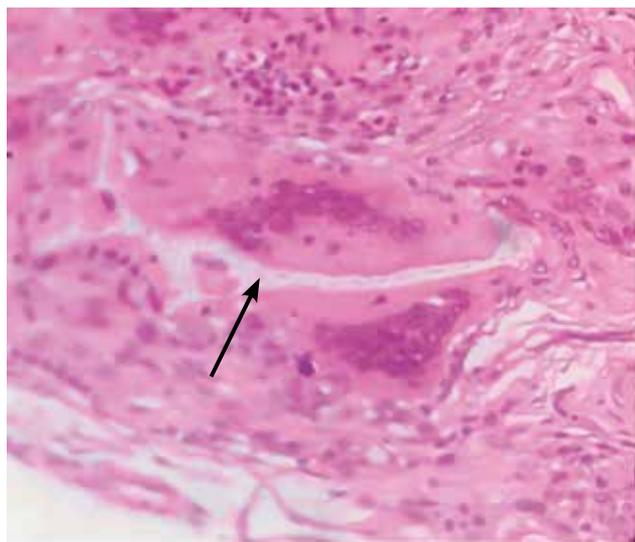
Оценка результатов в соответствии с балльной системой: не обладает раздражающим действием — от 0 до 2,9 балла, обладает легким раздражающим действием — от 3,0 до 8,9 балла, умеренное раздражающее действие — от 9,0 до 15,0 баллов, тяжелое раздражающее действие >15 баллов [26].

Таблица 1

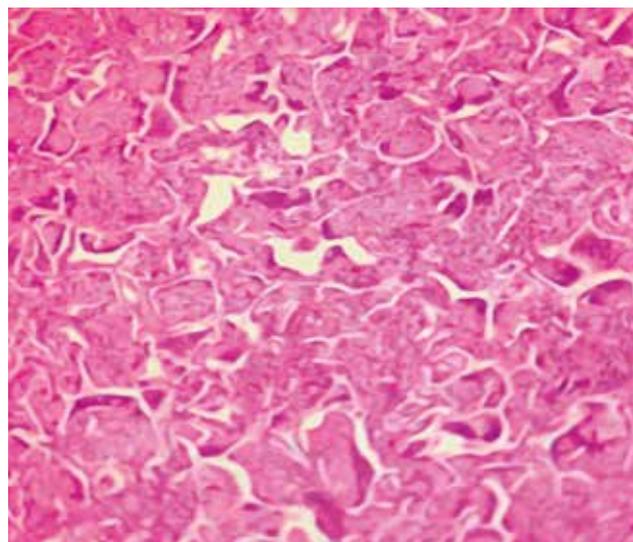
### Гистологическая системы оценки — тип клетки/ответная реакция

Тип клетки/ ответная реакция	Балл				
	0	1	2	3	4
Полиморфноядерные клетки	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Лимфоциты	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Плазменные клетки	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Макрофаги	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Гигантские клетки	0	Редко, 1–2	3–5	Обильный инфильтрат	Пласты
Некроз	0	Минимальный	Легкий	Средний	Тяжелый

\* Число клеток на одно поле при увеличении  $\times 400$ .



а



б

**Рис. 1.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации в первом имплантационном периоде (7 нед): а — гигантская многоядерная клетка инородных тел с признаками фагоцитоза материала имплантата (частица имплантата указана стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 1000$ ; б — материал имплантата между гигантскими клетками инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

## Результаты и их обсуждение

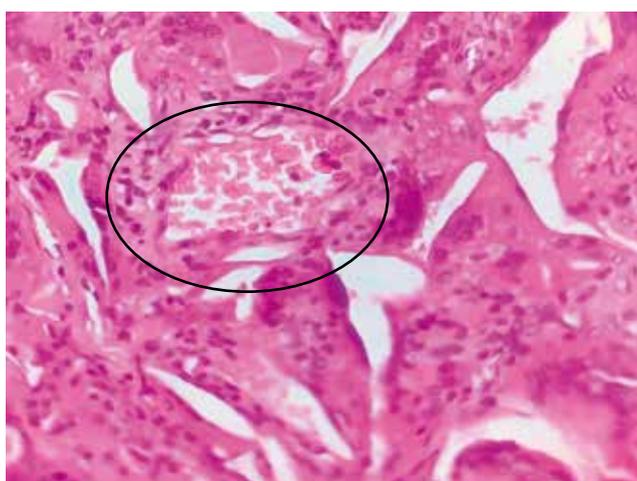
### Морфологическая картина и динамика изменений в имплантатах в различные сроки после интраплевральной имплантации

При морфологическом исследовании имплантатов в первом имплантационном периоде к 7-й неделе вокруг образцов отмечено формирование тонкой фиброзной капсулы, что подтверждено окраской по Ван-Гизону. Имплантаты полностью замещались гигантскими многоядерными клетками инородных тел. В гигантских многоядерных клетках типа инородных тел зафиксированы признаки фагоцитоза материала имплантата в виде бесформенных полупрозрачных,

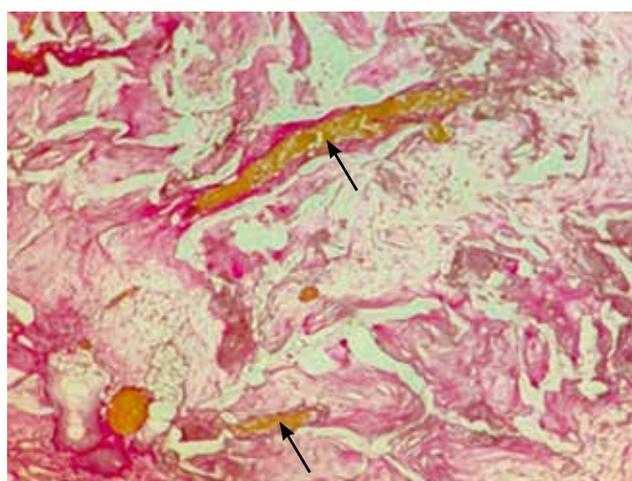
бесцветных или слабо базофильных (местами с легким сероватым оттенком) масс (рис. 1, а). Материал имплантата визуализирован также между гигантскими многоядерными клетками инородных тел (рис. 1, б).

В этот же период отмечено начало васкуляризации, субкапсулярно сформированы сосуды капиллярного типа (рис. 2, а), в то время как ко второму имплантационному периоду отмечено формирование сосудов более крупного диаметра — синусоидного типа (рис. 2, б). В толще имплантата выявлена слабо выраженная мелкоочаговая лимфоидная инфильтрация.

Фиброзные изменения в различных типах имплантатов отличаются друг от друга. Так, в образце № 3 (1,7%) отмечается слабо выраженный фиброз (рис. 3, а),

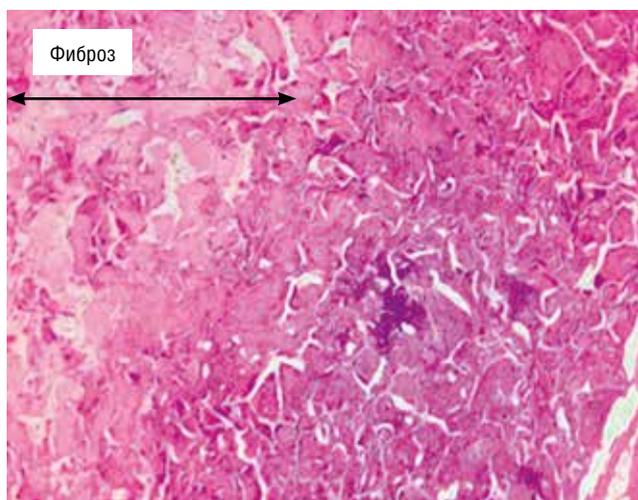


а

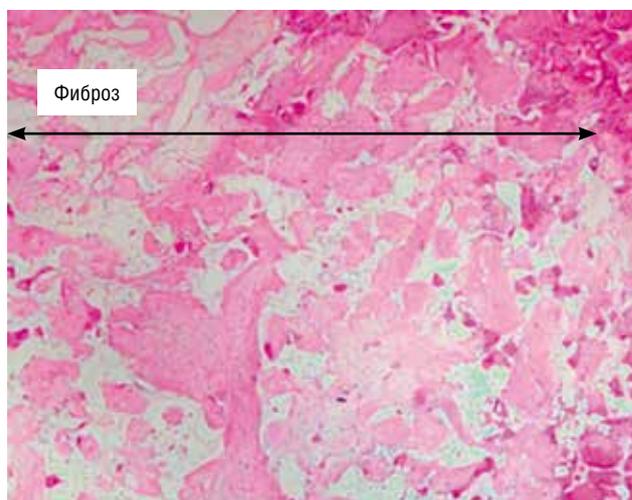


б

**Рис. 2.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации в первом имплантационном периоде (7 нед): а — сосуд капиллярного типа в имплантате (обведен). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; б — сосуды синусоидного типа (указаны стрелками). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 200$



а



б

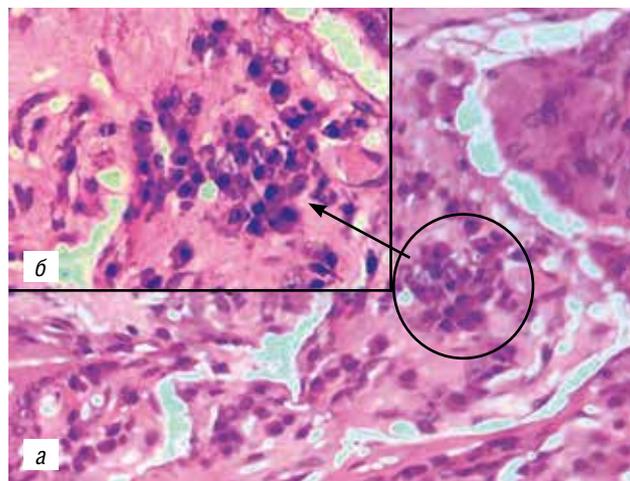
**Рис. 3.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации в первом имплантационном периоде (7 нед): а — образец № 3 (1,7%). Мелкоочаговый фиброз имплантата. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; б — образец № 1 (3%) Субтотальный фиброз имплантата. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

а в образце № 1 (3%) — субтотальный фиброз (рис. 3, б). В прилежащей плевре отчетливо определяется мелкоочаговая плазматическая реакция. В прилежащих мягких тканях (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая клетчатка) патологических изменений не выявлено.

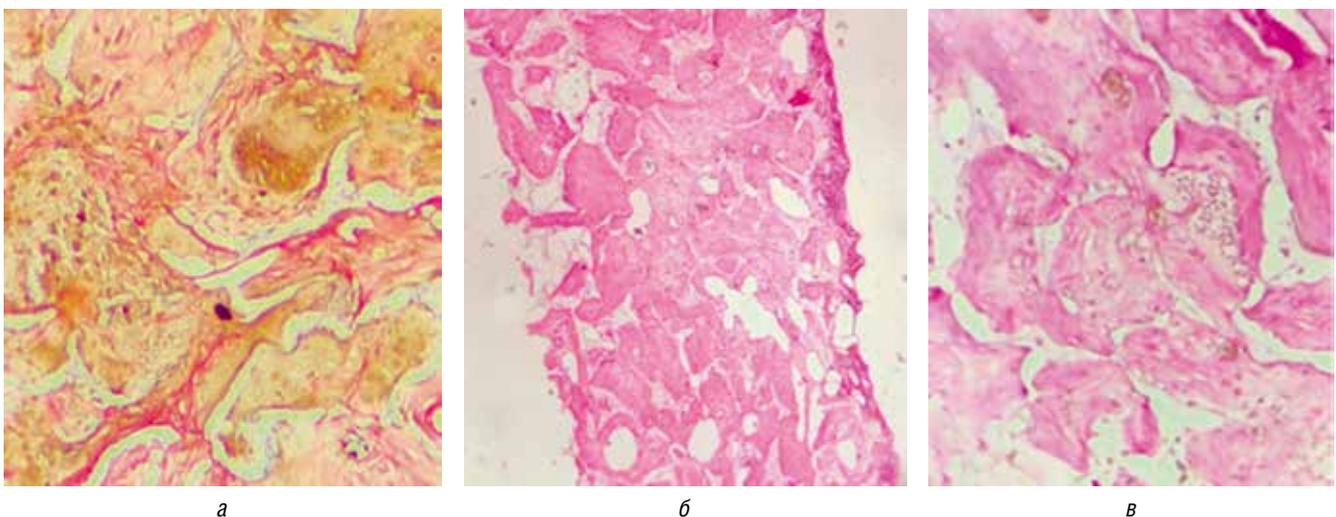
Во втором имплантационном периоде, на 21-й неделе, при морфологическом исследовании выявлено, что гигантские клетки инородных тел расположены в толще имплантата несколько более плотно по сравнению с первым имплантационным периодом. Это обусловлено некоторым уменьшением количества материала имплантата между гигантскими многоядерными клетками типа инородных тел. При этом фагоцитоз материала имплантатов сохраняется, в цитоплазме ги-

гантских клеток инородных тел определяются частицы материала композитного имплантата. Мелкоочаговая мононуклеарная инфильтрация лимфоидного характера выражена больше, чем в первом имплантационном периоде, что проявляется большим количеством инфильтратов. На рис. 4 на примере образца № 3 (1,7%) представлены скопления плазматических клеток в толще имплантата (рис. 4, а, б). Помимо капилляров, визуализируются крупные сосуды синусоидного типа.

В образце № 3 (1,7%) выявлен слабо выраженный фиброз в виде тонких одиночных коллагеновых волокон (рис. 5, а). Оценить изменения в образце № 1 (3%) не представилось возможным по причине развития субтотального фиброза, что подтверждено окраской на соединительную ткань (по Ван-Гизону) (рис. 5, а, б).



**Рис. 4.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации на втором имплантационном периоде (21 нед): а — мелкоочаговая плазматическая инфильтрация в имплантате; б — фрагмент рис. 4, а. Окраска гематоксилином и эозином: а —  $\times 200$ ; б —  $\times 400$



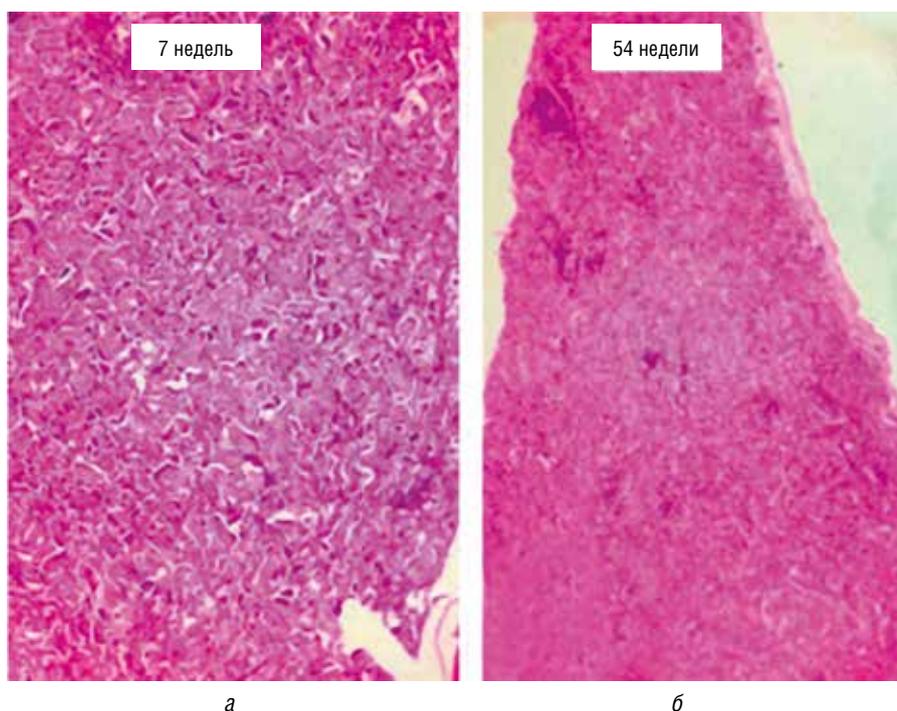
**Рис. 5.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации на втором имплантационном периоде (21 нед): а — слабо выраженный фиброз в образце № 3 (коллагеновые волокна окрашены в красный цвет). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 100$ ; б — субтотальный фиброз образца № 1. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ; в — фиброз образца № 1, фрагмент предыдущего рисунка (фиброзная ткань окрашена в красный цвет). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 200$

К третьему имплантационному периоду, на 54-й неделе, гигантские клетки инородных тел в имплантате располагаются более плотно по сравнению с первым и вторым имплантационными периодами (7 нед и 21 нед). Количество материала имплантата уменьшается по сравнению с первым и вторым имплантационными периодами (7 нед и 21 нед) (рис. 6, а, б).

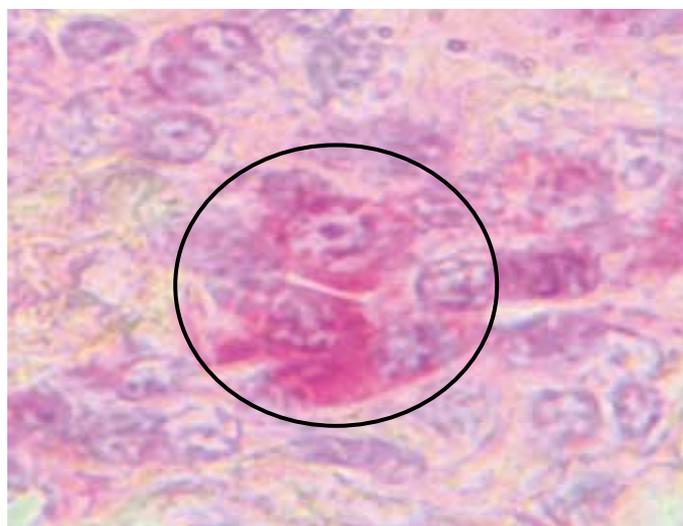
В сравнении с образцом № 3 (1,7%) количество материала имплантата между гигантскими клетка-

ми инородных тел в образце № 1 (3%) несколько больше, гигантские клетки располагаются более рыхло. Лимфоидная инфильтрация менее выражена по сравнению с первым имплантационным периодом (7 нед), в инфильтрате встречаются единичные плазматические клетки, что подтверждено окраской по Браше (рис. 7).

Обращает на себя внимание, что лимфоидная инфильтрация в образце № 1 (3%) менее выражена



**Рис. 6.** Общий вид имплантатов в сроке 7 нед (а) и 54 нед (б). В сроке 54 нед (третий имплантационный период) материал имплантата между гигантскими клетками инородных тел практически отсутствует, клетки располагаются вплотную друг к другу. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$



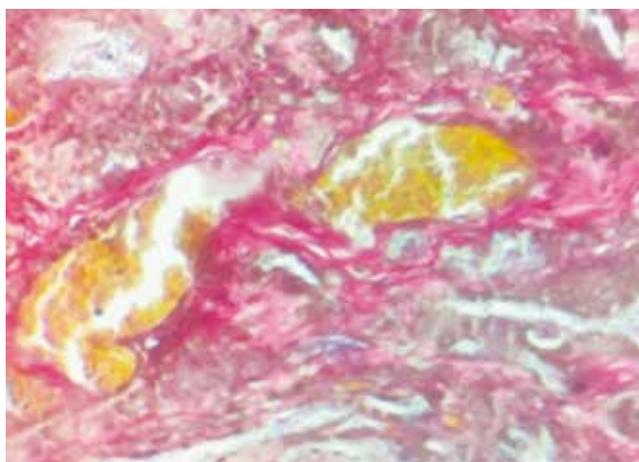
**Рис. 7.** Морфологическая картина в имплантатах при интраплевральной имплантации в третьем имплантационном периоде (54 нед): плазматические клетки в составе инфильтрата в имплантате (цитоплазма плазматических клеток окрашена в розово-малиновый цвет). Окраска по Браше,  $\times 1000$

по сравнению с образцом № 3 (1,7%), но различия в выраженности инфильтрации незначительные. Отмечается диффузный, умеренно выраженный фиброз имплантата, который более заметен в образце № 1 (3%) по сравнению с образцом № 3 (1,7%). Сосуды располагаются не только субкапсулярно, но и в толще имплантата: сосуды капиллярного, синусоидного типа и единичные более крупные сосуды (рис. 8). В легком и мягких тканях изменений не отмечено.

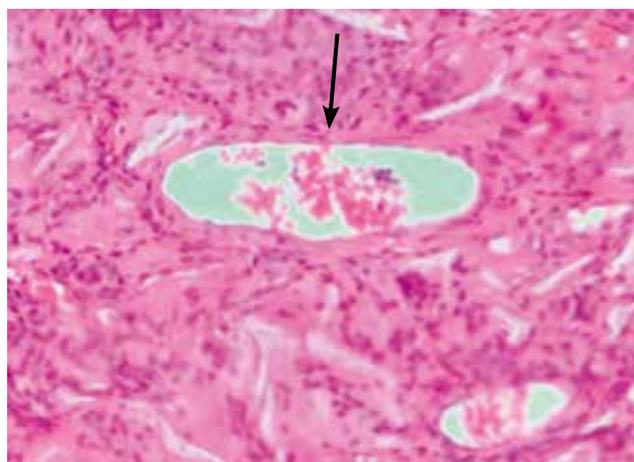
В четвертом имплантационном периоде (66 нед) зафиксированы следующие особенности микроскопической картины. В образце № 3 (1,7%) гигантские клетки инородных тел расположены несколько более плотно, чем в третьем имплантационном периоде (1,7% — 54 нед), между гигантскими клетками инородных тел практически отсутствует материал имплантата

(рис. 9). Между гигантскими клетками инородных тел располагаются одноядерные макрофаги.

Гигантские клетки инородных тел в образце № 1 (3%) расположены несколько плотнее по сравнению с тем же образцом третьего имплантационного периода, но менее плотно, чем в параллельной группе — в образце № 3 (1,7% — 66 нед). Сохраняются признаки фагоцитоза частиц материала имплантата, но количество фагоцитирующих гигантских клеток снижено. В образце № 3 (1,7%) инфильтрация менее выражена по сравнению с тем же образцом третьего имплантационного периода (1,7% — 54 нед). В образце № 1 (3%) инфильтрация практически идентична таковой в группе третьего имплантационного периода (3% — 54 нед). Фиброз диффузный, умеренно выраженный, более выражен в образце № 3 (1,7%) (рис. 10). В толще

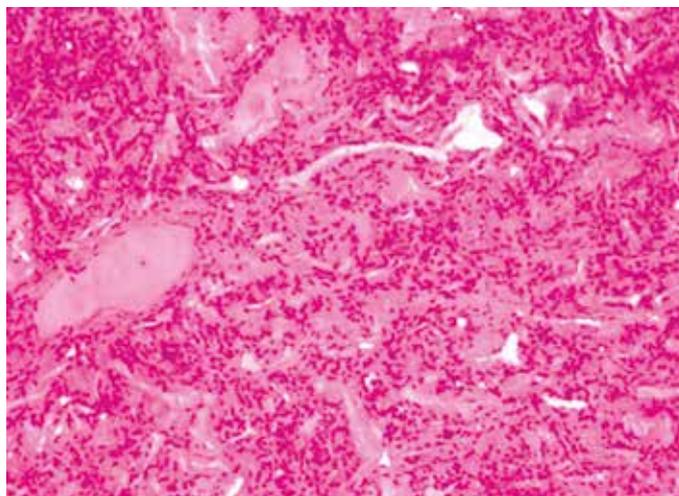


а

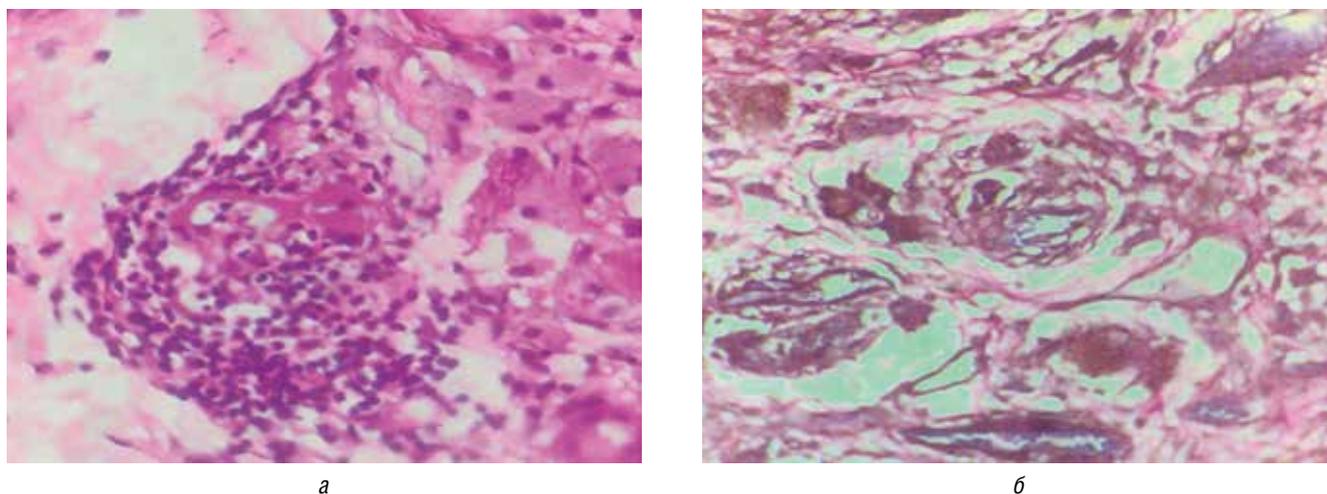


б

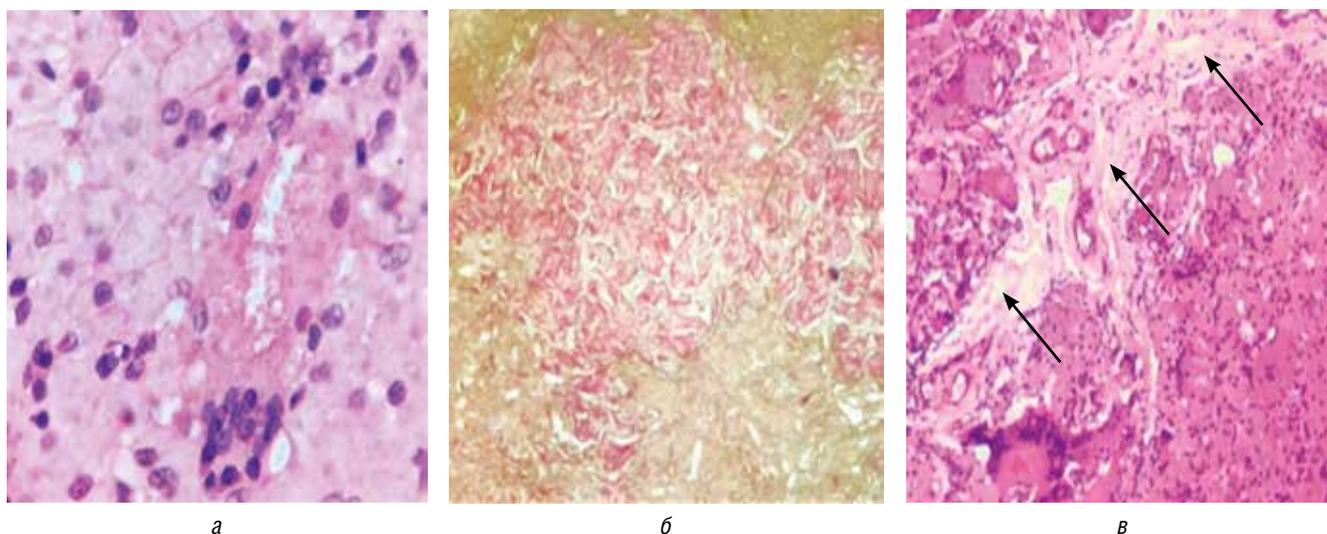
**Рис. 8.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации на третьем имплантационном периоде (54 нед): а — сосуды синусоидного типа в толще имплантата. Окраска по Ван-Гизону,  $\times 20$ ; б — более крупный сосуд (артерия) в толще имплантата. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$



**Рис. 9.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации на четвертом имплантационном периоде (66 нед): скудное количество материала имплантата между гигантскими клетками инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$



**Рис. 10.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации на четвертом имплантационном периоде (66 нед): *а* — мелкоочаговая лимфоидная инфильтрация в материале имплантата, инфильтрат вокруг погибающей гигантской клетки инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; *б* — диффузный фиброз в имплантате. Окраска по Ван-Гизону,  $\times 400$



**Рис. 11.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации на пятом имплантационном периоде (78 нед): *а* — макрофагальная реакция в имплантате. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; *б* — мелкоочаговый фиброз имплантата (участок фиброза окрашен в розовый цвет). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 100$ ; *в* — участок диффузного фиброза в имплантате (указан стрелками). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

имплантатов сосуды капиллярного, синусоидного типа и единичные более крупные сосуды. Легкое и мягкие ткани интактны.

В пятом имплантационном периоде (78 нед) плотность расположения гигантских клеток инородных тел в образце № 3 (1,7%) более выражена, чем в третьем и четвертом имплантационных периодах (1,7% — 56 и 76 нед). В образце № 1 (3%) плотность расположения гигантских клеток инородных тел несколько меньше, чем в образце № 3 (1,7%) и в четвертом имплантационном периоде (3% — 76 нед). Между гигантскими клетками инородных тел располагаются одноядерные макрофаги (рис. 11, *а*). В образце № 3 (1,7%) инфильтрация более выражена в сравнении с третьим

и четвертым имплантационными периодами (1,7% — 54 и 76 нед). В образце № 1 (3%) инфильтрация менее выражена по сравнению с четвертым имплантационным периодом (3% — 76 нед) и по сравнению с образцом № 3 (1,7% в сроке 78 нед), но более выражена, чем в образце № 3 (1,7%) в 66 нед. Фиброз слабо выражен, мелкоочаговый или проявляется в виде тонких рыхлых отдельно расположенных коллагеновых волокон, что подтверждено окраской на соединительную ткань (рис. 11, *б, в*). В толще имплантатов сосуды капиллярного, синусоидного типа и единичные более крупные сосуды, артерии и вены. Легкое и мягкие ткани без изменений.

Таким образом, морфологическая картина в имплантатах при интраплевральной имплантации

показывает, что в течение эксперимента в имплантатах формируется тонкая фиброзная капсула, происходит уменьшение количества материала имплантатов (биодegradация), особенно между гигантскими клетками инородных тел. Наименьшее количество материала имплантата между гигантскими клетками инородных тел отмечено в имплантатах образца № 3 (1,7%). Фагоцитоз материала имплантата гигантскими клетками инородных тел сохраняется постоянно, но с течением времени также становится менее выраженным.

Васкуляризация имплантатов начинается с субкапсулярных, поверхностных отделов с развития мелких сосудов капиллярного типа с последующим вращением сосудов в толщу имплантатов, формированием, помимо капилляров, более крупных тонкостенных сосудов синусоидного типа, а через 66–78 нед и более крупных сосудов (артерий и вен).

Выраженность лимфоидной инфильтрации имплантатов незначительно колеблется при различных сроках имплантации, наблюдается невыраженная плазмочитарная реакция, интенсивность которой изменяется при различных сроках имплантации без четкой зависимости от срока имплантации.

Явления фиброза постепенно нарастают с увеличением срока имплантации, но незначительно (до слабо или умеренно выраженного диффузного фиброза, в части имплантатов — очагового фиброза). В имплантатах образца № 1 (3%) в сроках имплантации 7 и 21 нед — фиксируется субтотальный фиброз образцов. В более поздние сроки фиброз определяется как слабо или умеренно выраженный, диффузный или мелкоочаговый.

Следовательно, используемые биокomпозитные материалы, независимо от состава образцов, резорбируются путем фагоцитоза (поглощения большей части материала гигантскими клетками инородных тел) и замещаются грануляционной, а затем соединительной тканью.

### Морфологическая оценка местных тканевых реакций в области имплантации в различные сроки после установки имплантата

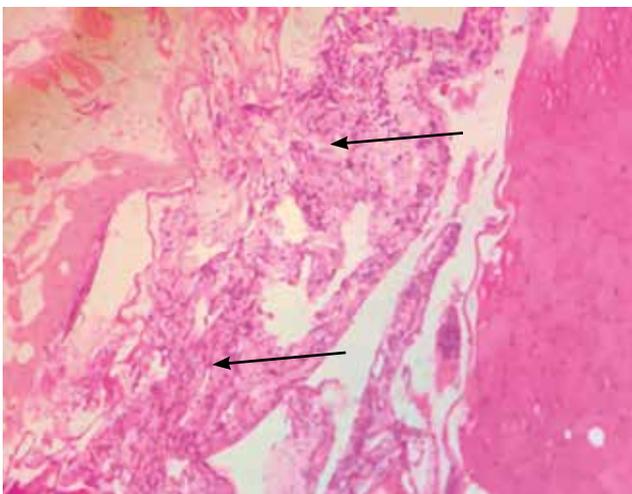
В ходе экспериментальной работы путем оценки и сравнения микроскопической картины тканевой реакции прилежащих к имплантату тканей получены следующие данные, зависящие от срока имплантации.

#### Первый имплантационный период — 7 нед

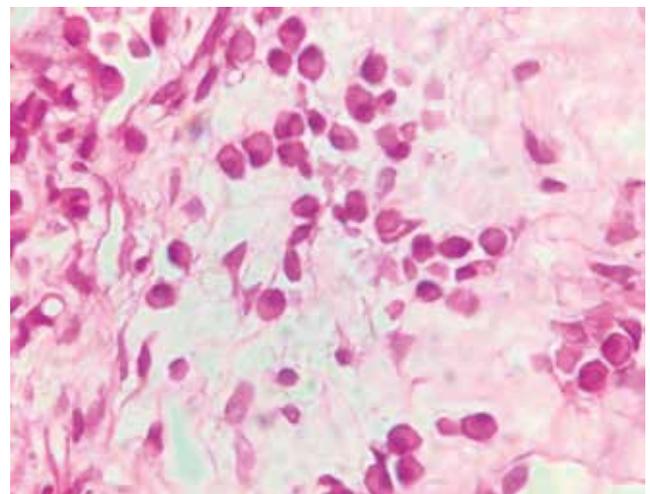
Образец № 3 (1,7%) — в прилежащем к имплантату участке париетальной плевры очаговая мононуклеарная инфильтрация с преобладанием клеток с эксцентрически расположенным ядром (более соответствуют плазматическим клеткам). Мышечная и жировая ткань не изменена (рис. 12, а).

Образец № 1 (3%) — в прилежащих мягких тканях очаговый фиброз, очаговая мононуклеарная инфильтрация в фиброзной ткани (макрофагально-плазмочитарная). Слабо выраженный диффузный фиброз жировой клетчатки. Участок плевры с умеренно выраженной диффузной мононуклеарной инфильтрацией с преобладанием плазматических клеток (рис. 12, б).

По данным эксперимента (табл. 2) выявлено, что наименьшее значение среднего балла отмечалось во всех группах животных. Среди них наименьшая ответная реакция выявлена на образец № 1, наибольшая — на образец № 3.



а



б

**Рис. 12.** Реакция местных тканей при интраплевральной имплантации, первый имплантационный период — 7 нед: а — слабо выраженная инфильтрация в плевре (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; б — плазматические клетки в инфильтрате (фрагмент рис. 12, а). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Таблица 2

**Оценка местной реакции прилежащих мягких тканей на имплантат через 7 нед после имплантации**

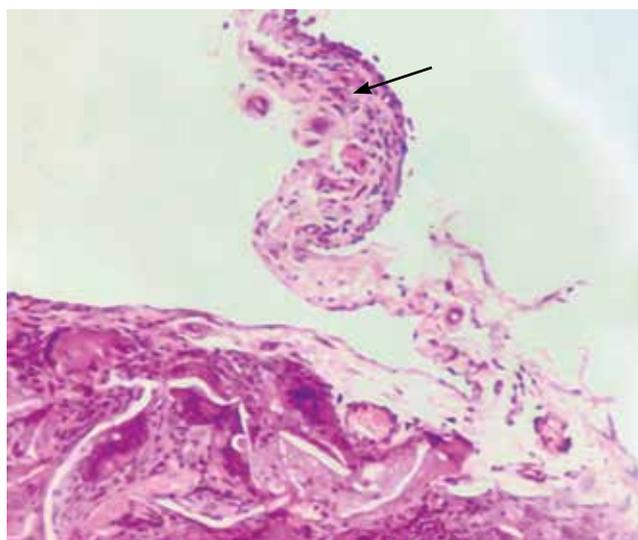
Показатель	Образец	
	№ 1	№ 3
Средний балл 1 случая	2,0	2,8
Среднее отклонение	1,3	1,1

**Второй имплантационный период — 21 нед**

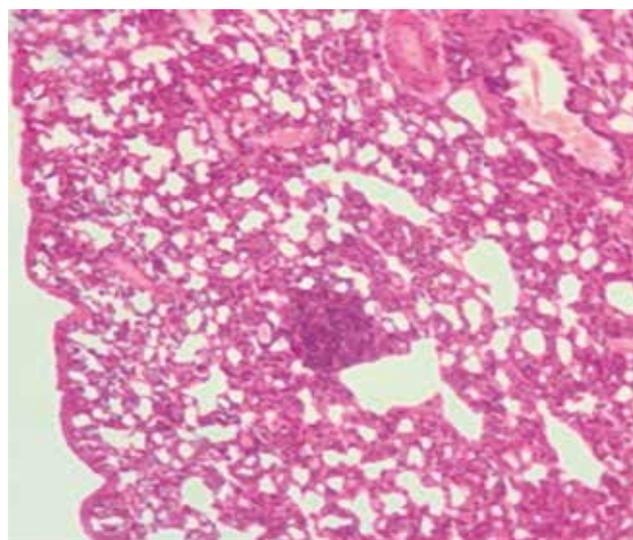
Образец № 3 (1,7%) с прилежащим к имплантату микроучастком фиброзной ткани с умеренно вы-

раженной инфильтрацией. В инфильтрате мелкое скопление клеток с эксцентрически расположенным ядром (плазматические клетки). Фрагмент легкого с венозным полнокровием, небольшими дистелектазами, мелкоочаговой слабо выраженной лимфоидной инфильтрацией, признаков фиброзирования не найдено, что подтверждено окраской по Ван-Гизону. Сосуды и бронхи обычного строения, в стенке бронха очаговая фолликулоподобная инфильтрация. Плевра тонкая, интактная (рис. 13, а).

Образец № 1 (3%) — прилежащие к имплантату мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая ткань) без изменений, легкое обычного

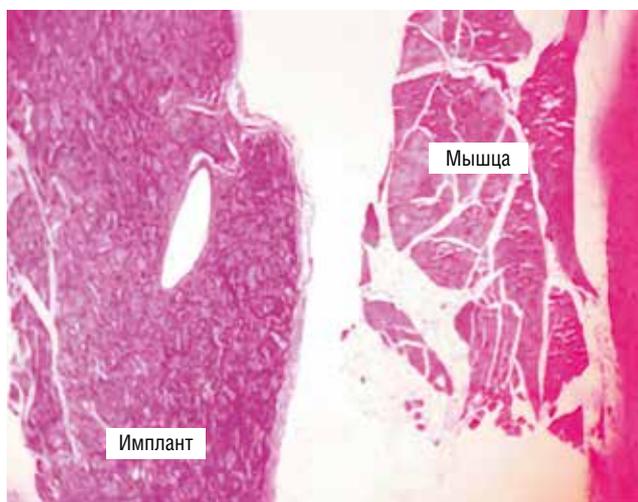


а

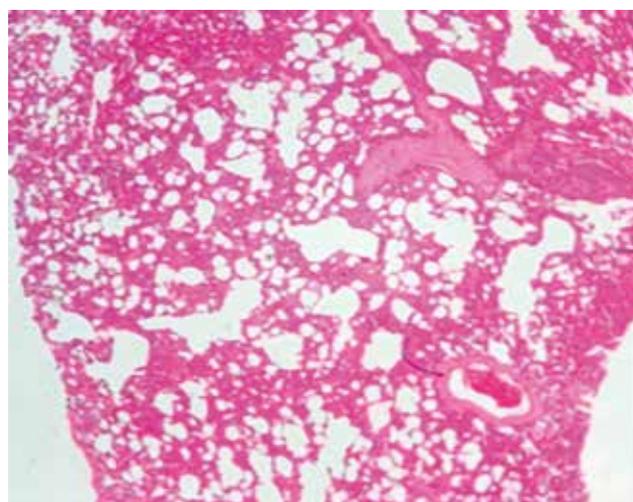


б

**Рис. 13.** Реакция местных тканей при интраплевральной имплантации, второй имплантационный период — 21 нед: а — слабо выраженная инфильтрация в прилежащем к имплантату участке фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ; б — легкое обычного строения. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$



а



б

**Рис. 14.** Реакция местных тканей при интраплевральной имплантации, третий имплантационный период — 54 нед: а — мышечная ткань интактная. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ; б — легочная ткань обычного строения, небольшие дистелектазы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$

строения (рис. 13, б), фрагмент костной ткани обычного строения, в межбалочном пространстве красный костный мозг.

### Третий имплантационный период — 54 нед

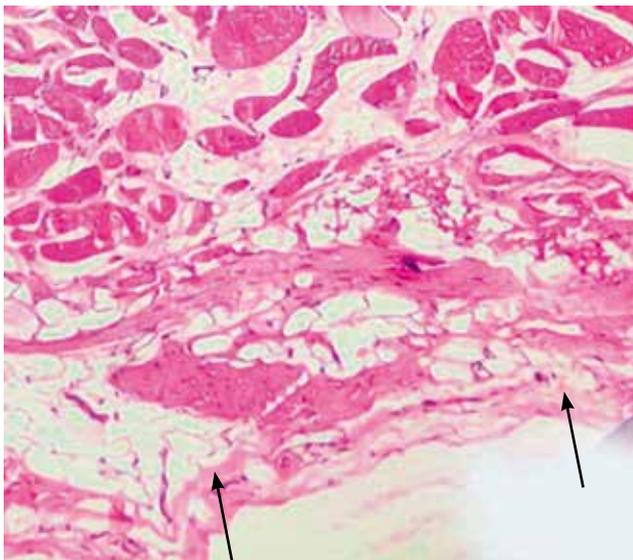
Образец № 3 (1,7%) — прилежащие к имплантату мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая клетчатка с нервными волокнами и фиброзная ткань) без изменений (рис. 14, а). Фрагмент легкого с небольшими дистелектазами. Мелкоочаговая скудная лимфоидная инфильтрация, при окраске по Браше — в инфильтратах и в межальвеолярных перегородках единичные плазматические клетки. Сосуды и бронхи обычного строения. Слабо выраженное венозное полнокровие. Плевра тонкая, интактная, фиброз не выявлен, что подтверждено соответствующими гистологическими окрасками.

Образец № 1 (3%) — прилежащие мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая клетчатка и фиброзная ткань) без изменений. Фрагмент легкого с небольшими дистелектазами (рис. 14, б). Сосуды и бронхи обычного строения. Слабо выраженное венозное полнокровие. Плевра тонкая, интактная.

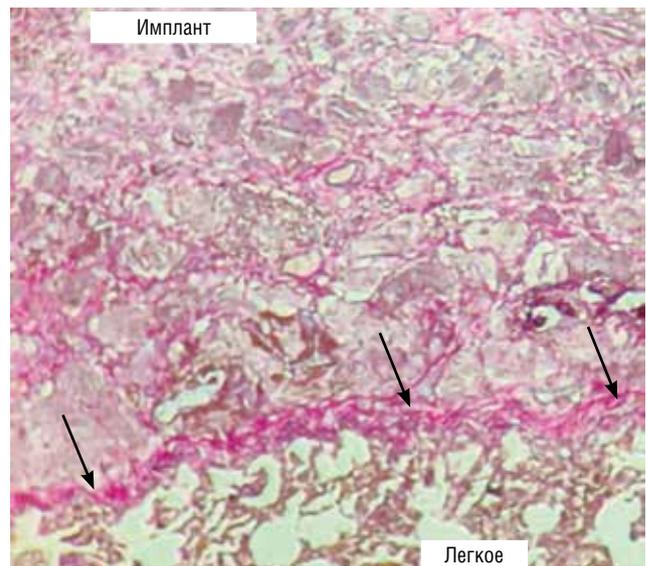
Таблица 3

### Оценка местной реакции прилежащих мягких тканей на имплантат через 54 нед после имплантации

Показатель	Образец	
	№ 1	№ 3
Средний балл 1 случая	2,9	2,6
Среднее отклонение	1,5	0,7



а



б

**Рис. 15.** Реакция местных тканей при интраплевральной имплантации, четвертый имплантационный период — 66 нед: а — париетальная плевра интактная (указана стрелками). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ; б — висцеральная плевра интактная (указана стрелками). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 40$

По данным табл. 3 показатели образцов № 1–3 были практически неотличимы. Это свидетельствовало о минимальной местной реакции окружающих тканей на изучаемые образцы.

### Четвертый имплантационный период — 66 нед

Образец № 3 (1,7%) — фрагмент мягких тканей (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая клетчатка, фиброзная ткань) обычного строения. В одном фрагменте мышечной ткани небольшой очаговый отек. Фрагменты легкого с дистелектазами, преобладают ателектазы. Сосуды и бронхи обычного строения. Скудная мелкоочаговая лимфоидная инфильтрация. Умеренно выраженное венозное полнокровие. Париетальная плевра интактная (рис. 15, а). Висцеральная плевра тонкая, интактная, без фиброза, в том числе в месте прилегания имплантата (окраска по Ван-Гизону) (рис. 15, б). В участке легкого, прилежащем к имплантату, очаговые умеренно выраженные реактивные изменения — в просвете альвеол макрофаги, десквамированный альвеолярный эпителий.

Образец № 1 (3%) — прилежащие мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая ткань с нервными окончаниями) без изменений. Фрагменты легкого с дистелектазами, с небольшими участками ателектазов. Сосуды и бронхи обычного строения. Скудная мелкоочаговая лимфоидная инфильтрация. Слабо выраженное венозное полнокровие. Висцеральная плевра тонкая, интактная (окраска по Ван-Гизону).

### Пятый имплантационный период — 78 нед

Образец № 3 (1,7%) — прилежащие мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая

с нервными волокнами, фиброзная ткань) обычного строения, мелкие единичные участки фиброза (окраска по Ван-Гизону), в одном из сосудов признаки слабо выраженного продуктивного васкулита (очаговая мононуклеарная инфильтрация, при окраске по Браше плазматических клеток не найдено). Легкое обычного строения, очень мелкие дистелектазы (рис. 16, а). Мелкоочаговая скудная лимфоидная инфильтрация, фолликулоподобные структуры в стенке мелких бронхов. Периваскулярно слабо выраженный отек. Плевра тонкая, интактная.

Образец № 1 (3%) — прилежащие мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань с включениями жировой клетчатки) обычного строения (рис. 16, б). Легкое обычного строения, мелкие дистелектазы. В межальвеолярных перегородках минимальная мелкоочаговая скудная лимфоидная реакция. Очаговая лимфоидная инфильтрация в стенке мелких бронхов, местами с формированием нечетких фолликулоподобных структур. Плевра тонкая, интактная.

Таблица 4

#### Оценка местной реакции прилежащих мягких тканей на имплантат через 78 нед после имплантации

Показатель	Образец	
	№ 1	№ 3
Средний балл 1 случая	2,4	2,6
Среднее отклонение	1,3	1,4

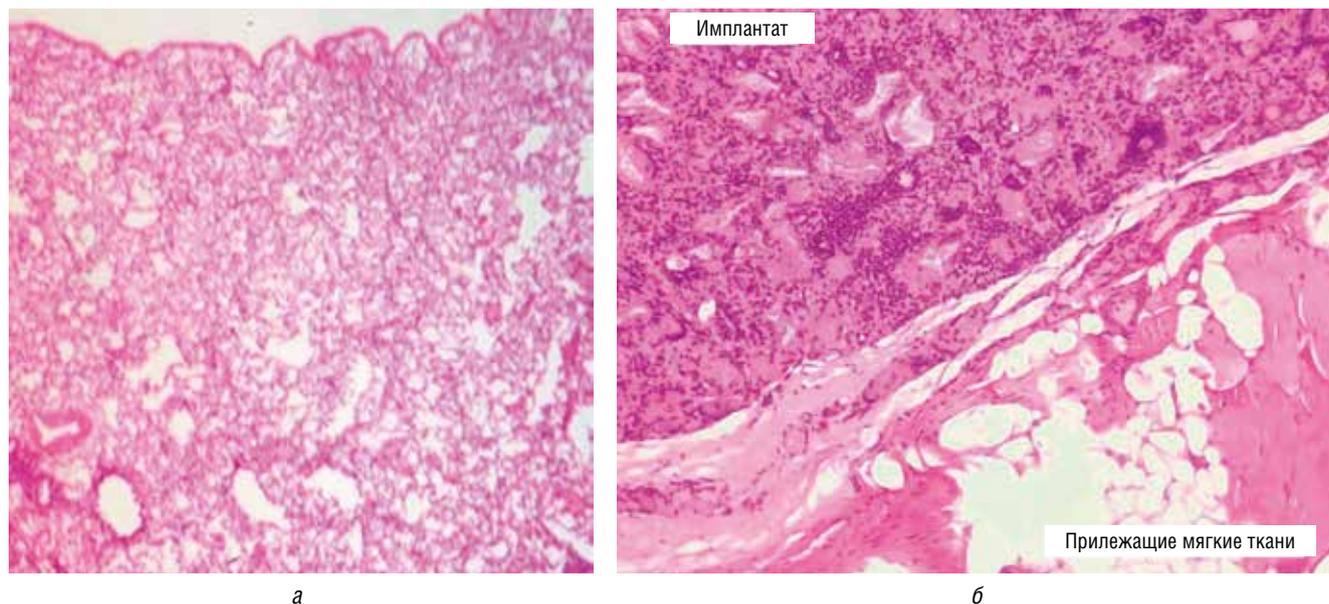
При сравнении реакции местных тканей через 78 нед после имплантации обращает на себя внимание минимально выраженная воспалительная реакция, практически неотличимая для всех образцов (табл. 4).

При морфологическом исследовании реакции местных тканей на интраплевральную имплантацию — реактивные изменения местных тканей минимальные. В первом имплантационном периоде (7 нед) в прилежащих к имплантатам мягких тканях наблюдаются очаговый фиброз мышечных волокон, очаговая мононуклеарная инфильтрация в фиброзной ткани (макрофагально-плазмоцитарная). В прилежащей плевре слабо выраженная мелкоочаговая плазматическая реакция.

Во втором имплантационном периоде в прилежащих мягких тканях слабо выраженная клеточная инфильтрация, которая фиксируется лишь в отдельных препаратах.

В третьем, четвертом и пятом имплантационных периодах прилежащие к имплантатам легкое, плевра, мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая ткань) не показывают каких-либо патологических изменений.

Таким образом, в прилежащих мягких тканях (легкое, плевра, мягкие ткани грудной стенки) в первом и втором имплантационных периодах реактивные изменения минимально выражены. При дальнейшем исследовании в третьем, четвертом и пятом трансплантационных периодах перифокальных изменений не отмечено. Различий между разными видами имплантатов не выявлено.



**Рис. 16.** Реакция местных тканей при интраплевральной имплантации, пятый имплантационный период — 78 нед: а — легкое интактное. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ; б — прилежащие к имплантату мягкие ткани обычного строения. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

## Заключение

В ходе экспериментального исследования установлено, что в имплантатах из предложенного биокompозитного материала формируется тонкая фиброзная капсула, происходит уменьшение количества материала имплантатов (биodeградация), особенно между гигантскими клетками инородных тел. Наименьшее количество материала имплантата между гигантскими клетками инородных тел зафиксировано в имплантатах образца № 3 (1,7%). Фагоцитоз материала имплантата гигантскими клетками инородных тел сохраняется постоянно, но с течением времени также становится менее выраженным. Васкуляризация имплантатов начинается с субкапсулярных, поверхностных отделов с развития мелких сосудов капиллярного типа, с последующим вращением сосудов в толщу имплантатов, с формированием помимо капилляров более крупных тонкостенных сосудов синусоидного типа, а через 66–78 нед также и более крупных коллекторов (артерий и вен). Явления фиброза образцов постепенно нарастают с увеличением срока имплантации, но незначительно (до слабо или умеренно выраженного диффузного фиброза, в части имплантатов — очагового фиброза). В имплантатах образца № 1 (3%) в сроках имплантации 7 нед и 21 нед фиксируется субтотальный фиброз образцов. В более поздние сроки фиброз определяется как слабо или умеренно выраженный, диффузный или мелкоочаговый.

При исследовании реакции окружающих тканей (легкое, плевра, мягкие ткани грудной стенки) в пер-

вом и втором имплантационных периодах реактивные изменения минимально выражены. При дальнейшем исследовании в третьем, четвертом и пятом трансплантационных периодах перифокальных изменений не отмечено. Различий между разными видами имплантатов не выявлено.

Следовательно, используемые биокompозитные материалы, независимо от состава образцов резорбируются путем фагоцитоза (поглощения большей части материала гигантскими клетками инородных тел) и замещаются грануляционной, а затем соединительной тканью без выраженной воспалительной реакции окружающих тканей (не превышающей 2,9 балла).

Таким образом, изучаемые образцы плевральных имплантатов с разными физико-механическими свойствами с доказанной биосовместимостью и биобезопасностью обладают оптимальными свойствами биорезорбции и биodeградации, способны со временем полностью прорасти соединительной тканью и обладают свойствами не инициировать реактивную воспалительную реакцию окружающих тканей. На основании полученных данных можно сделать вывод, что высокопористый плевральный имплантат на основе полилактида и поликапролактона является безопасным и перспективным материалом для коррекции объема грудной клетки, что может быть востребовано как в общей торакальной хирургии, так и для хирургического лечения пациентов с распространенным туберкулезом легких.

## Список литературы

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 — 2020–2021 гг. Туберкулез и болезни легких 2022; 100 (3): 6–12. [Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis Situation in the Years of the COVID-19 Pandemic — 2020–2021. Tuberculosis and Lung Diseases 2022; 100 (3): 6–12 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
2. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (12): 7–19. [Nechaeva O.B. The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. Tuberculosis and Lung Diseases 2020; 98 (12): 7–19 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19.
3. Dara M., Sotgiu G., Zaleskis R., Migliori G.B. Untreatable tuberculosis: is surgery the answer?. Eur. Respir. J. 2015; 45 (3): 577–582. doi: 10.1183/09031936.00229514.
4. Marrone M.T., Venkataramanan V., Goodman M., Hill A.C., Jereb J.A., Mase S.R. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2013; 17 (1): 6–16. doi: 10.5588/ijtld.12.0198.
5. Бозуш Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. М.: Медицина, 1979: 296. [Bogush L.K. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Moscow: Meditsina, 1979: 296 (In Russ.)].
6. Ямпольская В.Д. Экстраплевральный пневмоторакс и олеоторакс при туберкулезе легких. М.: Медгиз, 1963: 240. [Yampol'skaya V.D. Extrapleural pneumothorax and oleothorax in pulmonary tuberculosis. Moscow: Medgiz, 1963: 240 (In Russ.)].
7. Николаев И.С., Жаднов В.З., Терентьева В.М. Хирургическое лечение больных с распространенным деструктивным туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза 1987; 6: 45–47. [Nikolaev I.S., Zhadnov V.Z., Terent'eva V.M. Surgical treatment of patients with widespread destructive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis problems 1987; 6: 45–47 (In Russ.)].
8. Стойко Н.Г. Хирургическое лечение легочного туберкулеза. М.: Медгиз, 1949: 271. [Stoyko N.G. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Moscow: Medgiz, 1949: 271 (In Russ.)].
9. Кекин Е.С. Экстраплевральная пломбировка гемиторакса сухим фибриногеном после резекции легкого у больных туберкулезом. Проблемы туберкулеза 1983; 1: 52–55. [Kekin E.S. Extrapleural filling of hemithorax with dry fibrinogen after lung resection in patients with tuberculosis. Tuberculosis problems 1983; 1: 52–55 (In Russ.)].
10. Зыков Г.А., Свинцов А.Е., Мохирев А.И., Храпцов В.Е., Князев О.Ф. Способ коррекции плевральной полости при

- частичной резекции легкого. Патент RU 2533969 С1. [Zukov G.A., Svinov A.E., Mohirev A.I., Hramcov V.E., Knjazev O.F. Method for correcting the pleural cavity during partial resection of the lung. Patent RU 2533969 S1 (In Russ.).]
11. Чудных С.М., Иванов А.В., Малов А.А. Видеоассистированный экстраплевральный пневмолиз в лечении больных деструктивными формами туберкулеза. Московский хирургический журнал 2009; 1 (5): 19–25. [Chudnykh S.M., Ivanov A.V., Malov A.A. Video-assisted extrapleural pneumolysis in the treatment of patients with destructive forms of tuberculosis. Moscow Surgical Journal 2009; 1 (5): 19–25 (In Russ.).]
  12. Иванов А.В., Петерсон С.Б., Чудных С.М., Кобелевская Н.В., Малов А.А., Емельянов С.И. Способ хирургического лечения деструктивных форм туберкулеза легких. Патент RUS 2280413 (2004). [Ivanov A.V., Peterson S.B., Chudnykh S.M., Koblevskaia N.V., Malov A.A., Emel'janov S.I. Method of surgical treatment of destructive forms of pulmonary tuberculosis. Patent RUS 2280413 (2004) (In Russ.).]
  13. Гиллер Д.Б., Иванов А.В., Гиллер Б.М., Гиллер Г.В., Токаев К.В., Багиров М.А. и др. Способ операции экстраплеврального пневмолиза при туберкулезе легких. Патент RUS 2290878 (2006). [Giller D.B., Ivanov A.V., Giller B.M., Giller G.V., Tokaev K.V., Bagirov M.A. et al. Method of extrapleural pneumolysis operation for pulmonary tuberculosis. Patent RUS 2290878 (2006) (In Russ.).]
  14. Агказев Т.В., Синицын М.В. Способ операции экстраплеврального пневмолиза. Патент RU 2448658С1, (2010) [Agkacev T.V., Sinitsyn M. V. Method of operation of extrapleural pneumolysis. Patent RU 2448658С1, (2010) (In Russ.).]
  15. Bertin F., Labrousse L., Gazaille V., Vincent F., Guerlin A., Laskar M. New modality of collapse therapy for pulmonary tuberculosis sequels: tissue expander. Ann. Thorac. Surg. 2007; 84 (3): 1023–1025. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.013.
  16. Синицын М.В., Агказев Т.В., Решетников М.Н., Позднякова Е.И., Ицков А.В., Газданов Т.А. Экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой в лечении больных деструктивным туберкулезом легких. Хирург 2018; 1-2: 54–63. [Sinitsyn M.V., Agkatshev T.V., Reshetnikov M.N., Pozdnyakova E.I., Itskov A.V., Gazdanov T.A. Extrapleural pneumolysis with filling in the treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis. Khirurg 2018; 1-2: 54–63 (In Russ.).]
  17. Красникова Е.В., Багиров М.А., Ловачева О.В., Попова Л.А., Садовникова С.С., Карпина Н.Л. Эффективность экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом у больных деструктивным туберкулезом легких и ее влияние на функциональное состояние легких и газовый состав крови. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (3): 16–25. [Krasnikova E.V., Bagirov M.A., Lovacheva O.V., Popova L.A., Sadovnikova S.S., Karpina N.L. Efficacy of extrapleural plombage with silicone plug in destructive pulmonary tuberculosis patients and its impact on pulmonary functions and blood gases. Tuberculosis and Lung Diseases 2019; 97 (3): 16–25 (In Russ.).] doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-3-16-25.
  18. Васильева И.А., Севастьянов В.И., Токаев К.В., Зюзя Ю.Р., Григорьев Т.Е., Токаев Т.К., Бикбаев А.С., Токаев В.К., Загоскин Ю.Д., Луканина К.И., Чвалун С.Н. Оценка *in vivo* биосовместимых свойств резорбируемых пористых материалов для плевральной имплантации. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2021; 23 (1): 49–59. [Vasileva I.A., Sevastianov V.I., Tokaev K.V., Zyuza Yu.R., Grigoriev T.E., Tokaev T.K., Bikbaev A.S., Tokaev V.K., Zagoskin Yu.D., Lukanina K.I., Chvalun S.N. *In vivo* assessment of the biocompatible properties of resorbable porous materials for pleural implantation. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs 2021; 23 (1): 49–59 (In Russ.).] doi: 10.15825/1995-1191-2021-1-49-59.
  19. Calado T., Alvoeiro M., Cabral D., Antunes M., Félix F. Surgical Treatment of Complications 55 Years After Extraperiosteal Lucite Ball Plombage for Pulmonary Tuberculosis. Rev. Port. Cir. Cardiorac. Vasc. 2017; 24 (3–4): 139.
  20. Teschner M. Chirurgie von Spät komplikationen einer ehemals stattgefundenen aktiven Behandlung der Lungentuberkulose mittels extrapleuraler Plombeneinlage [Surgery of late complications of previous active treatment of lung tuberculosis with extrapleural plombage]. Pneumologie 1998; 52 (2): 115–120.
  21. Xie D., Huang D., Jiang G., Zhou X., Zhou Y., Ding J. Thoracic wall abscess as a late complication of extrapleural plombage. Ann. Thorac. Surg. 2013; 96 (4): e107. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.032.
  22. Bollmann T., Hegenscheid K., Busemann A. et al. Spontaneous haemoptysis as a late complication of plombage in a tuberculosis patient. Wien Med. Wochenschr. 2011; 161 (7–8): 217–221. doi: 10.1007/s10354-011-0886-6.
  23. Massard G., Thomas P., Barsotti P. et al. Long-term complications of extraperiosteal plombage. Ann. Thorac. Surg. 1997; 64 (1): 220–225. doi: 10.1016/s0003-4975 (97)00344-5.
  24. ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. М.: Стандартиформ, 2016. [GOST 33216-2014. Guide to the care and maintenance of laboratory animals. Rules for keeping and caring for laboratory rodents and rabbits. Moscow: Standartinform, 2016 (In Russ.).]
  25. ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными. М.: Стандартиформ, 2009. [GOST R ISO 10993-2-2009. Medical products. Assessment of the biological effects of medical devices. Part 2. Requirements for the treatment of animals. Moscow: Standartinform, 2009 (In Russ.).]
  26. ГОСТ ISO 10993-6-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации. М.: Стандартиформ, 2013. [GOST ISO 10993-6-2011. Medical products. Assessment of the biological effects of medical devices. Part 6. Studies of local effects after implantation. Moscow: Standartinform, 2013 (In Russ.).]

Поступила в редакцию: 15.04.2024 г.

### Сведения об авторе:

Токаев Тимур Казбекович — научный сотрудник отдела хирургии туберкулеза органов дыхания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; 127473, Москва, ул. Достоевского д. 4, к. 2; врач — торакальный хирург ГБУЗ г. Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; e-mail: tthoracic@gmail.com; ORCID 0000-0002-4827-2588;

*Штыкно Анна Олеговна* — врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ г. Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; e-mail: shtykhno@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2485-8143;

*Бикбаев Александр Сергеевич* — врач — торакальный хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; 127473, Москва, ул. Достоевского д. 4. к. 2; e-mail: sashabikbaev@gmail.com; ORCID 0000-0001-5548-9534;

*Токаев Валерий Казбекович* — кандидат медицинских наук, врач-онколог ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России; 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: tokaevvk1@mail.ru; ORCID 0000-0003-1354-3576;

*Плоткин Дмитрий Владимирович* — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; e-mail: kn13@list.ru; ORCID 0000-0002-6659-7888;

*Синицын Михаил Валерьевич* — доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; 127473, Москва, ул. Достоевского д. 4, к. 2; профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; e-mail: msinitsyn@mail.ru; ORCID 0000-0001-5548-9534.



## 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



# Лечение хронической нестабильности голеностопного сустава, вызванной повреждением латерального связочного комплекса: обзор литературы

Т.Н. Кубрина, Е.П. Сорокин, Е.А. Пашкова, Н.С. Коновальчук,  
В.А. Фомичев, Д.А. Шулепов

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии  
им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

## Treatment of chronic instability of the ankle joint caused by lateral ligament complex trauma: review

T. Kubrina, E. Sorokin, E. Pashkova, N. Konovalchuk,  
V. Fomichev, D. Shulepov

Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Введение.** Частота травм боковых связок голеностопного сустава составляет до 22% всех спортивных травм и 85% всех растяжений голеностопного сустава. Большинство из них эффективно лечатся консервативными методами в острых случаях. Однако у 20% пациентов развивается хроническая нестабильность голеностопного сустава, ключевым моментом хирургического лечения которой является выбор подходящей хирургической процедуры. **Цель:** оценить варианты лечения хронической нестабильности голеностопного сустава и определить состояние проблемы современных способов лечения. **Материалы и методы.** Для анализа литературы было отобрано 100 иностранных статей, посвященных хронической нестабильности голеностопного сустава и методам ее лечения, опубликованных с 1985 по 2023 г., а также 18 отечественных публикаций за период с 2007 по 2022 г. Отобраны 59 наиболее релевантных статей. Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed/MedLine и eLIBRARY. **Результаты.** В недавней и отдаленной литературе признается, что начальным лечением хронической нестабильности голеностопного сустава является реабилитация.

В тех случаях, когда это не удастся, «золотым стандартом» хирургического лечения является открытая анатомическая пластика с использованием техники Brostrom-Gould, которая дает очень хорошие результаты с течением времени. Недавние исследования показали хорошие результаты при артроскопии, и оба метода демонстрируют потенциал для более ранней реабилитации. У пациентов с противопоказаниями к анатомическому восстановлению, включая врожденную слабость мягких тканей, высокий индекс массы тела, а также в условиях ревизии реконструкция связок является подходящим хирургическим вариантом. **Заключение.** Имеются ограниченные доказательства в пользу того, что какая-либо хирургическая техника превосходит другую при хронической нестабильности голеностопного сустава. Открытая модифицированная пластика боковой связки Brostrom-Gould продолжает оставаться предпочтительным методом хирургического лечения хронической нестабильности. Неанатомическая реконструкция аномально увеличивает инверсионную жесткость на подтаранном уровне по сравнению с анатомической реконструкцией и показывает большую клиническую неудовлетворенность.

Артроскопическая пластика может сократить время восстановления и улучшить результаты в определенных группах населения, однако после этих операций наблюдается более высокий уровень осложнений. При использовании новых модификаций и методов необходимы исследования долгосрочных результатов, чтобы определить их полезность в долгосрочной перспективе и сравнить их с результатами открытой хирургии.

**Ключевые слова:** стопа и голеностопный сустав, хроническая нестабильность голеностопного сустава, оперативное лечение хронической нестабильности голеностопного сустава

### Summary

**Background.** The incidence of injuries to the lateral ligaments of the ankle joint is up to 22% of all sports injuries and 85% of all ankle sprains. Most of these are effectively managed using nonoperative measures in the acute setting. Approximately 20% of patients will, however, develop chronic lateral ankle instability. A key point to surgical treatment of chronic lateral ankle instability is choosing a suitable surgical procedure. **The aim** is to evaluate treatment options for chronic ankle instability and determine the state of the problem of current methods of treatment. **Material and methods.** For the analysis of the literature, 100 foreign articles were selected on chronic instability of the ankle joint and methods of its treatment, published from 1985 to 2023, as well as 18 domestic publications for the period from 2007 to 2022. 59 most relevant articles were selected.

Publications were searched in the PubMed/MedLine and eLIBRARY databases. **Results.** Recent and remote literature agrees that the initial treatment for chronic lateral ankle instability is non-operative rehabilitation. In the cases where this fails, the gold standard of surgical treatment is open anatomic repair using the Brostrom-Gould technique which stands out as having very good results over the course of time. Recent studies have shown equally good outcomes with arthroscopy and both techniques show potential for earlier rehabilitation. In those with contraindications for anatomic repair including innate soft tissue laxity, high body mass index, and in the revision setting, anatomic ligament reconstruction is an appropriate surgical option. **Conclusion.** There is limited evidence to support any particular surgical technique over another surgical technique for chronic lateral ankle instability. The open modified Brostrom-Gould collateral ligament repair continues to be the preferred method of surgical treatment for chronic lateral ankle instability. Nonanatomic reconstruction abnormally increases inversion stiffness at the subtalar level compared with anatomic reconstruction and shows greater clinical dissatisfaction. Arthroscopic repair can reduce recovery time and improve outcomes in certain populations, but there is a higher complication rate with these surgeries. When using new modifications and techniques, long-term outcome studies are needed to determine their long-term usefulness and compare them with the results of open surgery.

**Keywords:** foot and ankle joint, chronic lateral ankle instability, surgical treatment of chronic lateral ankle instability

### Введение

Повреждение латерального связочного комплекса ГСС является одной из наиболее распространенных травм опорно-двигательного аппарата, которая особенно часто встречается среди физически активных людей. Так, Н. Polzer отмечает, что количество случаев острых повреждений связочного аппарата ГСС составляет от 6 до 21% всех травм нижних конечностей [1].

После подобной травмы удовлетворительные результаты лечения достигаются большинством пациентов с помощью гипсовой иммобилизации, правильно подобранной реабилитации, физиотерапии и фиксации ГСС при помощи различных ортопедических изделий. Несмотря на прогресс медицинских технологий и широкое развитие консервативных методов лечения, примерно 10–30% пациентов впоследствии

страдают ХН ГСС, что, в свою очередь, часто требует оперативного лечения [2].

Учитывая, что большинство больных с подобными травмами являются лицами трудоспособного возраста, восстановление функции ГСС приобретает не только медицинское, но и важное социальное значение. На сегодняшний день существует много хирургических методов лечения ХН, и их можно разделить на неанатомические и анатомические в зависимости от того, восстанавливают они нормальную анатомию или нет. Можно провести дополнительное разделение методов в отношении восстановления и реконструкции, а также открытых или чрескожных (артроскопических) методов [3].

### Цель исследования

На основании анализа зарубежной и отечественной литературы изучить и проанализировать методики хирургического лечения пациентов с ХН ГСС.

## Материалы и методы исследования

Для анализа литературы было отобрано 100 иностранных статей, посвященных хронической нестабильности голеностопного сустава и методам ее лечения, опубликованных с 1985 по 2023 г., а также 18 отечественных публикаций за период с 2007 по 2022 г. Поиск публикаций осуществлялся в базах данных PubMed/MedLine и eLIBRARY. Использовались ключевые слова и словосочетания: foot and ankle, CLAI, lateral ankle sprain, anterior talofibular ligament repair, modified Brostrom procedure, ankle lateral ligament reconstruction, ATFL, CFL, functional rehabilitation, ankle, ankle instability, arthroscopy, anatomic repair, anatomic reconstruction, Brostrom technique, Brostrom-Gould technique, Evans technique, internal brace, All-inside arthroscopic modified Brostrom operation, Fibula periosteal flap. Из рассмотренных в ходе анализа публикаций были отобраны наиболее релевантные источники, указанные в списке литературы.

## Результаты и их обсуждение

### Анатомия

ГСС относится к сложным блоковидным суставам, в котором возможны движения только в сагитальной плоскости вокруг горизонтальной оси. Стабильность ГСС обеспечивают три связочных комплекса: латеральный, медиальный (дельтовидная связка) и связки межберцового сочленения (синдесмоз). Латеральный связочный комплекс состоит из трех связок: ATFL, CFL и PTFL. ATFL начинается на передней поверхности латеральной лодыжки примерно на 10 мм проксимальнее конца малоберцовой кости и продолжается кпереди к шейке таранной кости, она ограничивает инверсию и удерживает таранную кость, защищая от переднего смещения и внутренней ротации [4–6]. Когда ГСС находится в нейтральном положении, ATFL лежит почти горизонтально, а в положении подошвенного сгибания и инверсии ATFL натягивается и становится почти вертикальной, являясь подверженной травмам в этом положении [7, 8].

CFL идет от наружной лодыжки в задне-нижнем направлении до латеральной поверхности пяточной кости, перекрывая собой голеностопный и подтаранный суставы. CFL является внекапсулярной структурой и прочнее, чем ATFL в несколько раз. В нейтральном положении CFL не натянута, при тыльном сгибании она натягивается реципрокно и удерживает таранную кость в вилке ГСС, а также препятствуют смещению таранной кости кзади, вместе с ATFL [9]. ATFL и CFL соединены между собой «дугообразными» волокнами, которые играют роль во внутреннем укреплении капсулы подтаранного сустава. В связи с этим изолированные повреждения CFL встречаются крайне редко, чаще

всего CFL страдает в совокупности с ATFL [10–12]. PTFL соединяет наружную лодыжку с таранной костью, она самая прочная из латеральных связок, которая натягивается при подошвенном сгибании стопы, ограничивает наружную ротацию таранной кости и препятствует его смещению назад. Изолированные разрывы этой связки редки, обычно она рвется только после разрушения ATFL и CFL. Повреждения PTFL обычно возникают только при высокоэнергетических травмах ГСС и выявляются только в 5–10% случаев растяжений ГСС. Полные повреждения PTFL более вероятны в результате вывиха таранной кости [13–15].

### Классификация нестабильности ГСС

Общепризнанной и клинически удобной является патологоанатомическая классификация по степеням, предложенная J. Karlsson: 1 степень — растяжение ATFL, нестабильности сустава нет; 2 степень — повреждение ATFL, редко в совокупности с CFL; незначительная нестабильность; 3 степень — тотальное повреждение ATFL, CFL, редко в совокупности с PTFL — положительный симптом «переднего выдвигного ящика» и «тест наклона таранной кости» [16].

### Факторы риска

Основной фактор риска развития ХН ГСС — множественные перенесенные растяжения связок латерального комплекса. Различные физические особенности связаны с повышенным риском растяжения связок ГСС и включают повышенный ИМТ, генерализованную слабость связок, а также наличие деформации ГСС. Женщины в возрасте от 30 до 99 лет и мужчины в возрасте от 15 до 24 лет чаще всего страдают от растяжений связок ГСС. Женщины подвергаются большему риску растяжения связок ГСС, чем мужчины в целом, поскольку было показано, что у них большая слабость связок ГСС в сравнении с мужчинами [17]. Риск таких травм повышен у людей, занимающихся конкурентными видами спорта, особенно баскетболом, футболом, волейболом, а также прыжковыми видами спорта.

### Диагностика

При первоначальном обследовании пациентов следует проводить подробный сбор анамнеза, включая предшествующие травмы, случаи нестабильности стопы и провоцирующие факторы, например, занятия спортом, высокий ИМТ, возраст и женский пол [18]. Пациенты с варусной, эквино-каво-варусной деформацией стоп могут сообщать об ощущении нестабильности, податливости ГСС без четкого анамнеза травмы, так как при движениях нагрузка распределяется неправильно, в связи с чем страдает связочный аппарат. Физикальное обследование должно включать типичное обследование стопы и ГСС в сравнении с здоровой конечностью, используемой в качестве контроля.

Первоначально оценивается деформация ГСС и стопы, наличие отека, точки болезненности, амплитуда движений и наличие сосудисто-нервной патологии [19, 20]. Состоятельность связок латерального связочного комплекса оценивается с помощью теста «переднего выдвижного ящика» для ATFL и теста «наклона таранной кости» для CFL. Тест «передний выдвижной ящик» следует проводить в положении больного на спине, в положении ГСС — 20° подошвенного сгибания, пятка опирается на ладонь врача (стабилизируем пяточную кость), другая рука фиксирует голень. Производя тягу кпереди, оценивают переднюю трансляцию таранной кости. Тест «наклона таранной кости» следует проводить в положении больного сидя, ГСС находится в 10–20° подошвенного сгибания, дистальная часть голени фиксируется одной рукой врача, а другая осуществляет инверсию стопы. При этом необходимо производить пальпацию боковой поверхности таранной кости для определения ее наклона. Степень движения следует оценить и сравнить с противоположной (здоровой) конечностью. Считается, что эти тесты достаточно точны для диагностики повреждения связок; так, чувствительность теста «переднего выдвижного ящика» составляет от 58 до 84%, а специфичность — от 96 до 100%, а чувствительность теста «наклона таранной кости» составляет 50%, специфичность — 88% [21, 22].

Рентгенография ГСС является первым этапом инструментальной диагностики при острых разрывах. Стандартные передне-задние, боковые проекции необходимы для исключения переломов или костных аномалий. Для диагностики механической нестабильности проводится стресс-рентгенография, которая включает вид смещения при проведении теста «переднего выдвижного ящика» и вид при проведении теста «наклона таранной кости». Натяжение можно прикладывать вручную или с помощью специальных устройств, при этом некоторые авторы подвергают сомнению полезность подобных рентгенограмм, заявляя, что в сравнении с клинической оценкой они дают не так много пользы [23]. J. Karlsson и O. Lansinger провели наиболее всестороннее исследование, установив критерии рентгенологической нестабильности ГСС: величина переднего смещения на 10 мм или наклона таранной кости на 9° являются диагностически важными. Кроме того, если для сравнения нам доступен противоположный здоровый сустав, то значительным критерием будет смещение вперед на 3 мм больше и наклон таранной кости на 3° больше, чем на другой (здоровой) стороне [24]. Другие авторы, такие как E. Hoffman и D. Paller, называют другие цифры: смещение на 5 мм кпереди и угол наклона на 5° больше, чем на противоположной стороне [25]. Тем не менее следует отметить, что стресс-рентгенограммы не имеют клинического значения при острых травмах, поскольку лечение острых

растяжений связок ГСС основано на функциональных неоперативных методах. Стресс-рентгенограмма имеет неопределимое значение, помогая определить степень нестабильности и отличить механическую нестабильность от функциональной [26].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) — дешевый и эффективный способ оценить разрывы, а также качество связок, причем его преимущество заключается в том, что это динамическая оценка. Выбор метода УЗИ зависит от оператора, поэтому предпочтительным является специалист по УЗИ, обученный работе с опорно-двигательным аппаратом, так как в опытных руках точность колеблется от 85 до 95% [27].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) при нестабильности ГСС важна для определения наличия какой-либо сопутствующей патологии, такой как остеохондральные дефекты таранной кости, повреждение малоберцовых сухожилий, импиджмент-синдром. Симптомы поражения в этих областях иногда можно установить из истории болезни пациента и физического осмотра, однако МРТ может быть чрезвычайно полезной для предоперационного планирования. Диагностика ХН ГСС ограничена, поскольку это статическое исследование и до 60% ATFL могут казаться ослабленными или разорванными без сопутствующей симптоматики. Более того, ATFL редко выглядит нормальной после растяжения ГСС [28], поэтому МРТ используют в первую очередь для выявления сопутствующих патологий, а не для определения функционального состояния связок.

Функциональная нестабильность ГСС наблюдается у пациентов, жалующихся на подворачивание стопы, но не имеющих клинических и рентгенологических признаков нестабильности. Таким образом, у этих пациентов возникает ощущение нестабильности без каких-либо анатомических нарушений. Факторы, приводящие к этому, могут включать нарушение проприорецепции, снижение нервно-мышечного контроля, снижение силы, снижение постурального контроля, напряжение ахиллова сухожилия и слабость малоберцовых мышц. Напротив, при механической нестабильности имеются клинические признаки нестабильности, обусловленной несостоятельностью или растяжением боковых связок.

### **Консервативное лечение**

Неоперативное лечение является основным методом при травмах ГСС и повреждениях связочного аппарата. Так, L. Brostrom заявлял, что первичное хирургическое лечение не должно быть рутинным методом при острых травмах [29]. Такое лечение включает в себя ограничение физической нагрузки на конечность, иммобилизацию и последующую реабилитацию. Следует учитывать, что длительная иммобилизация не рекомендуется, потому как известно, что

она приводит к потере прочности связок и снижению мышечной массы и не должна продолжаться более 6 нед. Реабилитация обычно фокусируется на движении, укреплении мышц, тренировках координации и проприоцепции и может длиться до 8 нед, а в последующем упор делается на выносливость и баланс [30, 31]. J. Karlsson, O. Lansinger сообщили, что 50% пациентов с ХН получили положительный результат от структурированного протокола реабилитации [32]. Укрепление малоберцовых мышц, тренировка координации, проприоцептивная тренировка и ношение фиксатора являются главными принципами реабилитации. Пациенты с функциональной нестабильностью получают больше пользы от консервативного лечения, чем пациенты с механической нестабильностью. Укрепление начинается с изометрических упражнений, выполняемых против неподвижного объекта в четырех направлениях движения ГСС, затем пациент переходит к динамическим упражнениям с сопротивлением и использованием утяжелителей для лодыжек и эластичных лент. Упражнения с сопротивлением следует выполнять с акцентом на эксцентрическое сокращение, а проприоцептивные тренировки начинают после того, как пациент достигает полной нагрузки без боли, для восстановления баланса и постурального контроля. Использование устройств для тренировки может эффективно вернуть пациентов на высокий функциональный уровень, а самым простым устройством для таких занятий является качающаяся доска [33].

### Оперативное лечение

Оперативное лечение показано пациентам с явной механической нестабильностью и неэффективностью консервативного лечения. У пациента должны быть как симптомы, так и объективные данные о нестабильности.

В мире описано множество вариантов хирургического лечения, и их можно разделить на анатомические и неанатомические, в зависимости от того, восстанавливают или воспроизводят они нормальную анатомию. Также их можно разделить на открытые, чрескожные или артроскопические методы [3, 34].

Лечение ХН является неполным без устранения варусного смещения. Несоблюдение этого требования приведет к чрезмерной нагрузке на оперированную связку и приведет к рецидиву. Сопутствующие патологии необходимо лечить одновременно. Крайне важно решить эти проблемы для успешного результата [35]. Противопоказания к операции по поводу ХН включают нейроартропатию, спастичность, заболевания периферических сосудов и несоблюдение пациентом требований врача.

### Анатомическое восстановление

Эта группа операций направлена на восстановление ATFL и CFL, что, в свою очередь, ведет к восста-

новлению нормальной анатомической конфигурации связок и нормальной кинематики голеностопного и подтаранного суставов. О первом опыте анатомического восстановления ATFL с использованием сухожилия короткой малоберцовой мышцы сообщил в 1932 г. H. Nilsson, но основу техник анатомического восстановления приписывают L. Brostrom [36]. Операция Brostrom, описанная в 1966 г., является наиболее известной процедурой лечения ХН и легла в основу многих оперативных вмешательств, используемых сегодня. Это шовное восстановление преимущественно ATFL, но может включать и восстановление CFL.

Операция Brostrom была популяризирована после презентации успешных результатов у профессиональных артистов балета Hamilton в 1993 г. и в настоящее время является «золотым стандартом» хирургического лечения ХН ГСС [37].

Эта операция может дополняться подшиванием нижнего удерживателя разгибателей, который натягивается поверх пластики, как «брюки поверх жилета», и это известно как модификация Gould. Доказано, что такая модификация увеличивает биомеханическую прочность фиксации на 60%, а поскольку нижний удерживатель прикрепляется к пяточной кости дистально, стабилизируется и подтаранный сустав [35, 38].

За прошедшие годы в технику Brostrom было внесено множество модификаций и дополнений, одним из которых является Internal Brace, при котором используется специальная шовная лента, накладываемая вне капсулы для защиты места восстановления связки, действуя в качестве ограничителя. Биомеханические исследования показали увеличение предельной нагрузки до разрушения всей системы по сравнению с изолированной операцией. В.К. Cho сообщил об улучшении изокинетической силы малоберцовой кости и контроля положения при добавлении такой ленты [39].

В исследовании на кадаверных материалах было обнаружено, что операция Brostrom с ленточной аугментацией биомеханически превосходила только традиционную пластику. В сравнительном исследовании R. Kulwin показал, что возвращение к уровню спортивной активности до травмы происходит быстрее, когда пластика Brostrom дополняется лентой по сравнению с простой модифицированной техникой [40].

Открытая пластика латеральных связок широко распространена, но развитие артроскопических методов продолжается с появлением новых технологий и является новым методом в лечении ХН. Процедурой артроскопического восстановления является та же операция Brostrom, выполняющаяся с визуальным контролем артроскопа и с помощью шовных анкером. Потенциальные преимущества артроскопического восстановления связок включают более быстрое восстановление, меньшую величину разреза и возможность устранения

внутрисуставной патологии, а также оно является биомеханически более корректным по сравнению с открытой техникой, что подтверждено исследованиями на кадаверном материале [40, 41]. В рандомизированном контролируемом исследовании при сравнении артроскопической модификации Brostrom с открытой техникой через 1 год после операции не было выявлено различий в клинических или рентгенологических результатах. Тем не менее был отмечен более высокий процент повторных вмешательств [42].

При оперативном восстановлении наружных связок важно также учитывать сопутствующую патологию в суставе, частота которой достигает 50%. Одно из ретроспективных исследований, посвященных артроскопической оценке внутрисуставной патологии во время восстановления боковой связки, показало меньшее количество случаев артрорезирования ГСС, а также меньшее количество осложнений со стороны послеоперационной раны по сравнению с восстановлением только связки, однако следует отметить, что артроскопия не снизила общую частоту повторных операций [43]. В другом исследовании авторы сравнивали клинические результаты открытой пластики Brostrom-Gould и универсальной артроскопической операции Brostrom. Данные не выявили заметных различий между двумя подходами в отношении болевого синдрома, шкалой AOFAS, а также шкалой Carlsson-Peterson, но показали, что в артроскопической группе наблюдалось более раннее время восстановления полной нагрузки на ногу [44].

В одном из исследований средний показатель AOFAS составил 85 при 2-летнем наблюдении у 28 пациентов после артроскопической пластики боковой связки, при этом в 29% случаев наблюдались осложнения, включая воспаление, повреждения нервов и тромбоз глубоких вен [45]. Но другие исследования продемонстрировали 95% хороших и отличных результатов и среднюю оценку по AOFAS 90 через 9 лет в серии из 38 пациентов и не было зарегистрировано осложнений со стороны нервов или послеоперационных ран [46]. По сравнению с открытым восстановлением связки артроскопическое восстановление с использованием двух шовных анкером было связано с более коротким временем операции, аналогичными функциональными показателями и аналогичной рентгенологической стабильностью. Время возвращения к занятиям спортом существенно не отличалось и составило в среднем около 17 нед. Один из систематических метаанализов показывает, что общая частота осложнений после артроскопической пластики связок составляет 15%, а при открытой операции 8% [47]. При выполнении артроскопического восстановления боковой связки следует соблюдать осторожность, чтобы не повредить близлежащие структуры. В этих клинических сериях было показано, что артроскопическое

восстановление боковой связки является успешным, но показания к нему все еще развиваются. По мнению ряда авторов, артроскопическая стабилизация может быть показана пациентам с легкой и умеренной нестабильностью и противопоказана пациентам с генерализованной слабостью связок, варусным наклоном таранной кости в голеностопном суставе более 20° или передним смещением более 15 мм на стресс-рентгенограммах, а также не показана в ревизионных случаях.

Также в литературе описаны новые методы пластики, включающие использование шва-лассо и одного и двух шовных анкером [48]. Существует также опубликованная методика артроскопической реконструкции связок с использованием аутоотрансплантата, которую можно применять у пациентов с умеренной и тяжелой нестабильностью ГСС. Несмотря на положительные результаты, опубликованные в ряде источников, самым высоким уровнем рекомендаций в систематическом обзоре по минимально инвазивным хирургическим методам хронической латеральной нестабильности ГСС был уровень C (доказательства низкого качества) [49].

### Неанатомическое восстановление

Для реконструкции связок применяют различные виды пластического материала, в том числе ауто- и аллосухожильные трансплантаты. В большинстве таких операций используются сухожилие короткой малоберцовой мышцы, сухожилие полусухожильной мышцы или волокна из ахиллова сухожилия. Аутопластика не всегда обеспечивает получение достаточного количества материала, пациенту наносится дополнительная операционная травма, увеличивается время операции, ослабляется донорский участок, а анатомия восстановленных связок сильно отличается от нормальной, что отрицательно сказывается на биомеханике всего ГСС. Считается, что эти операции рекомендованы у пациентов с дисплазией соединительной ткани, ожирением, рецидивирующими разрывами, а также в случаях ревизионных вмешательств [50].

Первая неанатомическая стабилизация в виде тенодеза была описана в 1952 г. Watson-Jones, который провел трансплантат сухожилия короткой малоберцовой мышцы через пяточную и таранную кости [51]. Evans впоследствии упростил технику, проведя часть дистально прикрепленного трансплантата короткой малоберцовой мышцы через косое отверстие в дистальном отделе малоберцовой кости. При таком методе трансплантат короткой малоберцовой мышцы располагается между связками ATFL и CFL, но не восстанавливает их непрерывность. Техника Evans использовалась для дополнения операции Brostrom с хорошими результатами и показателями индексов функции стопы и визуальной аналоговой шкалы боли с минимальной потерей силы малоберцовой мышцы.

Авторы сообщили об отсутствии рецидива нестабильности и отсутствии повторных операций через 5 лет наблюдений [52]. Chrisman-Snook, в свою очередь, использовал расщепленный трансплантат сухожилия короткой малоберцовой мышцы, переплетая его для сближения связок ATFL и CFL, сохраняя функцию короткой малоберцовой мышцы [53]. В рандомизированном контролируемом исследовании сравнивались результаты операции Chrisman-Snook и модифицированной операции Brostrom через 2,5 года: операция Brostrom дала лучшие результаты и меньшее количество осложнений [54]. В другом исследовании изучались результаты лечения пациентов, прооперированных по методике Watson-Jones, и были показаны хорошие и отличные результаты в 10 из 18 случаев. Это наблюдение продолжалось 1 год, и у 18% пациентов были зафиксированы осложнения, такие как переходящее или постоянное повреждение кожного нерва и рецидивирующая нестабильность [55]. Kaikkonen сообщил о результатах лечения пациентов, прооперированных по методу Evans: при среднем сроке наблюдения 4–6 лет только 52% вернулись к уровню физической активности, существовавшему до травмы, а несколько пациентов сообщали о стойком отеке и нестабильности [56]. Другое исследование показало, что при 14-летнем наблюдении у 50% пациентов результаты были неудовлетворительными, с постоянным ощущением нестабильности или ощущением слишком «тугого» восстановления [57].

G.A. Snook обнаружил, что в среднем через 10 лет наблюдения 45 из 48 пациентов имели отличный или хороший результат при лечении с помощью операции Chrisman-Snook, при этом из них у 14 произошло повреждение икроножного нерва (10 было переходящим), а 3 сообщили об ощущении «податливости» сустава [58]. В другом исследовании с участием 40 пациентов, разделенных на две группы по 20 человек, операция Chrisman-Snook показала значительно большую частоту осложнений по сравнению с модифицированной методикой Brostrom ( $p < 0,001$ ). В частности, у 5 пациентов

возникли раневые осложнения, в 11 случаях были повреждены икроножного нерва (8 были необратимыми), в 6 случаях возникало ощущение «слишком тугого» восстановления, а в 2 случаях отмечалась стойкая нестабильность сустава [54]. Метаанализы не смогли получить четкое заключение относительно лучшего варианта оперативного лечения ХН, учитывая отсутствие статистической значимости и плохую методологическую базу качества имеющихся исследований [59].

## Выводы

ХН ГСС может вызывать выраженную болезненность и дискомфорт, и встречается часто из-за недостаточного или неправильного лечения острых повреждений. У большинства пациентов консервативное лечение при ХН является приемлемым вариантом и должно включать хорошо структурированную программу функциональной и профилактической реабилитации. Однако неудовлетворительные результаты комплексного консервативного лечения являются показанием к оперативному восстановлению. При этом результаты анатомической пластики связок лучше по сравнению с результатами неанатомической реконструкции, которая также связана с более высоким риском возникновения различных осложнений.

Одним из новых и перспективных методов лечения ХН является пластика под артроскопическим контролем, но она технически сложнее и также имеет больший процент осложнений.

Для того чтобы выработать четкую концепцию и сформировать точный алгоритм лечения пациентов с ХН ГСС, необходимо проведение клинически значимых рандомизированных контролируемых исследований с адекватным статистическим анализом.

**Источник финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding:** no funding or sponsorship was received for this study.

## Список литературы

1. Takao M., Matsui K., Stone J.W., Glazebrook M.A. et al. Arthroscopic anterior talofibular ligament repair for lateral instability of the ankle. *Knee Surg. Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24 (4): 1003–1006. doi: 10.1007/s00167-015-3638-0.
2. Vega J., Malagelada F., Manzanares Céspedes M-C., Dalmau-Pastor M. The lateral fibulotalocalcaneal ligament complex: an ankle stabilizing isometric structure. *Knee Surg. Sports Traumatol Arthrosc.* 2020; 28 (1): 8–17. doi: 10.1007/s00167-018-5188-8.
3. Cao Y., Hong Y., Xu Y., Zhu Y., Xu X. Surgical management of chronic lateral ankle instability: A meta-analysis. *J. Orthop Surg. Res.* 2018; 13 (1): 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0870-6>.
4. Ajs A., Maffulli N. Conservative management of chronic ankle instability. *Foot Ankle Clin.* 2006; 11 (3): 531–537. doi: 10.1016/j.fcl.2006.07.004.
5. Clanton T.O., Campbell K.J., Wilson K.J., Michalski M.P., Goldsmith M.T., Wijdicks C.A. et al. Qualitative and quantitative anatomic investigation of the lateral ankle ligaments for surgical reconstruction procedures. *J. Bone Jt Surg. Am.* 2014; 96 (12): e98. doi: 10.2106/JBJS.M.00798.
6. Kobayashi T., Gamada K. Lateral ankle sprain and chronic ankle instability: A critical review. *Foot Ankle Spec.* 2014; 7 (4): 298–326. doi: 10.1177/1938640014539813.
7. Matsui K., Takao M., Tochigi Y., Ozeki S. Anatomy of anterior talofibular ligament and calcaneofibular ligament for minimally invasive surgery : a systematic review. *Knee Surgery,*

- Sport Traumatol Arthrosc. 2017; 25 (6): 1892–1902. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4194-y>.
8. *Khawaji B., Soames R.* The anterior talofibular ligament: a detailed morphological study. *Foot* 2015; 25 (3): 141–147. doi: 10.1016/j.foot.2015.05.004.
  9. *Hunt K.J., Pereira H., Kelley J., Anderson N., Fuld R., Baldini T. et al.* The role of calcaneofibular ligament injury in ankle instability: implications for surgical management. *Am J Sports Med.* 2019; 47 (2): 431–437. doi: 10.1177/0363546518815160.
  10. *Vega J., Malagelada F., Manzanera Céspedes M.-C., Dalmau-Pastor M.* The lateral fibulotalocalcaneal ligament complex: an ankle stabilizing isometric structure. *Knee Surg. Sports Traumatol Arthrosc.* 2020; 28 (1): 8–17. doi: 10.1007/s00167-018-5188-8.
  11. *Анкин Л.Н., Анкин Н.Л.* Практическая травматология. Европейские стандарты диагностики и лечения. М.: Книга-плюс; 2002: 358–384 [*Ankin L.N., Ankin N.L.* Practical traumatology. European standards of diagnosis and treatment. Moscow: Book-plus; 2002: 358–384 (In Russ.)].
  12. *Shakked R.J., Karnovsky S., Drakos M.C.* Operative treatment of lateral ligament instability. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2017; 21: 1007–1011. doi: 10.1007/12178-017-9391-x.
  13. *Khor Y.P., Tan K.J.* The anatomic pattern of injuries in acute inversion ankle sprains: a magnetic resonance imaging study. *Orthop J. Sport Med.* 2013; 1 (7): 2325967113517078. doi: 10.1177/2325967113517078.
  14. *El-Tohamy W.A., El-Mahboub N.* The results of surgical of chronic lateral ankle instability with the Evans technique. *Egypt. Orthop. J.* 2016; 51: Karlsson J. 1110–1148.
  15. *Halabchi F., Angoorani I.I., Mirshahi M. et al.* The Prevalence of Selected Intrinsic Risk Factors for Ankle Sprain Among Elite Football and Basketball Players. *Asian. J. Sports Med.* 2016; 7 (3): e.35287. doi: 10.5812/asjms.35287.
  16. *Karlsson J., Andreasson G.O.* The effect of external ankle support in chronic lateral ankle joint instability: an electromyographic study. *Am. J. Sports Med.* 1992; 20 (3): 257–261. doi: 10.1177/036354659202000304.
  17. *Wolf J.M., Cannada L., Van Heest A.E., O'Connor M.I., Ladd A.L.* Male and female differences in musculoskeletal disease. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2015; 23 (6): 339–347. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00020.
  18. *Doherty C., Bleakley C., Hertel J., Caulfield B., Ryan J., Delahunty E.* Recovery from a first-time lateral ankle sprain and the predictors of chronic ankle instability: a prospective cohort analysis. *Am. J. Sports Med.* 2016; 44 (4): 995–1003. doi: 10.1177/0363546516628870.
  19. *Klammer G., Benninger E., Espinosa N.* The varus ankle and instability. *Foot Ankle Clin.* 2012; 17 (1): 57–82. doi: 10.1016/j.fcl.2011.11.003.
  20. *Krause F., Seidel A.* Malalignment and lateral ankle instability: causes of failure from the varus tibia to the cavovarus foot. *Foot Ankle Clin.* 2018; 23 (4): 593–603. doi: 10.1016/j.fcl.2018.07.005.
  21. *Dijk van C.N., Lim L.S., Bossuyt P.M., Marti R.K.* Physical examination is sufficient for the diagnosis of sprained ankles. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1996; 78 (6): 958–962. doi: 10.1302/0301-620X78B6.1283.
  22. *Hertel J., Denegar C.I.R., Monroe M.M., Stokes W.L.* Talocrural and subtalar joint instability after lateral ankle sprain. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1999; 31 (11): 1501–1508. doi: 10.1097/00005768-199911000-00002.
  23. *Griffith J.F., Brockwell J.* Diagnosis and imaging of ankle instability. *Foot Ankle Clin.* 2006; 11: 475–496. doi: 10.1016/j.fcl.2006.07.00.
  24. *Karlsson J., Lansinger O., Faxen E.* Lateral instability of the ankle joint (2). Active training programs can prevent surgery. *Lakar-tidningen* 1991; 88 (15): 1404–1407.
  25. *Hoffman E., Paller D., Koruprolu S., Drakos M., Behrens S.B., Crisco J.J., DiGiovanni C.W.* Accuracy of plain radiographs versus 3D analysis of ankle stress test. *Foot ankle international* 2011; 32 (10): 994–999. doi: 10.3113/FAI.2011.0994.
  26. *Shakked R.J., Karnovsky S., Drakos M.C.* Operative treatment of lateral Karlsson J. ligament instability. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2017; 10 (1): 113–121. doi: 10.1007/s12178-017-9391x.
  27. *Холин А.В., Пугачева Е.Н., Корышков Н.А., Корышкова Л.В., Корсун А.А.* Возможности ультразвуковой диагностики патологии стопы и голеностопного сустава. *Травматология и ортопедия России* 2009; (4): 65–72. [*Holin A.V., Pugacheva E.N., Koryshkov N.A., Koryshkova L.V., Korsun A.A.* Opportunities of ultrasonic diagnostics at a pathology foot and ankle. *Traumatology and Orthopedics of Russia* 2009; (4): 65–72 (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-1870.
  28. *Molloy A., Selvan D.* Ligamentous injuries of the foot and ankle. In: *Thompson S.R., editor. DeLee Drez's Orthopaedic Sports Medicine Principles and Practice.* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 1392.
  29. *Broström L.* Sprained ankles. VI. Surgical treatment of “chronic” ligament ruptures. *Acta Chir Scand.* 1966; 132 (5): 551–565.
  30. *Rodriguez-Merchan E.C.* Chronic ankle instability: diagnosis and treatment. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2012; 132 (2): 211–219. doi: 10.1007/s00402-011-1421-3.
  31. *Ачкасов Е.Е., Серёда А.П., Репеютюк А.Д.* Повреждения сухожилья малоберцовых мышц у спортсменов (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России* 2016; 22 (4): 146–154. [*Achkasov E.E., Sereda A.P., Repetyuk A.D.* Peroneal tendon lesions in athletes (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia* 2016; 22 (4): 146–154 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2016-22-4-146-154.
  32. *Karlsson J., Lansinger O.* Lateral instability of the ankle joint (1). Non-surgical treatment is the first choice — 20 per cent may need ligament surgery. *Article in Swedish. Lakartidningen* 1991; 88 (15): 1399–1402.
  33. *Aicale R., Maffulli N.* Chronic Lateral Ankle Instability: Topical Review. *Foot Ankle Int.* 2020; 41 (12): 1571–1581. doi: 10.1177/1071100720962803.
  34. *Ferkel E., Nguyen S., Kwong C.* Chronic Lateral Ankle Instability: Surgical Management. *Clin. Sports Med.* 2020; 39 (4): 829–843. doi: 10.1016/j.csm.2020.07.004.
  35. *Pellegrini M.J., Sevillano J., Ortiz C., Giza E., Carcuro G.* Knotless modified arthroscopic-Broström technique for ankle instability. *Foot Ankle Int.* 2019; 40 (4): 475–483. doi: 10.1177/1071100718820341.
  36. *Nilsson H.* Making a new ligament in ankle sprain. *J. Bone Joint Surg.* 1932; 14 (2): 380–381.
  37. *Hamilton W.G., Thompson F.M., Snow S.W.* The modified Brostrom procedure for lateral ankle instability. *Foot Ankle International* 1993; 14 (1): 1–7. doi: 10.1177/107110079301400101.
  38. *Sarcon A.K., Heyrani N., Giza E., Kreulen C.* Lateral ankle sprain and chronic ankle instability. *Foot Ankle Orthop.* 2019; 4 (2): 247301141984693. doi: 10.1177/247301141984693.
  39. *Yasui Y., Shimozono Y., Kennedy J.G.* Surgical procedures for chronic lateral ankle instability. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2018; 26 (7): 223–230. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00623.
  40. *Kulwin R., Watson T.S., Rigby R. et al.* Traditional modified brostrom vs suture tape ligament augmentation. *Foot Ankle Int.* 2021; 42 (5): 554–561. doi: 10.1177/1071100720976071.
  41. *Lee Y.S., Lee S.B., Oh W.S., Kwon Y.E., Lee B.K.* Changes in patellofemoral alignment do not cause clinical impact after open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg. Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24 (1): 129–133. doi: 10.1007/s00167-014-3349-y.
  42. *Guelfi M., Zamperetti M., Pantalone A., Uselli F.G., Salini V., Oliva X.M.* Open and arthroscopic lateral ligament repair for treatment of chronic ankle instability: a systematic review. *Foot and Ankle Surg.* 2018; 24 (1): 11–18. doi: 10.1016/j.fas.2016.05.315.

43. Yasui Y., Murawski C.D., Wollstein A., Kennedy J.G. Reoperation rates following ankle ligament procedures performed with and without concomitant arthroscopic procedures. *Knee Surg. Sports Traumatol Arthrosc.* 2017; 25 (6): 1908–1915. doi: 10.1007/s00167-016-4207-x.
44. Rigby R.B., Cottom J.M. A comparison of the “all-inside” arthroscopic Brostrom procedure with the traditional open modified Brostrom-Gould technique: a review of 62 patients. *Foot Ankle Surg.* 2019; 25 (1): 31–36. doi: 10.1016/j.fas.2017.07.642.
45. Corte-Real M.N., Moreira R.M. Arthroscopic Repair of Chronic Lateral Ankle Instability 2009; 30 (3): 213–217. doi: 10.3113/FAI.2009.0213.
46. Nery C., Raduan F., Del Buono A., Asaumi I.D., Cohen M., Maffulli N. Arthroscopic-assisted Broström-Gould for chronic ankle instability a long-term follow-up. *Am J. Sports Med.* 2011; 39 (11): 2381–2388. doi: 10.1177/0363546511416069.
47. Cordier G., Lebecque J., Vega J., Dalmau-Pastor M. Arthroscopic ankle lateral ligament repair with biological augmentation gives excellent results in case of chronic ankle instability. *Knee Surg. Sports Traumatol Arthrosc.* 2020; 28 (1): 108–115. doi: 10.1007/s00167-019-05650-9.
48. Takao M., Glazebrook M., Stone J., Guillo S., Group E.A. Ankle arthroscopic reconstruction of lateral ligaments (ankle anti-ROLL). *Arthroscopy techniques* 2015; 4 (5): e595–600. doi: 10.1016/j.eats.2015.06.008.
49. Guillo S., Archbold P., Perera A., Bauer T., Sonnerly-Cottet B. Arthroscopic anatomic reconstruction of the lateral ligaments of the ankle with gracilis autograft. *Arthroscopy techniques* 2014; 3 (5): e593–598. doi: 10.1016/j.eats.2014.06.018.
50. Espinosa N., Smerek J., Kadakia A.R., Myerson M.S. Operative management of ankle instability: reconstruction with open and percutaneous methods. *Foot Ankle Clin.* 2006; 11: 547–565. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2006.07.003>.
51. Watson-Jones R. Recurrent forward dislocation of the ankle joint. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1952; 34 (3): 519.
52. Hsu A.R., Ardoin G.T., Davis W.H., Anderson R.B. Intermediate and long-term outcomes of the modified Broström-Evans procedure for lateral ankle ligament reconstruction. *Foot Ankle Spec.* 2016; 9 (2): 131–139. doi: 10.1177/1938640015609970.
53. Chrisman O.D., Snook G.A. Reconstruction of lateral ligament tears of the ankle. An experimental study and clinical evaluation of seven patients treated by a new modification of the Elmslie procedure. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1969; 51 (5): 904–912.
54. Hennrikus W.L., Mapes R.C., Lyons P.M., Lapoint J.M. Outcomes of the Chrisman-Snook and modified-Broström procedures for chronic lateral ankle instability. A prospective, randomized comparison. *Am J. Sports Med.* 1996; 24 (4): 400–404. doi: 10.1177/036354659602400402.
55. Sugimoto K., Takakura Y., Akiyama K., Kamei S., Kitada C., Kumai T. Long-term results of Watson-Jones tenodesis of the ankle. Clinical and radiographic findings after ten to eighteen years of follow-up. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1998; 80 (11): 1587–1596. doi: 10.2106/0004623-199811000-00004.
56. Kaikkonen A., Lehtonen H., Kannus P., Järvinen M. Long-term functional outcome after surgery of chronic ankle instability. A 5-year follow-up study of the modified Evans procedure. *Scand J. Med. Sci Sports.* 1999; 9 (4): 239–244. doi: 10.1111/j.1600-0838.1999.tb00240.x.
57. Karlsson J., Bergsten T., Lansinger O., Peterson L. Lateral instability of the ankle treated by the Evans procedure. A long-term clinical and radiological follow-up. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1988; 70 (3): 476–480. doi: 10.1302/0301-620X.70B3.3372575.
58. Snook G.A., Chrisman O.D., Wilson T.C. Long-term results of the Chrisman-Snook operation for reconstruction of the lateral ligaments of the ankle. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1985; 67 (1): 1–7.
59. De Vries J.S., Krips R., Sierevelt I.N., Blankevoort L., van Dijk C.N. Interventions for treating chronic ankle instability. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (8): CD004124. doi: 10.1002/14651858.CD004124.pub3.

Поступила в редакцию: 18.12.2023 г.

### Сведения об авторах:

Кубрина Татьяна Николаевна — ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.П. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова д. 8; e-mail: Kubrina\_1998@mail.ru; ORCID 00009-0000-3309-2560;

Сорокин Евгений Петрович — кандидат медицинских наук, врач — травматолог-ортопед, научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.П. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова д. 8; e-mail: sorokinortoped@gmail.com; ORCID 00000-0002-9948-9015;

Пашкова Екатерина Анатольевна — кандидат медицинских наук, врач — травматолог-ортопед ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.П. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова д. 8; e-mail: caterinapashkova@yandex.ru; ORCID 00000-0003-3198-9985;

Коновальчук Никита Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач — травматолог-ортопед, лаборант-исследователь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.П. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова д. 8; e-mail: konovalchuk91@gmail.com; ORCID 00000-0002-2762-816X;

Фомичев Виктор Андреевич — врач — травматолог-ортопед ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.П. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова д. 8; e-mail: fomichief@mail.ru; ORCID 00000-0002-0864-0171;

Шулепов Дмитрий Анатольевич — кандидат медицинских наук, врач — травматолог-ортопед, младший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.П. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова д. 8; e-mail: Dr.shulepov@gmail.com; ORCID 00000-0002-6297-0710.

### Заявленный вклад авторов:

Кубрина Т.Н. — идея, поиск научной литературы по теме, обобщение и анализ, написание статьи.

Сорокин Е.П. — идея, поиск научной литературы по теме, обобщение и анализ, написание статьи.

Пашкова Е.А. — поиск научной литературы по теме.

Коновальчук Н.С. — поиск научной литературы по теме.

Фомичев В.А. — поиск научной литературы по теме.

Шулепов Д.А. — поиск научной литературы по теме.

# Анализ факторов риска возникновения псевдопаралича верхней конечности у пациентов с полнослойными повреждениями вращательной манжеты плечевого сустава

А.М. Шершнев, С.Ю. Доколин, В.И. Кузьмина, Д.В. Стафеев, М.О. Кутузов

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

## Analysis of the risk factors of shoulder pseudoparalysis in patients with full-thickness rotator cuff tears

A. Shershnev, S. Dokolin, V. Kuzmina, D. Stafeev, M. Kutuzov

Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Введение.** Повреждения вращательной манжеты в общей популяции встречаются примерно у каждого пятого. Непредсказуемость динамики таких повреждений дает повод к исследованиям закономерности их прогрессии. Известно, что массивные разрывы ротаторов формируются в течение длительного времени, вследствие чего нарушается нормальная биомеханика и возникает артропатия плечевого сустава. Потеря активной элевации верхней конечности, развивающаяся из-за нарушения нормальной биомеханики плечевого сустава, получила название «псевдопаралич верхней конечности». Имеется небольшое число исследований, посвященных факторам риска возникновения данного состояния, а в отечественной литературе они и вовсе отсутствуют. Данные факты диктуют необходимость проведения исследований, направленных на выявление факторов риска развития псевдопаралича верхней конечности, в том числе и в нашей стране. **Цель исследования:** оценить на собственном клиническом материале факторы риска развития функциональных нарушений в плечевом суставе в виде псевдопаралича верхней конечности у пациентов с полнослойными повреждениями вращательной манжеты.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование 254 пациентов, которым в период с января 2018 по август 2021 г. выполнялись оперативные вмешательства по поводу полнослойных повреждений вращательной манжеты. В основу анализа легли данные историй болезни, клиничко-функциональных и инструментальных исследований. **Результаты.** У 34,3% пациентов имелись функциональные нарушения в виде псевдопаралича верхней конечности, факторами риска являлись: массивные повреждения ротаторов ( $p < 0,001$ ), невосстановимый характер разрыва ( $p < 0,001$ ), вовлечение сухожилия подлопаточной мышцы ( $p < 0,001$ ), вовлечение точек крепления «ротаторного кабеля» ( $p < 0,001$ ). Более тяжелые повреждения сухожилия подлопаточной мышцы усугубляют проявления псевдопаралича верхней конечности ( $p < 0,001$ ). Вовлечение большего числа точек крепления «ротаторного кабеля» усугубляет проявления псевдопаралича ( $p < 0,001$ ). **Заключение.** Полученные данные демонстрируют, что массивные невосстановимые разрывы вращательной манжеты плечевого сустава с тяжелыми повреждениями сухожилия подлопаточной мышцы являются наиболее грозными с точки зрения нарушения

нормальной биомеханики и, как следствие, развития псевдопаралича верхней конечности.

**Ключевые слова:** плечевой сустав, вращательная манжета, псевдопаралич верхней конечности, артроскопия плечевого сустава

### Summary

**Background.** Rotator cuff tears occur in approximately one in five people in the general population. The unpredictability of the dynamics of tears gives rise to studies of the patterns of their progression. It is known that massive rotator cuff tears form over a long period of time, as a result of which normal biomechanics are disrupted and cuff tear arthropathy develops. The loss of active elevation of the upper limb, developing due to a violation of the normal biomechanics of the shoulder joint, is called "shoulder pseudoparalysis". There are a small number of studies devoted to risk factors for the occurrence of this condition, and they are completely absent in the domestic literature. These facts dictate the need to conduct research aimed at identifying risk factors for the development of shoulder pseudoparalysis, especially in our country. **The aim** is to evaluate, using our own clinical material, risk factors for the development of functional disorders in the shoulder joint in the form of shoulder

pseudoparalysis in patients with full-thickness rotator cuff tears. **Material and methods.** A retrospective study was conducted of 254 patients who underwent surgery for full-thickness rotator cuff tears between January 2018 and August 2021. The analysis was based on data from medical histories, clinical, functional and instrumental studies. **Results.** 34.3% of patients had functional impairment in the form of shoulder pseudoparalysis; risk factors were: massive damage to the rotator cuff ( $p<0.001$ ), irreparable ruptures ( $p<0.001$ ), involvement of the subscapularis tendon ( $p<0.001$ ), involvement of attachment points of "rotator cable" ( $p<0.001$ ). More severe injuries to the subscapularis tendon aggravate the manifestations of shoulder pseudoparalysis ( $p<0.001$ ). Involvement of a greater number of attachment points of the "rotator cable" aggravates the manifestations of shoulder pseudoparalysis ( $p<0.001$ ). **Conclusion.** The data obtained demonstrate that massive irreparable tears of the rotator cuff of the shoulder joint with severe damage to the subscapularis tendon are the most dangerous from the point of view of disruption of normal biomechanics and, as a consequence, the development of shoulder pseudoparalysis.

**Keywords:** shoulder joint, rotator cuff, shoulder pseudoparalysis, shoulder arthroscopy

### Введение

Повреждения вращательной манжеты плечевого сустава (ВМПС) являются весьма распространенной патологией. Распространенность повреждений вращательной манжеты плечевого сустава колеблется в диапазоне от 5 до 40%, а в общей популяции повреждения ротаторной манжеты могут встречаться примерно у каждого пятого [1–3]. Бессимптомные разрывы наблюдаются у 54% пациентов старше 60 лет, и, хотя частота прогрессирования в настоящее время плохо изучена, некоторые разрывы прогрессируют до стадии невосстановимых [4]. Непредсказуемость динамики разрыва дает повод к исследованиям закономерности прогрессии повреждений ВМПС [5].

В настоящее время известно, что массивные полнослойные разрывы ротаторов формируются в течение длительного времени, вследствие чего нарушается нормальная биомеханика и развивается артропатия плечевого сустава. Артропатия плечевого сустава является уникальным вариантом плечелопаточного артрозо-артрита, вызванного утратой возможности вращательной манжеты оказывать компрессирующее действие на головку плечевой кости к суставной впадине лопатки в связи с массивным ее повреждением.

Нарушение вертикального и горизонтального баланса сил, приводящее к передне-верхней миграции головки плечевой кости, является основой патобиомеханики данного состояния [6, 7].

В 1993 г. было опубликовано анатомическое исследование доктора S.S. Burkhart, в котором он описал анатомию и биомеханическую роль «ротаторного кабеля» и «серповидного участка». Данное исследование демонстрировало, что «ротаторный кабель», соединяющий подлопаточное, надостное и подостное сухожилия, передавая нагрузку от мышц-ротаторов к головке плечевой кости, обеспечивает функционирование четырех сухожилий ВМПС как единой анатомической структуры, а «серповидный участок» является местом, где чаще всего формируются повреждения сухожильной ткани ротаторов в связи с прогрессированием дегенеративных изменений [8].

Биомеханические исследования показывают, что задне-верхние разрывы ВМПС приводят к передне-верхней трансляции головки плечевой кости, а сухожилие двуглавой мышцы плеча в этой ситуации центрирует головку плечевой кости и предотвращает задний подвывих и ее вертикальную трансляцию. Вовлечение сухожилия подлопаточной мышцы в разрыв приводит к утрате удерживателя сухожилия длинной

головки двуглавой мышцы плеча, вызывая его нестабильность, тем самым усугубляя нарушение биомеханики ПС [9–11].

Массивные разрывы ВМПС могут привести к таким симптомам, как боль, значительное снижение объема движений и функции плечевого сустава, влияющих на качество жизни пациентов. Только появление выраженного болевого синдрома вместе со значительным снижением функции плечевого сустава заставляет пациентов обращаться за медицинской помощью [12]. Позднее обращение приводит к атрофии поврежденных сухожилий вращательной манжеты с последующей жировой перестройкой мышечной ткани [13–15].

Потеря активной элевации верхней конечности, часто сопровождающая нарушение нормальной биомеханики вследствие передне-верхней миграции головки плечевой кости, развивается у множества пациентов с массивными разрывами вращательной манжеты. Снижение амплитуды активного отведения или сгибания в плечевом суставе ниже уровня 90° при сохранении пассивного объема движений получило название «псевдопаралич верхней конечности» (ППВК) [16–19]. Несмотря на то что данное понятие широко используется в специализированной литературе, до недавнего времени не было четкого определения данного понятия в связи с тем, что различные авторы приводили разные характеристики этого состояния. Однако в 2017 г. R.J. Hawkins и восемь международных лидеров в области хирургии плеча пришли к консенсусу, определив «настоящий псевдопаралич» как отсутствие активной элевации плеча при сохранении пассивной элевации, хронического характера, зачастую с передне-верхней дислокацией ГПК, без улучшений на фоне обезболивающих блокад ПС [16, 19–22].

На сегодняшний день имеются исследования, посвященные факторам риска развития данного состояния. Отмечается, что жировая инфильтрация мышц вращательной манжеты плеча, передне-верхняя миграция головки плечевой кости и локализация повреждения ротаторов влияют на развитие псевдопаралича верхней конечности [23–26]. Стоит отметить, что данной проблеме посвящено малое число исследований, а в отечественной литературе они и вовсе отсутствуют, хотя имеются отдельные публикации, посвященные нарушению биомеханики при повреждении сухожилий ВМПС [27, 28]. Данные факты диктуют необходимость проведения исследований, направленных на выявление факторов риска развития псевдопаралича верхней конечности, в том числе и в нашей стране.

### Цель исследования

Оценить на собственном клиническом материале факторы риска развития функциональных нарушений в плечевом суставе в виде псевдопаралича верхней

конечности у пациентов с полнослойными повреждениями вращательной манжеты.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, которое было выполнено посредством анализа данных историй болезни, клинико-функциональных и инструментальных исследований пациентов с полнослойными разрывами ВМПС, которым в период с января 2018 по август 2021 г. выполнялись оперативные вмешательства в травматолого-ортопедическом отделении № 8 и в отделении восстановительной медицины № 2 ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» СПб.

Критериями включения в исследование были: наличие полнослойных разрывов сухожилий ВМПС, отсутствие нарушений иннервации и возраст не менее 18 лет.

Критериями исключения из исследования были: наличие сопутствующей нестабильности плечевого сустава, признаков деформирующего артроза ПС III и IV стадий и деструктивных изменений костной структуры ГПК, признаков капсулита и контрактуры плечевого сустава.

В нашем исследовании за невосстановимый разрыв принималось такое повреждение, которое при оценке МР-исследований демонстрировало 3–4-ю степень жирового перерождения мышечного брюшка какого-либо из поврежденных сухожилий по классификации D. Goutallier, а степень ретракции этого сухожилия по классификации D. Patte соответствовала 3-й степени [29, 30]. Также во внимание принимались данные интраоперационной картины, в которых отмечалась степень восстановления анатомического крепления вращательной манжеты при выполнении артроскопического якорного шва (АЯШ) и уровень ретракции поврежденного края сухожилий ротаторов.

Псевдопаралич верхней конечности в нашем исследовании рассматривался как нарушение активной элевации верхней конечности, то есть как снижение объема активного отведения и сгибания в плечевом суставе при сохранении пассивного объема движений. Степень выраженности ППВК оценивали как умеренную при снижении объема активного отведения и сгибания в плечевом суставе ниже уровня 90°, как глубокую — ниже уровня 45°.

Оценку типа повреждения сухожилия подлопаточной мышцы проводили согласно классификациям L. Lafosse и SFA [31, 32].

### Статистический анализ

Данные исследования вносились в электронную таблицу MS Excel и были подвергнуты статистической обработке. Статистический анализ данных проводили

на персональном компьютере с использованием статистического пакета IBM SPSS 23.0. За статистически значимый уровень  $p$  принимали 0,05.

Первично для всех данных проводилась проверка нормальности распределения при помощи критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка (для выборок из менее чем 50 элементов). В качестве описательной статистики для количественных переменных приведены средние значения и стандартные отклонения, для номинальных и порядковых признаков приведены частоты и доли в процентах. Для статистического сравнения количественных показателей применялся дисперсионный анализ, для номинальных признаков — критерий хи-квадрат Пирсона. Для выявления зависимости между порядковыми признаками были рассчитаны коэффициенты корреляции  $\tau$ у Кендалла.

### Результаты исследования

В основу исследования легли данные 254 пациентов с полнослойными разрывами вращательной манжеты плечевого сустава, которым выполнялись следующие виды оперативных вмешательств: АЯШ (77,6%;  $n=197$ ), реверсивное эндопротезирование плечевого сустава (РЭПС) (11,8%;  $n=30$ ), реконструкция верхней капсулы плечевого сустава (РВКПС) (7%;  $n=18$ ) и трансфер сухожилия широчайшей мышцы (ТСШМС) (3,6%;  $n=9$ ). Мужчин было 66,1% ( $n=168$ ), женщин — 33,9% ( $n=86$ ).

Средний возраст больных составил  $57,7 \pm 7,9$  года. Самому молодому пациенту было 24 года, а самому пожилому — 85 лет. Подавляющее большинство пациентов (89,0%) было в возрасте от 40 до 70 лет.

Полнослойное повреждение вращательной манжеты правого плечевого сустава ( $n=176$ ) происходило чаще, чем левого ( $n=78$ ). При этом повреждение доминирующей руки происходило в 69,7% случаев ( $n=177$ ). Травму плечевого сустава в анамнезе отмечали 36,2% ( $n=92$ ) пациентов. Время от момента возникновения жалоб до оперативного вмешательства в среднем составило  $29,2 \pm 22,9$  мес. При этом подавляющее большинство пациентов (82,3%) предъявляли жалобы более 6 мес. Курение отмечено в анамнезе у 25,6% пациентов.

Медико-биологические и клиничко-анамнестические характеристики пациентов изучаемых групп представлены в таблице.

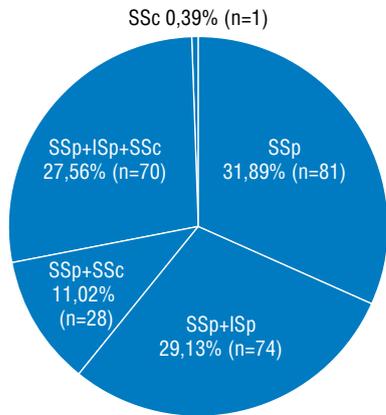
Из 254 пациентов с полнослойными повреждениями вращательной манжеты у 81 (31,9%) было выявлено изолированное повреждение сухожилия надостной мышцы, у 74 (29,1%) — массивное повреждение сухожилий надостной и подостной мышц, у 70 (27,6%) — массивное повреждение сухожилий надостной, подостной и подлопаточной мышц, у 28 пациентов (11%) — массивное повреждение сухожилий надостной и подлопаточной мышц и у 1 пациента (0,4%) — изолированное повреждение сухожилия подлопаточной мышцы. Таким образом, массивные повреждения ВМПС составили 67,7% ( $n=172$ ) от общего числа полнослойных повреждений. Отмечено, что массивные повреждения ВМПС демонстрируют большую давность от момента предъявления жалоб до операции, хотя эти различия статистически незначимы ( $30,7$  мес против  $26,6$ ;  $p=0,313$ ). Распределение разрывов по локализации у пациентов ретроспективной группы представлено на диаграмме (рис. 1).

Таблица

#### Характеристика обследуемых пациентов

Вид оперативного вмешательства	АЯШ	РЭПС	РВКПС	ТСШМС	Всего	
Количество пациентов, абс.	197	30	18	9	254	
<i>Данные, характеризующие пациентов</i>						
Средний возраст	$56,4 \pm 7,8$	$64,6 \pm 7,6$	$56,3 \pm 7,3$	$65,1 \pm 7$	$57,7 \pm 7,9$	
Пол	М — 136 Ж — 61	М — 12 Ж — 18	М — 14 Ж — 4	М — 6 Ж — 3	М — 168 Ж — 86	
Сторона поражения	П	70,1% (138)	63,3% (19)	77,8% (14)	55,6% (5)	69,3% (176)
	Л	29,9% (59)	37,7% (11)	22,2% (4)	44,4% (4)	30,7% (78)
Доминирующая рука	70,7% (140)	60% (18)	77,8% (14)	55,6% (5)	69,7% (177)	
Давность, мес	$28,7 \pm 22,2$	$27,7 \pm 20,2$	$42,6 \pm 31,2$	$23 \pm 22$	$29,2 \pm 22,9$	
Травма	36% (71)	30% (9)	50% (9)	33,3% (3)	36,2% (92)	
Курение	26,8% (53)	13,3% (4)	27,8% (5)	22,2% (2)	25,2% (64)	

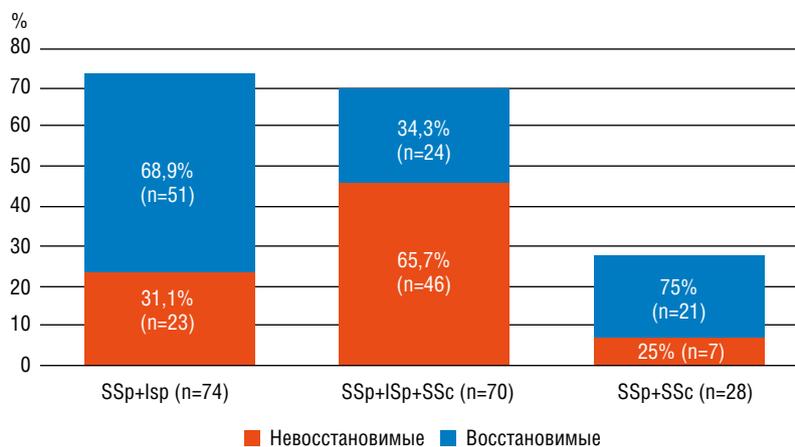
**Примечание:** АЯШ — артроскопический якорный шов; РВКПС — реконструкция верхней капсулы плечевого сустава; РЭПС — реверсивное эндопротезирование плечевого сустава; ТСШМС — трансфер сухожилия широчайшей мышцы.



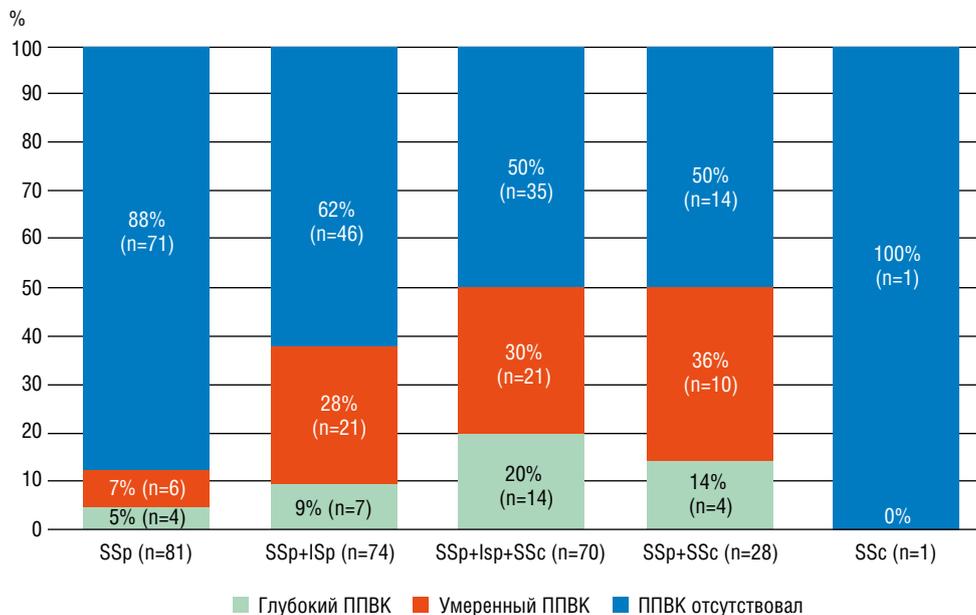
**Рис. 1.** Распределение пациентов ретроспективной группы по локализации повреждений вращательной манжеты плечевого сустава. Здесь и на рис. 2–4: SSs — сухожилие надостной мышцы; ISp — сухожилие подостной мышцы; SSs — сухожилие подлопаточной мышцы

Доля невосстановимых повреждений составила 44,2% (n=76) от всех массивных разрывов ВМПС. Анализ показал, что статистически значимо невосстановимые разрывы чаще развиваются при повреждении задне-верхней части ротаторов ( $p < 0,001$ ) и вовлечении большего числа сухожилий ( $p < 0,001$ ), а также демонстрируют большую давность от момента предъявления жалоб до операции (32,3 мес против 28,1;  $p = 0,416$ ), хотя статистически значимой разницы выявить не удалось. Распределение невосстановимых разрывов по локализации у пациентов с массивными повреждениями ВМПС представлено на гистограмме (рис. 2).

У 34,3% (n=87) из 254 пациентов с полнослойными разрывами ВМПС имелись функциональные нарушения в виде ППВК. Из них 66,7% (n=58) пациентов демонстрировали умеренный ППВК, 33,3% (n=29) —



**Рис. 2.** Распределение невосстановимых разрывов по локализации у пациентов с массивными повреждениями вращательной манжеты плечевого сустава



**Рис. 3.** Распределение долей пациентов с функциональными нарушениями плечевого сустава в виде псевдопаралича верхней конечности по локализации повреждения вращательной манжеты плечевого сустава

глубокий. Выявлено, что у пациентов с массивным повреждением ротаторов ППВК возникает чаще ( $p < 0,001$ ). Распределение долей пациентов с функциональными нарушениями плечевого сустава в виде ППВК по локализации повреждения ВМПС представлено на гистограмме (рис. 3).

Оценка зависимости выраженности функциональных нарушений от потенциала к восстановлению повреждения вращательной манжеты продемонстрировала, что у пациентов с восстановимыми разрывами ВМПС ППВК отсутствовал в 75,3% случаев, умеренный ППВК развивался в 16,8% случаев, а глубокий ППВК — в 7,9%, в то время как у пациентов с невосстановимыми разрывами ППВК отсутствовал в 43,4% случаев, умеренный ППВК — в 36,8% случаев, глубокий ППВК — в 19,7%. Данные представлены на гистограмме (рис. 4).

Сравнение соотношения пациентов с ППВК по локализациям с подгруппами восстановимых и невосстановимых повреждений продемонстрировало, что ППВК чаще развивался у пациентов с невосстановимыми разрывами ВМ ( $p < 0,001$ ). Данные представлены на гистограмме (рис. 5).

В ходе анализа полученных данных было также отмечено, что ППВК чаще развивается у пациентов с вовлечением сухожилия подлопаточной мышцы (СПМ) в разрыв ( $p < 0,001$ ). Так, без вовлечения СПМ в разрыв ППВК имелся у 24,5% пациентов, с вовлечением СПМ — у 49,5%. Более того, при вовлечении СПМ в разрыв у пациентов чаще развивался глубокий ППВК (18,2% против 7,1%).

В ходе данного исследования также была рассмотрена зависимость выраженности функциональных

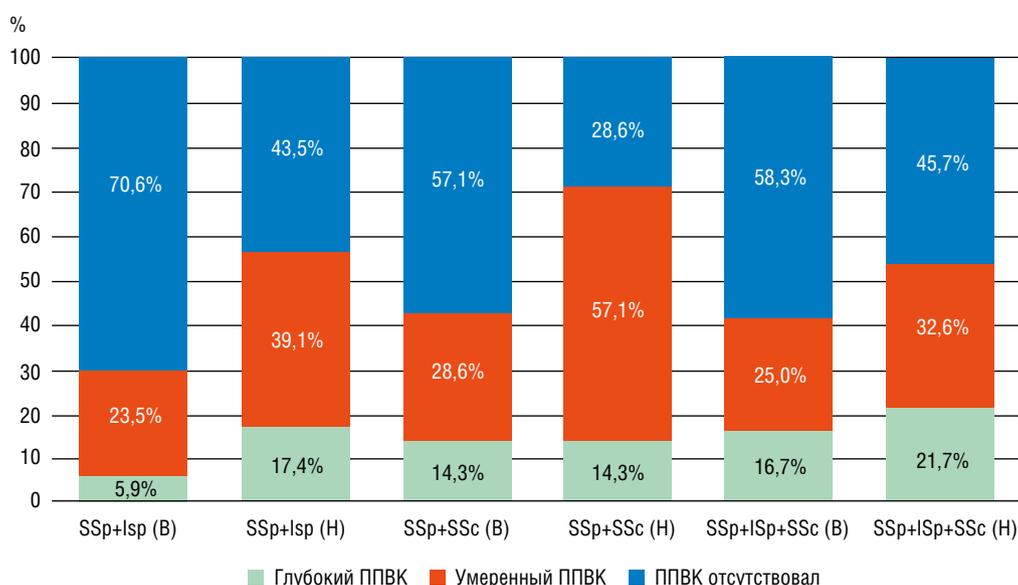


Рис. 4. Доля пациентов с псевдопараличом верхней конечности среди восстановимых и невосстановимых разрывов вращательной манжеты плечевого сустава в соответствии с локализацией

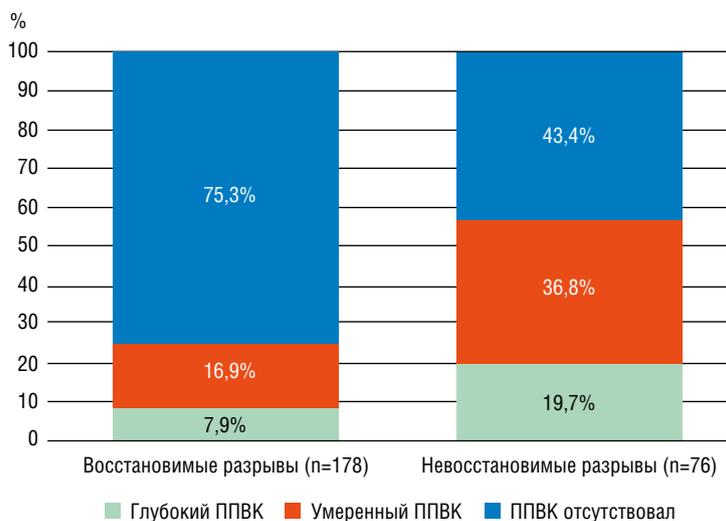


Рис. 5. Доля пациентов с псевдопараличом верхней конечности среди восстановимых и невосстановимых разрывов вращательной манжеты плечевого сустава в соответствии с характеристикой разрыва

нарушений верхней конечности и типа повреждения сухожилия подлопаточной мышцы. Выявлено, что у пациентов с частичным повреждением СПМ без повреждения удерживателя сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча ППВК возникает значительно реже, лишь в 20% (7 из 35 пациентов) случаев, в то время как при повреждении удерживателя сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча или полнослойном повреждении СПМ ППВК возникал в 65,6% (42 из 64 пациентов). Более того, степень выраженности и частота функциональных нарушений (в виде ППВК) возрастали при более тяжелых повреждениях СПМ (коэффициент корреляции тау Кендалла: 0,308;  $p < 0,001$ ). Влияние типа повреждения СПМ на выраженность ППВК представлено на гистограмме (рис. 6).

В ходе нашего исследования также проанализировали взаимосвязь развития ППВК с вовлечением точек крепления «ротаторного кабеля» в разрыв. Мы рассматривали область передней точки крепления,

как две отдельные структуры, так как отрыв глубокого слоя СПМ и повреждение удерживателя сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча вызывает его нестабильность, что усугубляет нарушение биомеханики плечевого сустава, и учитывали различные комбинации вовлечения точек крепления «ротаторного кабеля» (рис. 7).

Так, ППВК у пациентов без вовлечения в разрыв точек крепления «ротаторного кабеля» не развивался ( $p < 0,001$ ), с вовлечением одной точки крепления развивался в 37,9% случаев, двух точек крепления — в 63,3% случаев, трех точек крепления — в 79,2% случаев. Распределение пациентов с ППВК в зависимости от вовлечения точек крепления «ротаторного кабеля» представлено на гистограмме (рис. 8).

Полученные данные демонстрируют, что вовлечение большего числа точек крепления «ротаторного кабеля» усугубляет проявления ППВК (коэффициент корреляции тау Кендалла: 0,540;  $p < 0,001$ ).

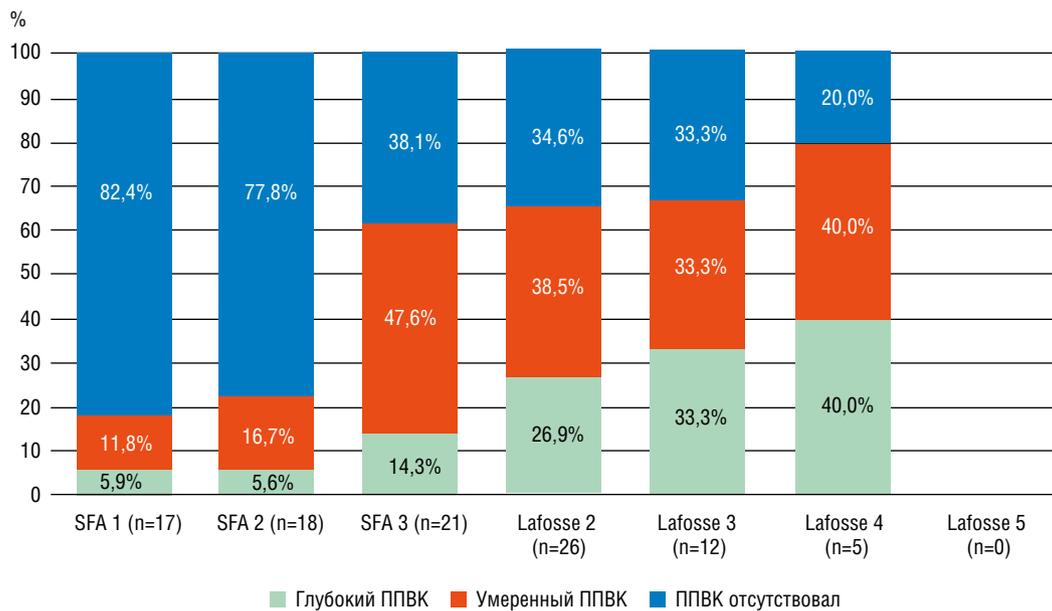
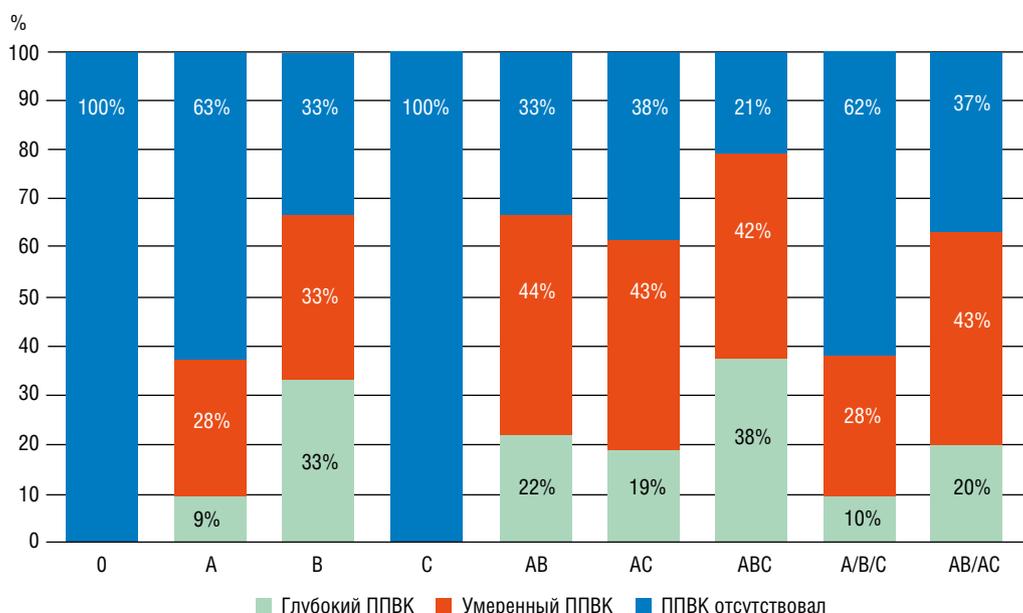


Рис. 6. Влияние типа повреждения сухожилия подлопаточной мышцы на выраженность вращательной манжеты плечевого сустава



Рис. 7. «Ротаторный кабель» и «серповидный участок». А — передняя точка крепления на большом бугорке; В — задняя точка крепления; С — передняя точка крепления на малом бугорке



**Рис. 8.** Зависимость развития псевдопаралича верхней конечности от вовлечения точек крепления «ротаторного кабеля»: А — повреждение точки А; В — повреждение точки В; С — повреждение точки С; АВ — сочетанное повреждение точек А и В; АС — сочетанное повреждение точек А и С; АВС — сочетанное повреждение точек А, В и С; А/В/С — наличие повреждения одной из точек крепления (либо А, либо В, либо С); АВ/АС — наличие повреждения двух точек крепления (либо АВ, либо АС)

### Обсуждение результатов

Проведенное исследование продемонстрировало, что факторами риска повреждений вращательной манжеты являются мужской пол и возраст старше 40 лет, так как среди исследуемых пациентов преобладали мужчины, возраст пациентов преимущественно находился в диапазоне от 40 до 70 лет, а повреждения возникали чаще в правом плечевом суставе и доминирующей руке. Эти данные соотносятся с ранее опубликованными исследованиями о распространенности и факторах риска повреждений вращательной манжеты [1–3].

Полученные данные о том, что невосстановимые разрывы статистически значимо чаще развиваются при повреждении задне-верхней части ротаторов и вовлечении большого числа сухожилий, отлично подчеркивают опубликованные ранее анатомо-биомеханические исследования, посвященные прогрессирующую разрывов [33–35].

Результаты исследования R. Furuhashi и соавт., демонстрирующие важную роль целостности нижней части крепления подлопаточной мышцы и количества вовлеченных сухожилий в развитии функциональных нарушений в виде нарушения активной элевации верхней конечности, также подтвердились и в ходе нашего исследования [26].

Исследование P.J. Denard продемонстрировало, что основным фактором риска развития ППVK является вовлечение точек крепления «ротаторного кабеля» [25]. В нашем исследовании, в отличие от данного исследования, мы рассматривали область передней точ-

ки крепления как две отдельные структуры, что позволило подтвердить важность целостности медиального удерживателя сухожилия длинной головки бицепса в обеспечении нормальной биомеханики плечевого сустава. Также подтвердился тот факт, что вовлечение в разрыв большого числа точек крепления «ротаторного кабеля» значимо усугубляет проявления ППVK.

Публикации P. Collin и S. Bauer, которые подчеркивали важную роль целостности сухожилия подлопаточной мышцы и сохранения, по крайней мере, одного функционирующего мышечно-сухожильного узла в каждом из сегментов (верхнем, передне-верхнем и задне-верхнем) вращательной манжеты, также нашли подтверждение в результатах нашего исследования [16, 17, 36]. Более того, наше исследование было направлено на более глубокое изучение корреляции локализации повреждений с учетом вовлеченности структур ротаторного кабеля в разрыв и функциональных нарушений в плечевом суставе, тем самым подчеркивая, что при частичном восстановлении вращательной манжеты важно рефиксировать точки крепления ротаторного кабеля, за счет чего обеспечиваются условия для максимального приближения биомеханики плечевого сустава к нормальной.

Стоит отметить, что накопление большого числа исследований, посвященных изучению нарушений функции и биомеханики плечевого сустава, является фундаментом для дальнейших исследований, направленных на разработку новых и усовершенствование существующих методик реконструктивных вмешательств по поводу повреждений вращательной манжеты.

## Заключение

Полученные данные демонстрируют, что массивные невосстановимые разрывы вращательной манжеты плечевого сустава с тяжелыми повреждениями сухожилия подлопаточной мышцы являются наиболее грозными с точки зрения нарушения нормальной биомеханики и, как следствие, развития псевдопаралича верхней конечности.

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

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

**Источник финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding:** no funding or sponsorship was received for this study.

## Список литературы

1. *Tashjian R.Z.* Epidemiology, natural history, and indications for treatment of rotator cuff tears. *Clin Sports Med.* 2012; 31 (4): 589–604. doi: 10.1016/j.csm.2012.07.001.
2. *Wani Z., Abdulla M., Habeebullah A., Kalogriantis S.* Rotator cuff tears: Review of epidemiology, clinical assessment and operative treatment. *Trauma* 2016; 18 (3): 190–204. doi: 10.1177/1460408615596770.
3. *Yamamoto A., Takagishi K., Osawa T. et al.* Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2010; 19 (1): 116–120. doi: 10.1016/j.jse.2009.04.006.
4. *Clark N.J., Elhassan B.T.* The Role of Tendon Transfers for Irreparable Rotator Cuff Tears. *Curr. Rev. Musculoskelet Med.* 2018; 11 (1): 141–149. doi: 10.1007/s12178-018-9468-1.
5. *Blevins F.T., Djurasovic M., Flatow E.L., Vogel K.G.* Biology of the rotator cuff tendon. *Orthop. Clin. North Am.* 1997 Jan; 28 (1): 1–16. doi: 10.1016/s0030-5898(05)70260-1.
6. *Neer C.S. 2<sup>nd</sup>, Craig E.V., Fukuda H.* Cuff-tear arthropathy. *J. Bone Joint Surg Am.* 1983; 65 (9): 1232–1244. doi: 10.2106/00004623-198365090-00003.
7. *Burkhart S.S.* Arthroscopic treatment of massive rotator cuff tears: clinical results and biomechanical rationale. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1991; 267: 45–56. doi: 10.1097/00003086-199106000-00006.
8. *Burkhart S.S., Esch J.C., Jolson R.S.* The rotator crescent and rotator cable: an anatomic description of the shoulder's "suspension bridge". *Arthroscopy.* 1993; 9 (6): 611–616. doi: 10.1016/s0749-8063(05)80496-7.
9. *Lafosse L., Reiland Y., Baier G.P., Toussaint B., Jost B.* Anterior and posterior instability of the long head of the biceps tendon in rotator cuff tears: a new classification based on arthroscopic observations. *Arthroscopy* 2007; 23 (1): 73–80. doi: 10.1016/j.arthro.2006.08.025.
10. *Habermeyer P., Magosch P., Pritsch M., Scheibel M.T., Lichtenberg S.* Anterosuperior impingement of the shoulder as a result of pulley lesions: a prospective arthroscopic study. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2004; 13 (1): 5–12. doi: 10.1016/j.jse.2003.09.013.
11. *Williams M.D., Lädermann A., Melis B., Barthelemy R., Walch G.* Fatty infiltration of the supraspinatus: a reliability study. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2009; 18 (4): 581–587. doi: 10.1016/j.jse.2008.12.014.
12. *Логвинов А.Н., Ильин Д.О., Каданцев П.М., Макарьева О.В., Бурцев М.Е., Рязанцев М.С., Магнитская Н.Е., Фролов А.В., Королев А.В.* Особенности диагностики частичных разрывов вращательной манжеты плечевого сустава. *Травматология и ортопедия России* 2019; 25 (2): 143–149. [*Logvinov A.N., Ilyin D.O., Kadantsev P.M., Makarieva O.V., Burtsev M.E., Ryazantsev M.S., Magnitskaya N.E., Frolov A.V., Korolev A.V.* Features of Partial Rotator Cuff Tears Diagnostics. *Traumatology and Orthopedics of Russia* 2019; 25 (2): 143–149 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-2-143-149.
13. *Лазко М.Ф., Призов А.П., Лазко Ф.Л., Беляк Е.А., Магладеридзе И.Г., Кузнецов А.В., Ахпасhev А.А., Скипенко Т.О.* Лечение больших, массивных невосстановливаемых повреждений вращательной манжеты плечевого сустава. *Клиническая практика.* 2019; 10 (4): 74–80. [*Lazko M.F., Prizov A.P., Lazko F.L., Belyak E.A., Maglaperidze I.G., Kuznetsov A.V., Akhpashev A.A., Skipenko T.O.* Treatment of Large, Massive Irreparable Rotator Cuff Tears. *Journal of Clinical Practice.* 2019; 10 (4): 74–80 (In Russ.)]. doi: 10.17816/clinpract18925.
14. *Huffman G.R., Romeo A.A.* Massive rotator cuff tear. *Orthopedics* 2013; 36 (8): 625–627. doi: 10.3928/01477447-20130724-08.
15. *Доколин С.Ю., Кузьмина В.И., Румакин В.П., Овчаренко А.Б.* Что происходит с сухожильной и мышечной тканями вращательной манжеты плеча при полнослойном разрыве: данные МРТ, артроскопического и гистологического исследований. *Травматология и ортопедия России* 2014; 20 (3): 93–103. [*Dokolin S.Y., Kuz'muna V.I., Rumakin V.P., Ovcharenko A.B.* What results in tendon and muscle tissues of the rotator cuff from full-thickness tears: data of MRI, arthroscopy and histology. *Traumatology and Orthopedics of Russia* 2014; 20 (3): 93–103 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-3-93-103.
16. *Tokish J.M., Alexander T.C., Kissenberth M.J., Hawkins R.J.* Pseudoparalysis: a systematic review of term definitions, treatment approaches, and outcomes of management techniques. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2017; 26 (6): e177–e187. doi: 10.1016/j.jse.2017.02.024.
17. *Bauer S., Okamoto T., Babic S.M., Coward J.C., Coron C.M.P.L., Blakeney W.G.* Understanding shoulder pseudoparalysis: Part I: Definition to diagnosis. *EFORT Open Rev.* 2022; 7 (3): 214–226. doi: 10.1530/EOR-21-0069.
18. *Collin P., Matsumura N., Lädermann A., Denard P.J., Walch G.* Relationship between massive chronic rotator cuff tear pattern and loss of active shoulder range of motion. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2014; 23 (8): 1195–1202. doi: 10.1016/j.jse.2013.11.019.
19. *Rosler H.* Ruptures in the rotator aponeurosis (author's transl). *Z. Orthophr Grenzgeb* 1976; 114: 282–294.
20. *Gschwend N., Ivosević-Radovanović D., Patte D.* Rotator cuff tear — relationship between clinical and anatomopathological findings. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* (1978) 1988; 107 (1): 7–15. doi: 10.1007/BF00463518.
21. *Oh J.H., Kim S.H., Shin S.H. et al.* Outcome of Rotator Cuff Repair in Large-to-Massive Tear With Pseudoparalysis: A Comparative Study With Propensity Score Matching. *The American Journal of Sports Medicine* 2011; 39 (7): 1413–1420. doi: 10.1177/0363546511399865.
22. *Werner C.M., Steinmann P.A., Gilbert M., Gerber C.* Treatment of painful pseudoparesis due to irreparable rotator cuff dysfunction with the Delta III reverse-ball-and-socket total

- shoulder prosthesis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2005; 87: 1476–1486. doi: 10.2106/JBJS.D.02342.
23. Berhouet J., Collin P., Benkalfate T. et al. Massive rotator cuff tears in patients younger than 65 years: epidemiology and characteristics. *Orthop Traumatol. Surg. Res.* 2009; 95 (4 suppl. 1): S13–S18. doi: 10.1016/j.otsr.2009.03.006.
  24. Rhee Y.G., Cho N.S., Song J.H., Park J.G., Kim T.Y. Volumetric evaluation of the rotator cuff musculature in massive rotator cuff tears with pseudoparalysis. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2017; 26 (9): 1520–1526. doi: 10.1016/j.jse.2017.03.017.
  25. Denard P.J., Koo S.S., Murena L., Bukhart S.S. Pseudoparalysis: the importance of rotator cable integrity. *Orthopedics* 2012; 35 (9): 1353–1357. doi: 10.3928/01477447-20120822-21.
  26. Furuhashi R., Matsumura N., Oki S., Kimura H., Suzuki T., Iwamoto T., Matsumoto M., Nakamura M. Risk Factors for Loss of Active Shoulder Range of Motion in Massive Rotator Cuff Tears. *Orthop J. Sports Med.* 2022; 10 (1): 23259671211071077. doi: 10.1177/23259671211071077.
  27. Колышенков В.А., Ответчикова Д.И., Фесюн А.Д. Анализ биомеханических нарушений у пациентов с повреждением вращательной манжеты плечевого сустава. *Российский журнал восстановительной медицины* 2021; 2: 4–8. [Kolysheikov V.A., Otvetchikova D.I., Fesyun A.D. Analysis of biomechanical disorders in patients with rotator cuff injuries. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine* 2021; 2: 4–8 (In Russ.).]
  28. Кутя С.А., Ткач А.В. Функциональная анатомия плечевого сустава в норме и при повреждении вращательной манжеты. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины* 2019; 9 (3): 61–67. [Kutia S.A., Tkach A.V. Functional anatomy of the shoulder joint in normal conditions and with the rotator cuff tear. *Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoy mediciny* 2019; 9 (3): 61–67 (In Russ.).]
  29. Goutallier D., Postel J.M., Bernageau J., Lavau L., Voisin M.C. Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan. *Clin. Orthop Relat. Res* 1994; 304: 78–83. doi: 10.1097/00003086-199407000-00014.
  30. Patte D. Classification of rotator cuff lesions. *Clin. Orthop Relat Res.* 1990; 254: 81–86. doi: 10.1097/00003086-199005000-00012.
  31. Lafosse L., Jost B., Reiland Y., Audebert S., Toussaint B., Gobezie R. Structural integrity and clinical outcomes after arthroscopic repair of isolated subscapularis tears. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2007; 89 (6): 1184–1193. doi: 10.2106/JBJS.F.00007.
  32. Toussaint B., Barth J., Charousset C., Godeneche A., Joudet T., Lefebvre Y., Nove-Josserand L., Petroff E., Solignac N., Hardy P., Scymanski C., Maynou C., Thelu C.-E., Boileau P., Graveleau N., Audebert S. New endoscopic classification for subscapularis lesions. *Orthop. Traumatol Surg. Res.* 2012; 98 (8): 186–192. doi: 10.1016/j.otsr.2012.10.003
  33. Mesiha M.M., Derwin K.A., Sibole S.C., Erdemir A. McCarron J.A. The biomechanical relevance of anterior rotator cuff cable tears in a cadaveric shoulder model. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013; 95 (20): 1817–1824. doi: 10.2106/JBJS.L.00784.
  34. Kim H.M., Dahiya N., Teefey S.A., Keener J.D., Galatz L.M., Yamaguchi K. Relationship of tear size and location to fatty degeneration of the rotator cuff. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2010; 92 (4): 829–839. doi: 10.2106/JBJS.H.01746.
  35. Roache P.B. Anterior Cable Tears in Arthroscopic Rotator Cuff Repairs. *Arthrosc. Sports Med. Rehabil.* 2021; 3 (3): 695–705. doi: 10.1016/j.asmr.2021.01.007.
  36. Coward J.C., Bauer S., Babic S.M., Coron C., Okamoto T., Blakeney W.G. Understanding shoulder pseudoparalysis. Part II: Treatment. *EFORT Open Rev.* 2022; 7 (3): 227–239. doi: 10.1530/EOR-21-0070.

Поступила в редакцию: 22.03.2024 г.

### Сведения об авторах:

Шершнеv Андрей Максимович — аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.П. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; e-mail: andreysheersh@gmail.com; ORCID 0000-0001-6623-2144;

Доколин Сергей Юрьевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.П. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; e-mail: sdokolin@gmail.com; ORCID 0000-0003-1890-4342;

Кузьмина Владислава Игоревна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.П. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; e-mail: tasha\_777@bk.ru; ORCID 0000-0001-7866-5545;

Стафеев Дмитрий Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.П. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; e-mail: stafeevd@gmail.com; ORCID 0009-0001-4332-2574;

Кутузов Матвей Олегович — врач — травматолог-ортопед ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.П. Вредена» Минздрава России; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; e-mail: kutuzovsky1995@gmail.com; ORCID 0000-0001-8746-5414.

### Заявленный вклад авторов:

А.М. Шершнеv — разработка концепции и дизайна, сбор и обработка материала, интерпретация и анализ полученных данных, поиск научной литературы по теме, подготовка текста.

С.Ю. Доколин — разработка концепции и дизайна, интерпретация и анализ полученных данных, поиск научной литературы по теме, редактирование.

В.И. Кузьмина — поиск научной литературы по теме, сбор и обработка материала.

Д.В. Стафеев — поиск научной литературы по теме, сбор и обработка материала.

М.О. Кутузов — поиск научной литературы по теме, сбор и обработка материала.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

# Роль магнитно-резонансной томографии в оценке регресса опухоли пищевода после проведенной неoadъювантной терапии

Н.И. Мутовкина<sup>1</sup>, В.М. Черемисин<sup>4</sup>, И.Г. Камышанская<sup>3,4</sup>, А.В. Захарова<sup>2</sup>,  
П.Ю. Гришко<sup>1</sup>, С.Л. Трофимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

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

<sup>3</sup>Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург

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

## The role of magnetic resonance imaging in the assessment of esophageal tumor regression after neoadjuvant therapy

N. Mutovkina<sup>1</sup>, V. Cheremisin<sup>4</sup>, I. Kamyshanskaya<sup>3,4</sup>,  
A. Zakharova<sup>2</sup>, P. Grishko<sup>1</sup>, S. Trofimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg

<sup>2</sup>City multidisciplinary hospital N 2, St. Petersburg

<sup>3</sup>City Mariinsky Hospital, St. Petersburg

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

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Актуальность.** Неoadъювантная терапия (НТ) является стандартным методом лечения пациентов с местнораспространенным раком пищевода, позволяющим уменьшить размеры опухоли и, соответственно, стадии Т и N. Возможности ПЭТ-КТ и эндо-УЗИ в определении остаточной опухолевой ткани в структуре стенки пищевода на фоне постлучевых изменений ограничены. Для определения современных диагностических возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) в оценке эффективности неoadъювантного лечения требуются проспективные исследования. **Цель исследования:** определение возможностей МРТ в оценке эффективности неoadъювантного лечения местнораспространенного рака пищевода. **Материалы и методы.** Проведено обследование 72 пациентов

с диагнозом «рак пищевода» — 49 (68%) мужчин и 23 (32%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $63,4 \pm 12,2$  года. Всем пациентам выполнялась МРТ с последующей гистологической верификацией диагноза. **Статистика.** Статистическая обработка категориальных данных была проведена с использованием методик: таблицы частот, таблицы сопряженности, критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа выборки). Статистически значимыми признавались различия при значениях  $p < 0,05$ . **Результаты.** По полученным данным общая чувствительность метода МРТ при сопоставлении с результатами гистологического исследования в определении выраженности патоморфоза составила 59,1%, общая специфичность — 93,5%, точность — 80,7%. **Заключение.** Использование мультипараметрического протокола

MPT продемонстрировало достаточно высокую диагностическую эффективность в оценке ответа опухоли на неоадьювантное лечение. Дальнейшие исследования по данной теме позволят оптимизировать индивидуальный подход в выборе тактики ведения пациентов и улучшить качество их жизни.

**Ключевые слова:** рак пищевода, неоадьювантная терапия, MPT, регресс опухоли

### Summary

**Background.** Neoadjuvant therapy (NT) is a standard treatment method for patients with locally advanced esophageal cancer, which allows to reduce the size of the tumor, and, accordingly, stages T and N. The possibilities of PET-CT and endo-ultrasound in determining the residual tumor tissue in the structure of the esophageal wall against the background of post-radiation changes are limited. Prospective studies are required to determine the modern diagnostic capabilities of MRI in assessing the effectiveness of neoadjuvant treatment. **The purpose of the study.** To determine the possibilities of MRI in evaluating the effectiveness of neoadjuvant treatment of locally advanced esophageal cancer. **Materials and**

**methods.** 72 patients diagnosed with esophageal cancer were examined. The average age of the patients was  $63.4 \pm 12.2$  years, 49 (68%) of the patients were male, 23 (32%) were female. All patients (72 people) underwent MRI followed by histological verification of the diagnosis. **Statistics.** Statistical processing of categorical data was carried out using the following methods: frequency tables, conjugacy tables, CHI-square criterion or Fisher's exact criterion (in the case of a small sample number). The differences were considered statistically significant at values of  $p < 0.05$ . **Results.** According to the data obtained, the overall sensitivity of the MRI method when compared with the results of histological examination in determining the severity of pathomorphosis was 59.1%, the general specificity was 93.5%, and the accuracy was 80.7%. **Conclusion.** The use of the multiparametric MRI protocol demonstrated a sufficiently high diagnostic efficiency in assessing the tumor response to neoadjuvant treatment. Further research on this topic will optimize the individual approach in choosing patients' management tactics and improve the quality of their lives.

**Keywords:** esophageal cancer, neoadjuvant therapy, MRI, tumor regression

## Введение

Неоадьювантная терапия (НТ) является стандартным методом лечения пациентов с местнораспространенным раком пищевода, позволяющим уменьшить размеры опухоли и, соответственно, стадии T и N, что делает возможным проведение радикальной операции и улучшает выживаемость [1]. Ответ на НТ вариабелен и сугубо индивидуален [2]. Отсутствие реакции на НТ ассоциируется с худшим прогнозом [3], в первую очередь связанным с невозможностью оперативного лечения [1]. Наиболее важен индивидуальный подбор оптимальной схемы лечения для каждого пациента. Существуют сложности оценки ответа на НТ: клинически ответ зачастую остается неопределенным и слабо коррелирует с выживаемостью [4]. В клинической практике принято ориентироваться на уменьшение размеров образования, однако данный показатель лишь косвенно отражает остаточную опухолевую ткань из-за наличия участков фиброза или некроза. Кроме того, на воспроизводимость оценки размеров опухоли пищевода может влиять наличие инвазии соседних структур и изменение объема образования во время НТ.

В большинстве исследований для оценки ответа на НТ используется позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой (ФДГ), однако результаты зачастую противоречивы [2, 5–7]. Постлучевые изменения в стенке пищевода не позволяют достоверно ис-

ключить остаточную ткань опухоли [8–14]. Более того, около 20–25% карцином пищевода и 40% карцином желудка не являются ФДГ-активными [15, 16], поэтому оценка метаболического ответа при этих опухолях невозможна [16]. Эндоскопическое ультразвуковое исследование показывает высокую точность при первичном стадировании гастроэзофагеального рака, однако опыт оценки ответа на НТ показал более низкие значения (27–78%) [13, 17, 18].

Степень регрессии опухоли (tumour regression grade, TRG) — это пятибалльная система оценки, основанная на процентном соотношении остаточной опухолевой ткани к фиброзу/некрозу, которая зарекомендовала себя как прогностический маркер для пациентов с местнораспространенным раком пищевода [19] и прямой кишки [20, 21]. И поэтому определение оптимальной методики оценки ответа на лечение является важной задачей.

### Цель исследования

Определение возможностей MPT в оценке эффективности неоадьювантного лечения местнораспространенного рака пищевода.

### Материалы и методы исследования

Проведено обследование 72 пациентов с диагнозом «рак пищевода», проходивших лечение в клинике

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, — 49 (68%) мужчин и 23 (32%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $63,4 \pm 12,2$  года.

Всем пациентам выполнялась МРТ до и после проведения неоадьювантной терапии, с последующим оперативным лечением и гистологической верификацией.

### Методика выполнения МР-томографии

Исследования выполнялись на аппаратах Magnetom Aera (Siemens Medical Systems, Германия) и Signa Excite HD (General Electric Healthcare, США) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Методика выполнения и технические характеристики МР-исследования пищевода подробно представлены в статье [22].

Для оценки постнеоадьювантных изменений в структуре опухоли наиболее информативны были следующие последовательности:

- высокоразрешающая T2-ВИ (T2\_tra\_high\_resolution, толщина среза 3,0 мм), обеспечивающая наилучшее мягкотканное разрешение;
- диффузионно-взвешенные изображения (DWI с b-value: 50, 400, 800) с построением карты диффузии (ADC), помогающей дифференцировать постлучевой отек от остаточной опухолевой ткани;
- T1-ВИ с динамическим контрастным усилением (T1 WI Dixon — DCE: mask, arterial, venous, delayed) для оценки характера накопления контрастного препарата.

Для патоморфологической оценки ответа опухоли на предоперационную ХЛТ использовалась классификация, предложенная A. Mandard и соавт. (1994)

и O. Dworak и соавт. (1997). Степень регрессии опухоли (TRG) количественно оценивалась в пяти степенях: TRG 1 (полная регрессия) показывала отсутствие опухолевой ткани, замещение ее фиброзом; TRG 2 характеризовалась наличием единичных остаточных раковых клеток, рассеянных по фиброзу; TRG 3 характеризовалась увеличением количества остаточных раковых клеток, но фиброз по-прежнему преобладал; TRG 4 показывала, что остаточный рак преобладает над фиброзной тканью; TRG 5 характеризовалась отсутствием регрессивных изменений. Для оценки регресса на МРТ использовалась модифицированная система оценки Mandarda, представленная в таблице.

Для достоверной оценки терапии проводилось сравнение данных МРТ после проведения ХТ с первичным МР-исследованием (рис. 1).

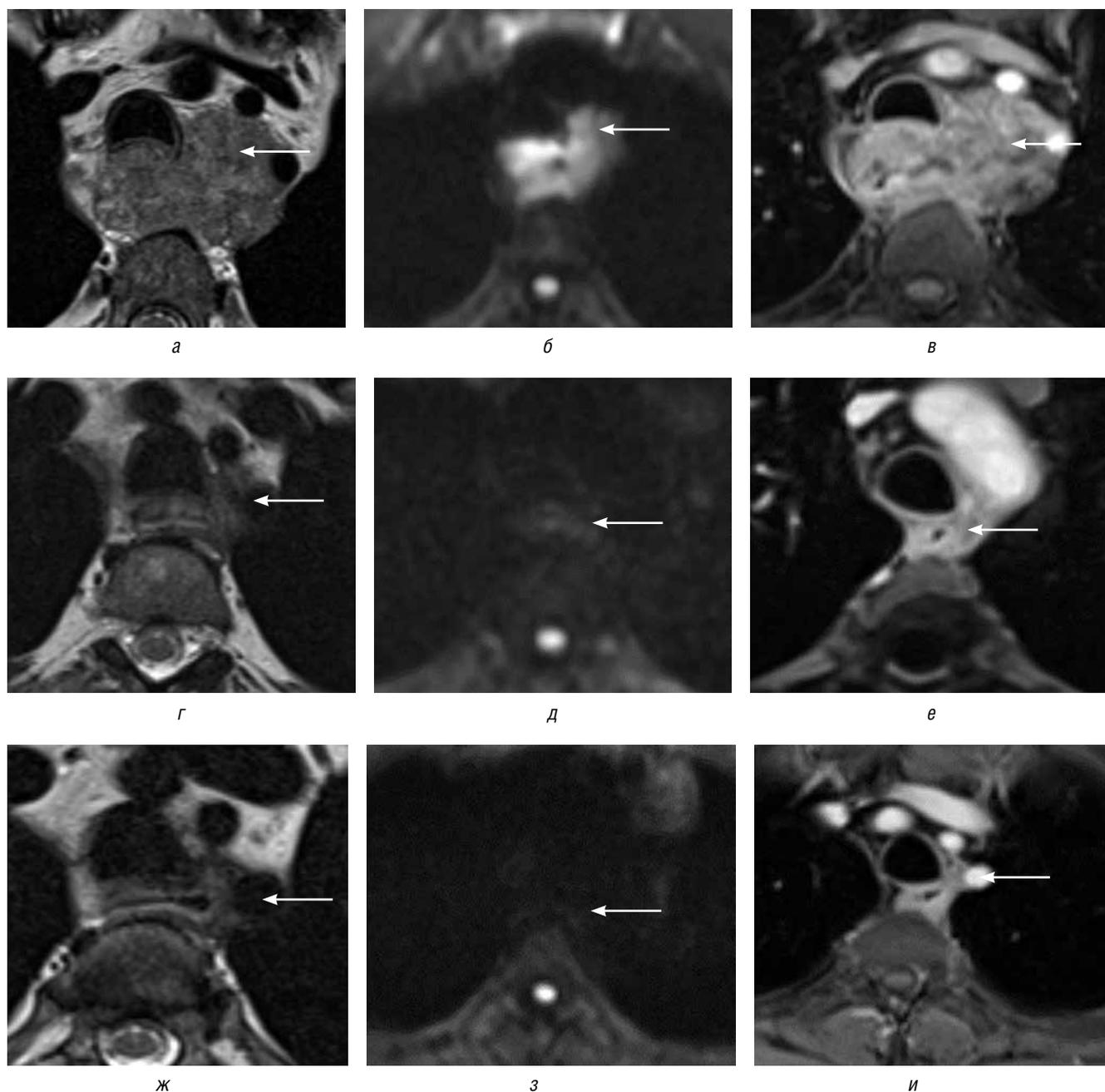
### Статистика

Для описания разных значений категориальных данных использовались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для количественных данных выполнялась проверка на нормальность с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные описывались через среднее значение и стандартное отклонение, или 95% доверительным интервалом (ДИ 95%), а также при помощи медианы и 25 и 75 квартилей. Все расчеты выполнены в программе SAS Visual Statistics v.9.4. Статистически значимыми различия признавались при  $p < 0,05$ .

Таблица

### Оценка ответа опухоли на основе магнитно-резонансной томографии

Стадия (TRG)	МР-характеристики
mTRGI — полный ответ	Участок измененного сигнала представлен гипоинтенсивной по T2-ВИ фиброзной тканью без признаков рестрикции диффузии и участков раннего накопления контрастного препарата
mTRG-II — выраженный ответ	Зона измененного сигнала в стенке пищевода представлена гипоинтенсивной по T2-ВИ фиброзной тканью с вышеописанными МР-характеристиками с наличием в структуре участков изо-гиперинтенсивных по T2-ВИ, а также участков рестрикции диффузии и участков раннего накопления контрастного препарата, занимающих менее 20% объема
mTRGIII — умеренный ответ	Зона измененного сигнала в стенке пищевода представлена гипоинтенсивной по T2-ВИ фиброзной тканью с вышеописанными МР-характеристиками с наличием в структуре участков гиперинтенсивных по T2-ВИ, а также участков рестрикции диффузии и участков раннего накопления контрастного препарата, занимающих от 20 до 50% объема
mTRGIV — минимальный ответ	Зона измененного сигнала в структуре стенки пищевода представлена опухолевой тканью, на фоне которой определяются гипоинтенсивные по T2-ВИ участки без признаков рестрикции по ADC, занимающие менее 50% объема
mTRGV — отсутствующий ответ	Участок измененного сигнала в структуре стенки пищевода представлен гиперинтенсивной по T2-ВИ тканью с характерными для опухолевой ткани изменениями, с минимально выраженными или полностью отсутствующими по T2-ВИ включениями



**Рис. 1.** Пациент 46 лет. Рак среднегрудного отдела пищевода, T4bN3M0, стадия IIIc (AJCC TNM 7). Состояние после курса ДЛТ, курса полихимиотерапии по схеме PF. рTRG 1. Исследования выполнены с интервалом 2 и 4 мес: *а, г, ж* — T2-ВИ в аксиальной проекции до и после неoadьювантной терапии демонстрируют структурно измененную опухолевой инфильтрацией стенку; *а* — до проведенной терапии опухолевая ткань имеет изо-гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-ВИ; *д, ж* — после проведенного лечения через 2 и 4 мес соответственно отмечаются уменьшение толщины стенки, появление в структуре опухолевой ткани фиброза (гипоинтенсивный МР-сигнал на T2-ВИ); *б, д, з* — диффузно-взвешенная последовательность (DWI); *б* — первичная опухоль имеет повышенный МР-сигнал; *д* — после проведенного лечения выявляется регресс интенсивности сигнала, *з* — полный ответ на лечение, отсутствие повышения МР-сигнала; *в, е, и* — динамическое контрастное усиление, интенсивное накопление парамагнетика опухолью до лечения (*в*), слабоинтенсивное дискретное накопление парамагнетика стенкой пищевода после проведенного лечения (*е, и*). Стрелки указывают местоположение опухоли



к

**Рис. 1. Окончание.** Пациент 46 лет. Рак среднегрудного отдела пищевода, T4bN3M0, стадия IIIC (AJCC TNM 7). Состояние после курса ДЛТ, курса полихимиотерапии по схеме PF. pTRG 1. Исследования выполнены с интервалом 2 и 4 мес: к — гистологический микропрепарат, полный ответ: опухолевые клетки отсутствуют, фиброзный рубец распространяется через всю стенку пищевода. Гистологический материал: очаг пневмофиброза с включениями крупных клеток с крупными ядрами

## Результаты и их обсуждение

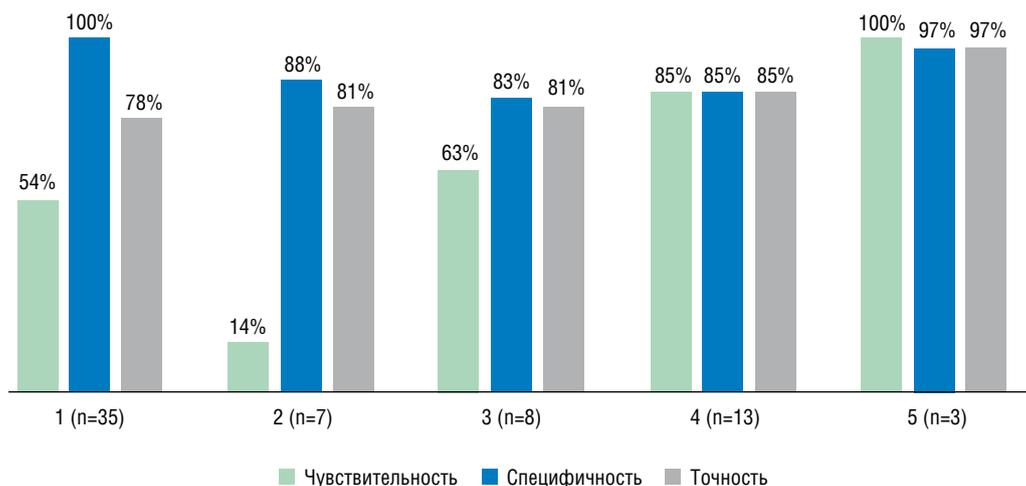
По полученным данным средняя чувствительность метода МРТ при сопоставлении с результатами гистологического исследования в определении выраженности патоморфоза составила 59,1%, средняя специфичность — 93,5%, точность — 80,7%. Распределение полученных значений чувствительности и специфичности при сопоставлении с результатами гистологической верификации представлено на рис. 2.

На рис. 2 продемонстрировано, что в случае полного ответа (mrTRG1) на проведенное лечение чувствительность МРТ составила 54%, точность — 78%,

для выраженного ответа (mrTRG2) — 14 и 81% соответственно, для умеренного ответа (mrTRG3) — 63 и 81% соответственно, при минимальном ответе (mrTRG4) — 85 и 85% соответственно, при отсутствии эффекта на лечение (mrTRG5) — 100 и 97% соответственно.

## Обсуждение результатов

В настоящее время растет интерес к определению роли МРТ в оценке ответа опухоли на неoadъювантное лечение. В литературе встречаются многочисленные исследования, посвященные данной проблеме при опухолях других локализаций, которые показывают высокие диагностические возможности МРТ. Так, в исследовании S. Nahas и соавт. (2019) чувствительность метода МРТ в определении ответа на лечение опухолей прямой кишки составила 67,2%, а специфичность — 51,6% [23]. В работе B. Gui и соавт. (2016) чувствительность метода МРТ в оценке эффективности неoadъювантной терапии рака шейки матки составила 69%, а специфичность — 71% [24]. Однако, несмотря на то, что МРТ зарекомендовала себя как ценный диагностический инструмент в онкодиагностике, в литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные определению роли МРТ в оценке ответа на лечение рака пищевода. По данным S.E. Vollenbrock и соавт. [25], общая чувствительность МРТ (T2-ВИ, дополненные ДВИ) в обнаружении остаточной опухоли варьировалась от 90 до 97%, а специфичность — от 42 до 50%. В настоящем исследовании обращает на себя внимание более низкая чувствительность (59,1%), в то время как специфичность достигает высоких значений (93,5%). На наш взгляд, это связано с частым занижением степени регресса опухоли с завышением стадии TRG1-2 до TRG 3-4 при сопоставлении с данными гистологического исследования: зоны фиброза хуже



**Рис. 2.** Диаграмма распределения полученных значений чувствительности, специфичности и точности метода МРТ в определении ответа опухоли на проведенные НТ при сопоставлении с результатами гистологической верификации. Пояснения в тексте

дифференцировались на фоне постлучевого отека и очагов некроза. Помимо этого, обращает на себя внимание высокая точность метода 80,7% при сопоставлении с данными МСКТ и эндо-УЗИ, точность которых составила от 51 до 75% и 27–78% соответственно [13, 18].

Стоит отметить, что в настоящем исследовании для оценки ответа опухоли на лечение проводилась визуальная интерпретация морфологических изменений на T2-ВИ (в том числе с высоким разрешением), дополненных данными ДВИ с построением карт диффузии и T1-ВИ с динамическим контрастным усилением. В предыдущих исследованиях оценка зачастую основывалась исключительно на данных количественной ДВИ — увеличение значений измеряемого коэффициента диффузии на изображениях до и после проведенного лечения расценивалось как предиктор ответа [25]. Кроме того, увеличение ADC-значений в сравнении с исходными после проведенного лечения, по мнению авторов, является прогностическим показателем полного ответа опухоли (pTRG1) [26]. Однако результаты отбора пациентов для оперативного лечения только на основании количественной ДВИ показали низкую диагностическую эффективность [24, 26]. В нашем исследовании визуальная оценка степени TRG с использованием мультипараметрического протокола продемонстрировала высокую чувствительность в выявлении остаточной опухоли.

Подводя итог, следует отметить, что в связи с недостаточно высокими диагностическими показателями, ряд исследователей предполагают, что mrTRG не может рассматриваться как точный предиктор pTRG [27]. По нашему мнению, это обусловлено значительным временным интервалом между контрольным МРТ по-

сле окончания неoadъювантного лечения и оперативным вмешательством с гистологической верификацией (медиана 2,9 нед). Это косвенно подтверждается более высокими показателями чувствительности и специфичности, полученными в работе S.E. Vollenbrock и соавт. (от 90 до 97% и от 42 до 50% соответственно), где интервал между МР-исследованием и оперативным лечением составил 11 (4–21) дней. Ответ на неoadъювантное лечение представляет собой пролонгированный процесс — пик регресса опухоли наступает на 8–12-й неделе после завершения лечения, а за 2–2,5 нед после проведенной МРТ может произойти дополнительный регресс [27]. Таким образом, ранние сроки оценки МРТ могут быть причиной занижения степени регресса опухоли, которая нарастала к моменту оперативного лечения.

## Заключение

В заключение следует отметить, что использование мультипараметрического протокола МРТ показывает достаточно высокую диагностическую эффективность в оценке ответа опухоли на неoadъювантное лечение. Дальнейшие исследования по данной теме могут помочь в прогнозировании ответа на неoadъювантное лечение, позволив оптимизировать индивидуальный подход в выборе тактики ведения пациента и улучшить тем самым качество жизни.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

## Список литературы

1. *Cunningham D. et al.* Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2006; 355 (1): 11–20.
2. *Sendler A.* Metabolic Response Evaluation by PET During Neoadjuvant Treatment for Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophagogastric Junction / *A. Sendler.* Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: Recent Results in Cancer Research (ed): M. Schneider. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009; 182: 167–177.
3. *Law S. et al.* Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: A prospective randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1997; 114 (2): 210–217.
4. *Shimada H. et al.* Japanese Gastric Cancer Association Task Force for Research Promotion: clinical utility of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in gastric cancer. A systematic review of the literature. *Gastric Cancer* 2011; 14 (1): 13–21.
5. *Brücher B.L. et al.* Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Annals of Surgery* 2001; 233 (3): 300–309.
6. *Smithers B.M. et al.* Positron emission tomography and pathological evidence of response to neoadjuvant therapy in adenocarcinoma of the esophagus. *Diseases of the Esophagus* 2008; 21 (2): 151–158.
7. *Westerterp M. et al.* Role of positron emission tomography in the (re-)staging of oesophageal cancer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2006; 41 (243): 116–122.
8. *Konieczny A. et al.* Accuracy of multidetector-row CT for restaging after neoadjuvant treatment in patients with oesophageal cancer. *European Radiology* 2013; 23 (9): 2492–2502.
9. *Heneghan H.M. et al.* Can CT-PET and Endoscopic Assessment Post-Neoadjuvant Chemoradiotherapy Predict Residual Disease in Esophageal Cancer? *Annals of Surgery* 2016; 264 (5): 831–838.
10. *Noordman B.J. et al.* Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *The Lancet Oncology* 2018; 19 (7): 965–974.
11. *Van Heijl M. et al.* Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Evaluating Early Response During Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Potentially Curable Esophageal Cancer. *Annals of Surgery* 2011; 253 (1): 56–63.

12. *Kwee R.M.* Prediction of Tumor Response to Neoadjuvant Therapy in Patients with Esophageal Cancer with Use of 18F FDG PET: A Systematic Review. *Radiology* 2010; 254 (3): 707–717.
13. *Yip C. et al.* Performance of different imaging modalities in assessment of response to neoadjuvant therapy in primary esophageal cancer: Response assessment in esophageal cancer. *Diseases of the Esophagus* 2016; 29 (2): 116–130.
14. *Van Rossum P.S.N. et al.* The Incremental Value of Subjective and Quantitative Assessment of 18 F-FDG PET for the Prediction of Pathologic Complete Response to Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 2016; 57 (5): 691–700.
15. *Stahl M. et al.* Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (10): 2310–2317.
16. *Ott K. et al.* Prediction of Response to Preoperative Chemotherapy in Gastric Carcinoma by Metabolic Imaging: Results of a Prospective Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21 (24): 4604–4610.
17. *Ngamruengphong S. et al.* Assessment of response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer: an updated systematic review of diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Diseases of the Esophagus* 2010; 23 (3): 216–231.
18. *Westertep M. et al.* Esophageal Cancer: CT, Endoscopic US, and FDG PET for Assessment of Response to Neoadjuvant Therapy — Systematic Review. *Radiology* 2005; 236 (3): 841–851.
19. *Mandard A.-M. et al.* Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994; 73 (11): 2680–2686.
20. *Hermann R.M. et al.* Histomorphological tumor regression grading of esophageal carcinoma after neoadjuvant radiochemotherapy: which score to use? *Diseases of the Esophagus* 2006; 19 (5): 329–334.
21. *Vecchio F.M. et al.* The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 2005; 62 (3): 752–760.
22. *Мутовкина Н.И. и др.* Оценка эффективности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в определении T-стадии плоскоклеточного рака пищевода (предварительное исследование): медицина: теория и практика 2023; 8 (4): 127–235. [*Mutovkina N.I. et al.* Evaluation of the effectiveness of multiparametric magnetic resonance imaging in determining the T-stage of squamous cell carcinoma of the esophagus (preliminary study): the medicine: theory and practice 2023; 8 (4): 127–235 (In Russ.)].
23. *Nahas S.C. et al.* Diagnostic performance of magnetic resonance to assess treatment response after neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Abdominal Radiology (New York)* 2019; 44 (11): 3632–3640.
24. *Gui B. et al.* Cervical cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy: MRI assessment compared with surgery. *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden)* 2016; 57 (9): 1123–1131.
25. *Vollenbrock S.E. et al.* Diagnostic performance of MRI for assessment of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *The British Journal of Surgery* 2019; 106 (5): 596–605.
26. *Van Rossum P.S.N. et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Radiation Therapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2015; 115 (2): 163–170.
27. *Гришко П.Ю.* Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке и прогнозе эффективности неoadъювантного лечения местнораспространенного рака прямой кишки / ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021: 155. [*Grishko P.Yu.* The possibilities of magnetic resonance imaging in assessing and predicting the effectiveness of neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. FSBI Petrov National Medical Research Center for Oncology 2021: 155 (In Russ.)].

Поступила в редакцию: 26.03.2024 г.

### Сведения об авторах:

*Мутовкина Наталья Игоревна* — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 68; e-mail: nebozvezd@mail.ru; ORCID 0000-0003-1993-3516;

*Черемисин Владимир Максимович* — врач-рентгенолог высшей категории, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, 21-я линия, д. 8а; e-mail: vm\_cher@mail.ru; ORCID 0000-0003-1402-2844;

*Камышанская Ирина Григорьевна* — врач-рентгенолог высшей категории, доктор медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики СПб ГБУЗ «Мариинская больница», доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56; e-mail: irinaka@mail.ru; ORCID 0000-0002-8351-9216;

*Захарова Анна Валерьевна* — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5, e-mail: ellin-ave@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7921-3487;

*Гришко Павел Юрьевич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: dr.grishko@mail.ru; ORCID 0000-0003-4665-6999;

*Трофимов Станислав Леонидович* — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: trofimov.stanislav@gmail.com; ORCID 0000-0002-5321-370X.

# Возможности искусственного интеллекта в выделении гамартом из структуры легочных очагов: систематический обзор

С.С. Суворова, У.А. Смольникова, П.В. Гаврилов

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## What can artificial intelligence do for the isolation of hamartomas from the structure of pulmonary nodules: a systematic review

S. Suvorova, U. Smolnikova, P. Gavrillov

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

Потребность в неинвазивных методах диагностики в отношении одиночных образований/очагов в легких возрастает с учетом накопленного опыта хирургического лечения доброкачественных опухолей легких, в том числе и гамартомы. Современные возможности лучевой диагностики могут быть дополнены внедрением системы искусственного интеллекта (ИИ) на основе радиомики для распознавания легочной гамартомы в рутинной практике, что является на сегодняшний день перспективным направлением в рентгенологии. **Цель исследования:** обобщение данных о результатах и условиях применения ИИ на основе радиомики в выделении гамартом из структуры легочных очагов. **Материалы и методы.** Обзор выполнен согласно стандарту PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Включены полнотекстовые статьи, опубликованные в период с 2020 по 2024 г. Поиск статей осуществлялся независимо в базах данных КиберЛенинка, eLibrary, Google Scholar, PubMed/MEDLINE по ключевым терминам без применения языковых ограничений: "pulmonary hamartoma", "radiomics", "machine learning", "artificial intelligence". **Результаты.** В финальный анализ вклю-

чены 4 научные публикации по качественному показателю. В статье представлены: описание тренировочных и валидационных датасетов; алгоритмы машинного обучения; параметры диагностической эффективности радиомической модели (ROC AUC — площадь под кривой ошибок, точность, чувствительность и специфичность). Радиомические признаки, отличающие гамартому от злокачественных новообразований легких (карциноид, аденокарцинома), стали предметом всех изученных публикаций. Анализ применения ИИ продемонстрировал, что полученные радиомические модели в ходе исследований достигли очень хорошей (0,836) и отличной (0,942; 0,96) оценки качества на внутреннем тестовом датасете согласно метрике ROC AUC, а также хорошей (0,76) оценки качества на валидационном тесте. **Заключение.** Неинвазивная дифференциальная диагностика очагов и образований в легких в настоящее время крайне актуальна. Выделение из структуры всех найденных очагов заведомо доброкачественных образований (гамартом) по данным компьютерной томографии поможет сократить количество ненужных верифицирующих операций — то есть принесет прямой экономический эффект. Научные публикации по данной проблематике и их резуль-

таты подтверждают перспективность изучения возможностей ИИ и радиомического анализа КТ-снимков в выявлении доброкачественных образований легких (гамартом). Валидация разработанных моделей рекомендована для всех исследований, однако последняя может быть ограничена в связи с малым количеством случаев верифицированной легочной гамартоты в одном учреждении, что подталкивает исследователей к созданию многоцентровой базы для более эффективного обучения ИИ на основе радиомики и проверки чувствительности, специфичности и точности диагностики.

**Ключевые слова:** легочная гамартота, одиночный легочный очаг, лучевая диагностика, радиомика, искусственный интеллект

### Summary

The need for noninvasive investigative techniques for solitary lung masses/nodules is increasing with more and more gained experience in surgical treatment of benign lung tumors, including hamartomas.

Current radial diagnostic capabilities can be complemented by the introduction of a radiomics-based artificial intelligence (AI) system to recognize pulmonary hamartoma in routine practice, which is currently a promising direction in radiology. **Objective.** To summarize the data on the results and conditions of application of radiomics-based AI in the identification of hamartomas from the structure of pulmonary nodules. **Materials and methods.** The review was performed according to the PRISMA standard (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Full-text articles published between 2020 and 2024 were included. Articles were searched independently in CyberLeninka (КиберЛенинка), eLibrary, Google Scholar, and PubMed/MEDLINE databases for key terms without language

restrictions: “pulmonary hamartoma”, “radiomics”, “machine learning”, “artificial intelligence”. **Results.** The final analysis included 4 scientific publications on the qualitative indicator. The article presents: description of training and validation datasets; machine learning algorithms; parameters of diagnostic efficiency of the radiomic model (ROC AUC — area under the ROC curve, accuracy, sensitivity and specificity). Radiomic features that distinguish hamartoma from lung malignancies (carcinoid, adenocarcinoma) were the subject of all publications studied. AI application analysis demonstrated that the derived radiomic models in the studies achieved very good (0.836) and excellent (0.942; 0.96) quality scores on the internal test dataset according to the ROC AUC metric, as well as good (0.76) quality scores on the validation test. **Conclusion.** Noninvasive differential diagnostics of nodules and masses in the lungs is extremely important nowadays. Allocation of obviously benign masses (hamartomas) from the structure of all found nodules according to CT data will help reduce the number of unnecessary verifying surgeries, and will bring direct economic effect. Scientific publications on this problem and their results confirm the prospectivity of studying the possibilities of AI and radiomic analysis of CT-images in detection of benign pulmonary neoplasms (hamartomas). Validation of the developed models is recommended for all studies, but the latter may be limited due to the small number of cases of verified pulmonary hamartomas in a single institution, which encourages researchers to establish a multicenter base for more effective training of AI based on radiomics and verification of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy.

**Keywords:** pulmonary hamartoma, solitary pulmonary nodule, computed tomography, radiomics, artificial intelligence

### Введение

Дооперационная диагностика одиночных образований/очагов легкого все больше принимает первостепенное значение при планировании лечения и наблюдения за пациентом. В особенности это касается бессимптомных легочных гамартом, не нуждающихся в хирургической резекции при технических возможностях выполнения тонкоигольной биопсии [1]. При отсутствии чрезбронхиального доступа к периферическому образованию альтернативой диагностической бронхоскопии может стать трансторакальная биопсия, которая, однако, имеет большее число осложнений [2, 3]. Материал, полученный при аспирации легочной ткани, в свою очередь, может быть недостаточным

для точной гистологической интерпретации ввиду морфологических особенностей некоторых гамартом. При этом общая точность постановки гистологами правильного диагноза гамартоты согласно исследованию J.H. Hughes и соавт. составила 26% и специфичность 78%, доля ложноположительных результатов достигала 22%, а в некоторых случаях 42% [4].

Гамартота является наиболее часто выявляемой доброкачественной опухолью легкого, для которой характерно отсутствие клинических проявлений. Доказательств ее злокачественной трансформации не было получено в нескольких исследованиях [1, 5].

Неинвазивная диагностика гамартоты легкого до сих пор основывается на таких лучевых методах исследования, как ПЭТ-КТ и КТ с интервальным наблюдением [6].

Легочная гамартома представляет собой солидное образование в среднем до 4 см в диаметре с четким и ровным контуром [7]. Гетерогенность тканей, входящих в ее состав (соединительная ткань, хрящ, жир или гладкомышечная ткань в сочетании с респираторным эпителием), определяет вариант презентации гамартоты при компьютерной томографии [8, 9]. Патогномичным КТ-признаком для типичной гамартоты является комбинация макроскопического жира и кальциевых отложений по типу «поп-корн» в структуре [10]. Жировые включения встречаются примерно в 30–60% случаев, а кальцинаты примерно в 25%, их сочетание — в 21% [11, 12]. Медленный рост характерен для большинства гамартот, при этом период удвоения объема опухоли составляет более 600 дней [13].

Сложность дифференциальной диагностики гамартоты состоит в существовании имитирующих ее одиночных образований/очагов в легких, поскольку изолированное или полное отсутствие макроскопического жира и обызвествлений в структуре у гамартот встречается чаще [11, 12]. Вдобавок небольшой размер и четкий контур хоть и указывают на вероятную доброкачественность опухоли, но не являются диагностическими признаками [6]. Одним из таких формальных критериев доброкачественности выявленного на КТ образования считается наличие жировых включений (от –40 до –120 HU) [14]. В литературе описан случай обнаружения макроскопического жира (–52 HU) в солитарном легочном узелке диаметром 15 мм, который гистологически был верифицирован как аденокарцинома с участком некроза без жировых включений [15].

КТ с контрастным усилением не является высокоспецифичным методом исследования для дифференциальной диагностики гамартоты, так как поглощение ею контрастного препарата может быть сопоставимо с некоторыми злокачественными новообразованиями и происходит главным образом в перегородках (рыхлой соединительной ткани) гамартоты [6, 16]. ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ имеет большую точность в выявлении признаков доброкачественности гамартоты по сравнению с КТ [17, 18]. Однако в исследовании С. de Cisso и соавт. имеются данные о накоплении радиофармпрепарата гамартотой больших размеров, что приводило в 19% случаев к ложноположительным или неопределенным результатам касательно ее злокачественности [17]. Стоит отметить, что использование  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может сопровождаться ложноотрицательными результатами при диагностике образований с низкой гликолитической активностью (карциноидные опухоли, аденокарцинома, индолентные лимфомы) и опухолей небольших размеров [19].

Интерпретация рентгенологических изображений основывается на опыте специалиста и склонна к субъективности, так как характеризуется качественной

оценкой. Следовательно, в процессе классической обработки медицинских изображений извлекается лишь малая часть всей количественной информации [20].

Перспективным направлением решения этой проблемы может стать использование системы искусственного интеллекта (ИИ) на основе радиомики для распознавания гамартоты легкого.

### Цель исследования

Обобщение данных о результатах и условиях применения ИИ на основе радиомики в выделении гамартот из структуры легочных очагов.

### Материалы и методы исследования

Обзор выполнен согласно стандарту PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Включены полнотекстовые статьи, опубликованные в период с 2020 по 2024 г. Взаимодействие с авторами публикаций не осуществлялось. Все исследования, включенные в обзор, были ретроспективными, поэтому информированное согласие пациентов не требовалось.

Поиск статей осуществлялся независимо в базах данных КиберЛенинка, eLibrary, Google Scholar, PubMed/MEDLINE по ключевым терминам без применения языковых ограничений: “pulmonary hamartoma”, “radiomics”, “machine learning”, “artificial intelligence”.

В результате поиска найдено 16 статей, 2 дубликата и 2 комментария к исследованиям исключены. Также удалены 8 статей по причине несоответствия теме исследования. В финальный анализ включены 4 научные работы по качественному показателю.

### Результаты и их обсуждение

Радиомика является фундаментальным разделом медицинских технологий, используемых в клинической практике для скрининга, диагностики, принятия решений о лечении и последующего наблюдения [21]. Хотя этот термин не имеет строгого определения, цель радиомики — извлечение количественной и воспроизводимой информации из диагностических изображений, в том числе и сложные паттерны, которые трудно распознать или количественно оценить человеческому глазу. К таким показателям можно отнести определение степени гетерогенности ткани по всему объему опухоли, а также ранее неизвестные биомаркеры, выявляемые на большой выборке для конкретной нозологии [22].

Использование радиомических моделей для классификации злокачественных и доброкачественных образований легких при КТ было изучено несколькими исследователями, при этом прогностическая ценность данных моделей была оценена как высокая

[23, 24]. Как показано в исследованиях, проведенных Yan Xu и соавт. и Jieke Liu и соавт., радиомический анализ может стать предметом исследования при изучении влияющих на его эффективность условий [25, 26]. Так, радиомические признаки при низкодозной КТ в сравнении с таковыми при КТ в стандартной дозе достоверно не различались для аденокарцином и других очагов в легких, что подтверждает предпочтение НДКТ при скрининге рака легкого [25]. Размеры очагов и параметры сканирования также могут повлиять на результативность радиомических моделей [26].

При подготовке систематического обзора на тему разделения гамартом от других очагов/образований в легком нами была отмечена малочисленность научных публикаций по данной проблематике, при этом интервал поиска был самопроизвольно ограничен в пределах 2020–2023 гг., что указывает на перспективность изучения возможностей радиомики и искусственного интеллекта (ИИ) в выделении гамартом из структуры легочных очагов.

### **Радиомическая модель для дифференциации гамартмы и аденокарциномы легкого**

Только в одном исследовании, проведенном X. Guan и соавт. [27], были рассмотрены радиомические характеристики, отличающие легочную гамартму от аденокарциномы. Выборка включала пациентов с гамартомами (n=42) без кальцификатов и пациентов с аденокарциномами (n=49) без признаков деструкции и обызвествлений в структуре.

Для обучения искусственной нейронной сети были использованы полутоновая матрица смежности (GLCM) и локальные бинарные шаблоны (LBP) для изучения гетерогенности структуры опухоли. В результате чувствительность обнаружения, специфичность, точность и ROC AUC составили 0,87, 0,82, 0,85 и 0,942 соответственно. Наряду с этим при определении различий между аденокарциномой и гамартомой легкого двумя опытными рентгенологами чувствительность, специфичность и точность составили 0,88, 0,71 и 0,80.

Как отмечают сами авторы, внешний валидационный тест для обученной нейронной сети проведен не был по причине малой выборки пациентов с нетипичной гамартомой за 5 лет.

### **Радиомические модели для дифференциации гамартмы и карциноида легкого**

В исследовании A.K. Sangir и соавт. [28] выделены две модели для машинного обучения, где в первую были включены все пациенты (n=138) для дифференциации легочной гамартмы (n=60) и карциноидов (n=78), тогда как во вторую модель были взяты все карциноиды и только 38 пациентов с гамартомой без макроскопического жира в структуре.

Также в исследовании использованы тестовые наборы из одного учреждения: для первой модели из 62 гамартом и 30 карциноидов, для второй модели из 29 гамартом и 63 карциноидов.

Обучение искусственной нейронной сети в данном исследовании проводилось при помощи нескольких алгоритмов обучения, из которых с наилучшими результатами стал Random Forest. Так, для легочной гамартмы без макроскопического жира чувствительность, специфичность и ROC AUC на тестовой базе составили 0,88, 0,69, 0,836 соответственно. Внешний валидационный сет в публикации не использовался.

Еще одно исследование, в котором изучалась возможность применения радиомики и искусственного интеллекта в дифференциальной диагностике некальцинированной легочной гамартмы и карциноида, было проведено Yang X и соавт. [29].

Выборка представляет собой 73 гамартмы и 54 карциноида легких (типичный/атипичный карциноид — 13/41). Примечательным в данной статье является анализ не только нативных КТ-снимков, но и после контрастного усиления. Однако существенного преимущества радиомических признаков, извлеченных из КТ с контрастированием, не было выделено по сравнению с нативными КТ.

Модель получила AUC 0,96. В исследовании также не было полноценного валидационного сета для проверки.

Из всех проанализированных статей только в исследовании P. Nabert и соавт. [30] был проведен внешний валидационный тест, состоящий из 22 легочных гамартом и 32 карциноидов. В тренировочный сет были включены 16 некальцинированных гамартом и 57 карциноидов легких (типичный/атипичный карциноид — 42/15). Наиболее хорошую воспроизводимость получила модель с AUC 0,76 во внешнем наборе данных при использовании алгоритма обучения Random Forest.

Важным критерием для радиомического прогнозирования гамартмы и карциноида легких в данном исследовании стало пороговое значение КТ-плотности (HU) образований, которое составило: для гамартмы <10 HU с чувствительностью 0,13 и специфичностью 1,0, и для карциноида >60 HU с чувствительностью 0,63 и специфичностью 0,91.

Практически всеми авторами было отмечено, что обученные нейронные сети в исследованиях должны быть проверены на внешнем наборе данных. Однако валидация может быть ограничена в связи с малым количеством пациентов с верифицированной легочной гамартомой в одном учреждении, что подталкивает исследователей к созданию многоцентровой базы для более эффективного обучения ИИ на основе радиомики и проверки чувствительности, специфичности и точности диагностики.

Впрочем, стоит принять во внимание, что вариативность необработанных изображений, полученных на разных компьютерных томографах, может повлиять на результативность радиомического анализа в рутинной практике. С другой стороны, это может оказаться полезным при метаанализе данных, собранных из нескольких учреждений, практикующих использование программ компьютер-ассистированной диагностики.

Основным направлением рассмотренных научных публикаций в данном систематическом обзоре остается попытка дифференциации потенциально не нуждающегося в активной гистологической верификации доброкачественного образования (легочной гамартомы) и злокачественного новообразования (аденокарциномы, типичного/атипичного карцинома). Поскольку случайно выявленные одиночные образования/узелки в легких требуют клинического представления о дальнейшей тактике ведения пациента, это и создает запрос на неинвазивные методы определения природы выявленной патологии.

Использование ИИ на основе радиомики на сегодняшний день является перспективным для диагностики гамартом легких, учитывая результаты хоть и малочисленных, но ценных научных трудов. Сужение дифференциально-диагностического ряда для легочной гамартомы в рамках исследований оправдано потребностью клиницистов специализированных центров. В то же время при создании программного

обеспечения для рутинной идентификации гамартомы легкого необходимо учитывать профиль конечного потребителя, который будет пользоваться данным инструментом. Исходя из этого возрастает потребность в изучении радиомических признаков, отличающих гамартомы из структуры легочных очагов в целом.

## Заключение

Неинвазивная дифференциальная диагностика очагов и образований в легких в настоящее время крайне актуальна. Выделение из структуры всех найденных очагов заведомо доброкачественных образований (гамартом) по данным компьютерной томографии поможет сократить количество ненужных верифицирующих операций, то есть принесет прямой экономический эффект. Научные публикации по данной проблематике и их результаты подтверждают перспективность изучения возможностей ИИ и радиомического анализа КТ-снимков в выявлении доброкачественных образований легких (гамартом). Валидация разработанных моделей рекомендована для всех исследований, однако последняя может быть ограничена в связи с малым количеством случаев верифицированной легочной гамартомы в одном учреждении, что подталкивает исследователей к созданию многоцентровой базы для более эффективного обучения ИИ на основе радиомики и проверки чувствительности, специфичности и точности диагностики.

## Список литературы

1. *Elsayed H., Abdel Hady S.M., Elbastawisy S.E.* Is resection necessary in biopsy-proven asymptomatic pulmonary hamartomas? *Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015 Dec; 21 (6): 773–776. doi: 10.1093/icvts/ivv266.
2. *Christiansen I.S., Clementsen P.F., Bodtger U., Naur T.M.H., Pietersen P.I., Laursen C.B.* Transthoracic ultrasound-guided biopsy in the hands of chest physicians — a stepwise approach. *Eur. Clin. Respir. J.* 2019 Feb 14; 6 (1): 1579632. doi: 10.1080/20018525.2019.1579632. PMID: 30815241; PMCID: PMC6383606.
3. *Skouras V.S., Gkiozos I., Charpidou A.G., Syrigos K.N.* Robotic Bronchoscopy in Lung Cancer Diagnosis. *Cancers (Basel)* 2024; 16 (6): 1179. Published 2024 Mar 17. doi: 10.3390/cancers16061179.
4. *Hughes J.H., Young N.A., Wilbur D.C., Renshaw A.A., Mody D.R.*; Cytopathology Resource Committee, College of American Pathologists. Fine-needle aspiration of pulmonary hamartoma: a common source of false-positive diagnoses in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129 (1): 19–22. doi: 10.5858/2005-129-19-FAOPHA.
5. *Gjevre J.A., Myers J.L., Prakash U.B.* Pulmonary hamartomas. *Mayo Clin Proc.* 1996 Jan; 71 (1): 14–20. doi: 10.4065/71.1.14.
6. *Winkelmann M.T., Gassenmaier S., Walter S.S., Artzner C., Nikolaou K., Bongers M.N.* Differentiation of Hamartomas and Malig-
- nant Lung Tumors in Single-Phased Dual-Energy Computed Tomography. *Tomography (Ann. Arbor, Mich.)*, 2024; 10 (2): 255–265. <https://doi.org/10.3390/tomography10020020>.
7. *Grigoraş A., Amălinei C., Lovin C.S. et al.* The clinicopathological challenges of symptomatic and incidental pulmonary hamartomas diagnosis. *Rom J. Morphol Embryol.* 2022; 63 (4): 607–613. doi: 10.47162/RJME.63.4.02.
8. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, International Academy of Pathology. *Thoracic Tumours*. 5<sup>th</sup> ed. IARC; 2021: 154–155. ISBN 978-92-832-4506-3.
9. *Hochegger B., Nin C.S., Alves G.R. et al.* Multidetector Computed Tomography Findings in Pulmonary Hamartomas: A New Fat Detection Threshold. *J. Thorac Imaging.* 2016; 31 (1): 11–14. doi: 10.1097/RTI.0000000000000180.
10. *Takumi K., Nagano H., Harasawa T., Tabata K., Tokunaga T., Yoshiura T.* Pulmonary hamartoma: Feasibility of dual-energy CT detection of intranodular fat [published correction appears in *Radiol Case Rep.* 2023 Jan 24; 18 (3): 1394–1395]. *Radiol. Case Rep.* 2021; 16 (5): 1032–1036. Published 2021 Feb 24. doi: 10.1016/j.radcr.2021.01.062.
11. *Furuya K., Yasumori K., Takeo S. et al.* Lung CT: Part 1, Mimickers of lung cancer — spectrum of CT findings with pathologic correlation. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012; 199 (4): W454–W463. doi: 10.2214/AJR.10.7262.
12. *Ulas A.B., Aydin Y., Eroglu A.* Pulmonary Hamartomas: A Single-Center Analysis of 59 Cases. *Eurasian J. Med.* 2022; 54 (3): 270–273. doi: 10.5152/eurasianjmed.2022.21150.

13. Ryan J.W., Hammer M.M. Growth Rates of Pulmonary Carcinoid Tumors and Hamartomas. *J. Comput Assist Tomogr.* 2023; 47 (3): 396–401. doi: 10.1097/RCT.0000000000001413.
14. Lederlin M., Revel M.P., Khalil A., Ferretti G., Milleron B., Laurent F. Management strategy of pulmonary nodule in 2013. *Diagn Interv Imaging.* 2013; 94 (11): 1081–1094. doi: 10.1016/j.diii.2013.05.007.
15. Khansa R., Lupo A., Chassagnon G. Lung adenocarcinoma mimicking hamartoma on CT. *Diagn Interv Imaging.* 2021; 102 (9): 581–582. doi: 10.1016/j.diii.2021.02.009.
16. Potente G., Macori F., Caimi M., Mingazzini P., Volpino P. Non-calcified pulmonary hamartomas: computed tomography enhancement patterns with histologic correlation. *J. Thorac Imaging.* 1999; 14 (2): 101–104.
17. De Cicco C., Bellomi M., Bartolomei M. et al. Imaging of lung hamartomas by multidetector computed tomography and positron emission tomography. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (6): 1769–1772. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.08.033.
18. Wang W., Song J., Shi J., Hu H., Wu Y., Yan J., Wu L., Chen Q. Slight uptake of 18F-FDG on positron emission tomography in pulmonary hamartoma: A case report. *Oncology letters* 2015; 10 (1), 430–432. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3245>.
19. Chang J.M., Lee H.J., Goo J.M. et al. False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases. *Korean J. Radiol.* 2006; 7 (1): 57–69. doi: 10.3348/kjr.2006.7.1.57.
20. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016; 278 (2): 563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169.
21. Zhang W., Guo Y., Jin Q. Radiomics and Its Feature Selection: A Review. *Symmetry* 2023; 15 (10): 1834. <https://doi.org/10.3390/sym15101834>.
22. Mayerhoefer M.E., Materka A., Langs G., Häggström I., Szczypińska P., Gibbs P., Cook G. Introduction to Radiomics. *Journal of nuclear medicine: official publication. Society of Nuclear Medicine* 2020; 61 (4), 488–495. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.222893>.
23. Xu Q.Q., Shan W.L., Zhu Y., Huang C.C., Bao S.Y., Guo L.L. Prediction efficacy of feature classification of solitary pulmonary nodules based on CT radiomics. *Eur. J. Radiol.* 2021; 139: 109667. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109667.
24. Zhang C.R., Wang Q., Feng H., Cui Y.Z., Yu X.B., Shi G.F. Computed-tomography-based radiomic nomogram for predicting the risk of indeterminate small (5–20 mm) solid pulmonary nodules. *Diagn. Interv. Radiol.* 2023; 29 (2): 283–290. doi: 10.4274/dir.2022.22395.
25. Liu J., Xu H., Qing H. et al. Comparison of Radiomic Models Based on Low-Dose and Standard-Dose CT for Prediction of Adenocarcinomas and Benign Lesions in Solid Pulmonary Nodules. *Front Oncol.* 2021; 10: 634298. Published 2021 Feb 2. doi: 10.3389/fonc.2020.634298.
26. Xu Y., Lu L., Sun S.H. et al. Effect of CT image acquisition parameters on diagnostic performance of radiomics in predicting malignancy of pulmonary nodules of different sizes. *Eur. Radiol.* 2022; 32 (3): 1517–1527. doi: 10.1007/s00330-021-08274-1.
27. Guan X., Wang S., Kuang P., Lu H., Zhang M., Qian D., Xu X. The Usefulness of Imaging Quantification in Discriminating Non-Calcified Pulmonary Hamartoma From Adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2020 Oct 22; 10: 568069. doi: 10.3389/fonc.2020.568069.
28. Cangir A.K., Orhan K., Kahya Y., Uğurum Yüçemen A., Aktürk İ., Ozakinci H., Gursoy Coruh A., Dizbay Sak S. A CT-Based Radiomic Signature for the Differentiation of Pulmonary Hamartomas from Carcinoid Tumors. *Diagnosics (Basel)* 2022 Feb 5; 12 (2): 416. doi: 10.3390/diagnostics12020416.
29. Yang X., Li C., Hou J., Xiong Z., Lin H., Wu S., Yu X. Differentiating Peripherally Located Pulmonary Noncalcified Hamartoma From Carcinoid Using CT Radiomics Approaches. *J. Comput Assist Tomogr.* 2023 May-Jun 01; 47 (3): 402–411. doi: 10.1097/RCT.0000000000001414.
30. Habert P., Decoux A., Chermati L., Gibault L., Thomas P., Varoquaux A., Le Pimpec-Barthes F., Arnoux A., Juquel L., Chaumoitre K., Garcia S., Gaubert J.Y., Duron L., Fournier L. Best imaging signs identified by radiomics could outperform the model: application to differentiating lung carcinoid tumors from atypical hamartomas. *Insights Imaging* 2023 Sep 19; 14 (1): 148. doi: 10.1186/s13244-023-01484-9. PMID: 37726504; PMCID: PMC10509085.

Поступила в редакцию 28.02.2024 г.

### Сведения об авторах:

Суворова Светлана Станиславовна — ординатор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036; Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: enigma5000cat@mail.ru; ORCID 0009-0006-3220-9716;

Смольникова Ульяна Алексеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории математического моделирования и прогнозирования биомедицинских процессов ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036; Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ulamonika@mail.ru; ORCID 00000-0001-9568-3577;

Гаврилов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbniiifrentgen@mail.ru; ORCID 0000-0003-3251-4084.

# Анализ стрессопротективных свойств прогестерона на животной модели посттравматического стрессового расстройства

М.С. Некрасов<sup>1</sup>, С.С. Пурвеев<sup>1,2</sup>, А.С. Некрасова<sup>1</sup>,  
А.А. Лебедев<sup>2</sup>, Н.С. Деданишвили<sup>1</sup>, И.И. Могилева<sup>1</sup>,  
П.А. Веденеева<sup>1</sup>, Р.И. Глушаков<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

## Analysis of stressoprotective properties of progesterone on an animal model of post-traumatic stress disorder

M. Nekrasov<sup>1</sup>, S. Purveev<sup>1,2</sup>, A. Nekrasova<sup>1</sup>, A. Lebedev<sup>2</sup>, N. Dedanishvili<sup>1</sup>,  
I. Mogileva<sup>1</sup>, P. Vedeneeva<sup>1</sup>, R. Glushakov<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg

<sup>3</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Актуальность.** Половые стероидные гормоны не только играют фундаментальную роль в репродуктивной биологии, регуляции эмоций и настроения, но и участвуют в поддержании гомеостаза нервной системы, играя роль трофических факторов и нейромедиаторов, при этом стероиды также синтезируются *de novo* в центральной и периферической нервной системе. Одним из основных нейростероидов является прогестерон с его двумя важными метаболитами, а именно аллопрегнаноно (3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -тетрагидроР4) и 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -тетрагидродезоксикортикостероном, которые за счет совокупности геномных и негеномных эффектов обладают широким спектром воздействия на нейральные клетки. **Цель:** провести анализ стрессопротективных свойств прогестерона на животной модели посттравматического стрессового расстройства. **Материалы и методы.** В работе были использованы 40 белых

беспородных крыс-самцов. Далее из этих животных нами было сформировано несколько экспериментальных групп: Con — группа животных, получающих внутрибрюшинную инъекцию растворителя (n=10); PS — группа животных, подвергшихся витальному стрессу (n=10); PS+P — группа животных, подвергшихся витальному стрессу, получающих внутрибрюшинно масляный раствор прогестерона в дозе 8 мг/кг (n=10) в течение 10 дней до стрессового воздействия. PS+S — группа животных, подвергшихся витальному стрессу, получающих внутрибрюшинно раствор сульфпирида в дозе 10 мг/кг (n=10). Для моделирования психотравмирующего события была применена классическая методика представления хищника. Для регистрации изменения эмоционально-двигательных паттернов у контрольных и экспериментальных групп использовали батареи поведенческих тестов: «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Открытое поле», тест

Порсолта. **Результаты.** Изменение поведенческих паттернов наблюдалось после введения прогестерона животным, пережившим воздействие психотравмирующего события. Воздействие на зону «эмоциональности» характеризовалось достоверным повышением количества обнюхиваний ( $p \leq 0,05$ ), также достоверно наблюдалось возрастание локомоторной активности ( $p \leq 0,05$ ). В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» было продемонстрировано анксиолитическое действие прогестерона. Оно заключалось в уменьшении времени нахождения экспериментальных животных в закрытом рукаве установки и, соответственно, в увеличении нахождения животных в открытом рукаве, что может свидетельствовать о снижении уровня тревожности. В тесте Порсолта антидепрессивный эффект прогестерона заключается в нормализации времени поведенческих паттернов у животных, переживших воздействие стрессора. **Заключение.** В совокупности результаты нашего исследования демонстрируют, что внутрибрюшинное введение масляного раствора прогестерона в дозе 8 мг/кг оказывает выраженные анксиолитические, антидепрессивные эффекты по данным серии поведенческих тестов в модели стресса представления хищника.

**Ключевые слова:** прогестерон, посттравматическое стрессовое расстройство, стресс хищником

### Summary

**Relevance.** Sex steroid hormones play a fundamental role not only in reproductive biology, regulation of emotions and mood, but also participate in maintaining proper homeostasis of the nervous system, acting as trophic factors and neurotransmitters, while steroids are also synthesized de novo in both central and peripheral nervous system. One of the main neurosteroids is progesterone, and its two important metabolites, namely allopregnanolone (3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -tetrahydroP4) and 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -tetrahydrodeoxycorticosterone, which due to a combination of genomic and non-genomic effects, have a wide range impact on neural cells. **Aim.** To analyze the stress-protective properties of

progesterone on an animal model of post-traumatic stress disorder. **Materials and methods.** 40 white mongrel male rats were taken for the purpose of investigation. They were divided into several investigation groups: Con — group of animals receiving intraperitoneal injection of solvent ( $n=10$ ); PS — group of animals exposed to vital stress ( $n=10$ ); PS+P — a group of animals exposed to vital stress and receiving an intraperitoneal oil solution of progesterone in a dose of 8 mg/kg ( $n=10$ ) for 10 days before a stress exposure; PS+S — a group of animals exposed to vital stress receiving an intraperitoneal solution of sulphiride in a dose of 10 mg/kg ( $n=10$ ). To simulate a psychotraumatic event, the classical method of imaging a predator was used. To record the changes in emotional-motor patterns among the control and experimental groups a battery of behavioral tests was used, Elevated Cruciform Maze, Open Field, and Porsolt test. **Results.** Changes in behavioral patterns were observed after administration of progesterone to animals that had been exposed to a psychotraumatic event. The impact on the “emotionality” zone was characterized by a reliable increase in the number of sniffing ( $p \leq 0.05$ ), and a significant increase of locomotor activity was also observed ( $p \leq 0.05$ ). In the Elevated Cruciform Maze test, the anxiolytic effect of progesterone was demonstrated, which consisted of a decrease in the time experimental animals spent in the closed arm of the installation and, accordingly, of an increase in the time animals stay in the open arm, which may indicate a decrease in the level of anxiety. Porsolt test demonstrates that the antidepressant effect of progesterone is to normalize the timing of behavioral patterns in animals exposed to a stressor. **Conclusion.** As a whole, the results of our study demonstrate that intraperitoneal administration of an oily progesterone solution at a dose of 8 mg/kg has pronounced anxiolytic and antidepressant effects according to the results of a series of behavioral tests in the predator presentation stress model.

**Keywords:** progesterone, post-traumatic stress disorder, predator’s stress

### Введение

Психогенные расстройства, широко распространенные в современном обществе, становятся существенным бременем для здравоохранения, особенно в случае пребывания людей в зоне ведения войн, локальных конфликтов, природных и техногенных катастроф [1]. При этом состояния, связанные с психологической травмой, стрессом и тревогой, входят в число наиболее распространенных психических расстройств, что является экономическим бременем

для здравоохранения. Проведенные под эгидой ВОЗ исследования продемонстрировали, что распространенность аффективных расстройств резко возросла за последнее десятилетие: пациенты с депрессией и тревогой составляют соответственно 4,4 и 3,6% среди популяции взрослого населения [2]. Современные терапевтические подходы, в том числе медикаментозное лечение, эффективны для облегчения симптомов тревожных расстройств и проявлений посттравматического стрессового расстройства (ПСТР) у большей части пациентов [2]. Однако основной проблемой

современной фармакологической коррекции данных расстройств наряду со значительным числом побочных эффектов является снижение выраженности симптомов отдельных заболеваний и клинической картины в целом, но не устранение причины болезни [3]. С осознанием многомерной и коморбидной природы психического заболевания приходит осознание того, что расстройства тревожно-фобического спектра — явления, выходящие за современные диагностические границы и известные патофизиологические механизмы [4].

Половые стероидные гормоны играют базисную роль не только в репродуктивной биологии, но и участвуют в поддержании гомеостаза нервной системы, при этом многие гормоны стероидной также синтезируются *de novo* в центральной и периферической нервной системе из молекул холестерина нейрональными клетками [5, 6]. В ЦНС нейростероиды выполняют разнообразные функции: регуляция и метаболизм ГАМК, глутамата и других медиаторов, отдельные этапы нейрогенеза, такие как рост нейронов, образование и рост дендритов, миелинизация, образование синапсов и выживание нейронов. Таким образом, половые стероиды принимают участие не только в координации репродуктивного здоровья, но и в регуляции эмоций, настроения и социального поведения [7, 8].

Прогестерон и его нейроактивный метаболит аллопрегнанолон ((3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-гидроксипрегнан-20-он или 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -THP) играет ключевую роль в ответе на стрессорное воздействие [9, 10]. Несколько исследований продемонстрировали, что депрессивное и тревожное поведение связано с изменениями уровней прогестерона и/или аллопрегнанолон, при этом установлена нормализация уровней данных нейростероидов при лечении транквилизаторами или антидепрессантами [11, 12]. Полученные данные стали патогенетической основой для использования прогестерона и его метаболитов в лечении расстройств тревожного спектра. Например, брексанолон, являющийся аналогом эндогенного аллопрегнанолон, в 2019 г. был одобрен FDA в качестве лекарственного средства для лечения

тяжелой послеродовой депрессии. Однако имеются предположения, что применение прогестерона и его нейроактивных метаболитов имеет терапевтический потенциал и может быть эффективно и при лечении других психических расстройств вне зависимости от гендерной принадлежности [13].

### Цель исследования

Провести анализ стрессопротективных свойств прогестерона на животной модели посттравматического стрессового расстройства.

### Материалы и методы

**Общий дизайн экспериментального исследования.** Проведено экспериментальное исследование по изучению стрессопротективного эффекта прогестерона. Для моделирования психотравмирующего события использовалась классическая методика представления хищника. В нашем исследовании в качестве хищника (стрессора) использовался тигровый питон (*Python molurus*). У крыс каждой группы на основании поведенческих тестов фиксировали выраженное изменение бихевиористических паттернов: замирания, сбивания в кучки, продолжительный и измененный груминг.

**Содержание животных, формирование опытных групп и рандомизация.** В работе были использованы 40 белых беспородных крыс-самцов массой 240–250 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария, в пластиковых клетках помещали по 5 особей со свободным доступом к воде и гранулированному корму. После 14-дневного карантина экспериментальные животные были разделены с помощью генератора случайных чисел на четыре равные экспериментальные равные группы (табл. 1).

**Модель витального стресса.** Моделирование стрессового воздействия осуществлялось помещением группы грызунов (n=10) в прозрачный пластиковый контейнер с перфорированной крышкой, этот

Таблица 1

### Описание экспериментальных групп

Название группы	Описание группы	Количество лабораторных животных, абс.	Исследуемый препарат/плацебо
Соп	Группа животных, получающих внутривенную инъекцию растворителя	10	0,9% NaCl
PS	Группа животных, подвергшихся витальному стрессу	10	0,9% NaCl
PS+P	Группа животных, подвергшихся витальному стрессу, получающих прогестерон	10	Прогестерон
PS+S	Группа животных, подвергшихся витальному стрессу, получающих нейролептик	10	Сульпирид



Рис. 1. Этап моделирования психологической травмы

Таблица 2

### Фармакологические средства, применяемые в исследовании

Международное непатентованное наименование	Торговое название, лекарственная форма (фирма-производитель, страна)	Способ введения, доза	Примечание
Прогестерон	Пролютекс, масляный раствор (Ангелини, Швейцария)	Подкожно, 8 мг/кг	В течение 10 дней до дня стрессового воздействия
Сульпирид	Эгнонил, раствор для инъекций (Санofi-Авентис, Франция)	Внутрибрюшинно, 10 мг/кг	Однократно за 30 мин. до стрессового воздействия

контейнер располагали напротив террариума, в который к тигровому питону помещали кормовой объект (крысу), атаку и поглощение кормового объекта наблюдали крысы из пластикового контейнера [1, 3].

### Поведенческие тесты

Для регистрации изменения эмоционально-двигательных паттернов у контрольных и экспериментальных групп использовали батареи поведенческих тестов [3].

Установка «Приподнятый крестообразный лабиринт» предназначена для изучения поведения грызунов в условиях переменной стрессогенности (при свободном выборе комфортных условий) и позволяет оценить уровень тревожности животного (по предпочтению темноты/света, боязни высоты, выраженности и динамике поведения «выглядывания»).

**Тест «Открытое поле».** Методика позволяет регистрировать целый комплекс поведенческих компонентов: двигательную активность грызунов, их уровень тревожности, степень выраженности ориентировочного-исследовательского поведения.

Принудительное плавание (поведенческое «отчаяние», тест Порсолта) является общепризнанным тестом для оценки депрессивного поведения грызунов. В качестве экспериментальных животных используют мышей или крыс. Каждое животное по одному помещают в цилиндр с водой, диаметром от 18 до 38 см, высотой 40 см, то есть достаточного размера для того,

чтобы крысы или мыши в нем могли свободно плавать. Температура воды поддерживается в пределах 22–23 °С. Регистрируется время, в течение которого животное неподвижно висит в воде, то есть проявляет симптомы депрессии, длительность первого эпизода активного плавания, общее время плавания, число ныряний. Чем больше время иммобильности, меньше общее время плавания и меньше длительность первого эпизода активного плавания, тем выше уровень депрессивности, и наоборот. Время тестирования 6 мин.

### Этические правила и нормы

Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Базельской декларацией (подписанной в Базеле 30.11.2010 г.), Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), и одобрена Локальным этическим комитетом.

### Статистическая обработка данных

Методы описательной статистики для количественных признаков включали в себя оценку средней ( $\bar{x}$ ), стандартной ошибки среднего (SE) и среднеквадратичной ошибки (m), медианы (Me), границ доверительного интервала. Данные представлены как среднее арифметическое  $\pm$  стандартная ошибка среднего или медианы с границами доверительного интервала. Распределение признака в группе выполняли

на основании методов Монте-Карло. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп при нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента, при отличном от нормального распределения — критерий Манна–Уитни (*U*). Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ GraphPad Prism 8.0. Из непараметрических критериев также использовали критерий Краскела–Уоллиса для сравнения групп. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

## Результаты

Наше исследование проводилось в два этапа: на первом этапе выполнялась регистрация изменений в эмоционально-исследовательском поведении между интактным контролем ( $n=10$ ) и животными, пережившими воздействие витального стресса; на втором этапе анализировали влияние фармакологических агентов на эмоционально-исследовательское поведение животных, переживших воздействие витального стресса.

После воздействия витального стресса в тесте «Открытое поле» регистрировали ряд паттернов эмоционального, исследовательского и двигательного поведения. Поведение исследованных животных характеризовалось достоверным ( $p \leq 0,05$ ) снижением числа обнюхиваний у животных, переживших воздействие витального стресса, которое оценивается как проявление исследовательского поведения и снижение негативной эмоциональности «новизны» открытого поля (табл. 3). У животных экспериментальной группы в тесте «Открытое поле» регистрировали достоверное снижение времени локомоций ( $p \leq 0,05$ ) относительно контрольной группы животных, что оценивается как снижение выраженности локомоторного поведения. Однако у животных, переживших воздействие виталь-

ного стресса, наблюдалось достоверное увеличение частоты актов груминга и исследований норок, что характеризует повышение исследовательского поведения.

Интересные данные были получены после введения животным, пережившим психотравмирующее событие, прогестерона и сульпирида. Внутривентриальное введение сульпирида достоверно снижало следующие поведенческие акты: локомоцию и движение на месте, а также количество актов груминга и исследования норок как в контрольной группе, так и в группе животных, переживших воздействие витального стресса ( $p \leq 0,05$ ). Изменение поведенческих паттернов наблюдалось и после внутривентриального введения прогестерона у животных, переживших воздействие психотравмирующего события. Положительное воздействие на зону «эмоциональности» характеризовалось достоверным повышением обнюхиваний ( $p \leq 0,05$ ), также достоверно наблюдалось и возрастание локомоторной активности ( $p \leq 0,05$ ). Интересно и то, что одновременно происходило увеличение количества реакций исследования норок и относительно контроля, и относительно животных, переживших психотравмирующее событие, а также снижение частоты актов груминга, это говорит о неоднозначном влиянии внутривентриального введения прогестерона на зоны «исследовательского» поведения.

При анализе влияния психотравмирующего события в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» экспериментальные животные показали достоверное увеличение ( $p \leq 0,05$ ) времени нахождения в закрытом рукаве установки, что свидетельствует о повышении уровня тревожности в сравнении с контрольной группой животных.

Внутривентриальное введение исследуемых фармакологических агентов продемонстрировало транквилизирующее (анксиолитическое) действие и масляного раствора прогестерона и препарата сравнения — сульпирида. Транквилизирующее действие заключалось

Таблица 3

### Поведение животных в тесте «Открытое поле» после воздействия витального стресса

Показатель	Соп	PS	PS+P	PS+S
Локомоция	20,5±3,5	16,40±4,2*	21,2±3,2 <sup>#</sup>	12,5±1,3 <sup>#</sup>
Обнюхивание	2,4±1,67	6,9±0,59*	3,3±0,9 <sup>#</sup>	2,1±0,9
Движение на месте	4,8±1,2	2,20±0,6*	3,4±1,2	2,6±1,2*
Груминг	2,9±1,5	5,5±1,9*	6,43±2,8*	1,9±0,9* <sup>#</sup>
Вертикальные стойки	1,51±0,77	1,71±0,87	1,8±0,8	0,5±0,1* <sup>#</sup>
Стойки с упором	7,00±0,7	6,2±1,87	8,1±1,5 <sup>#</sup>	4,4±1,2* <sup>#</sup>
Исследование норок	7,60±1,45	16,40±1,3*	15,2±2,1* <sup>#</sup>	2,3±1,5* <sup>#</sup>

\*  $p \leq 0,05$  — достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

<sup>#</sup>  $p \leq 0,05$  — достоверные различия по сравнению с животными, пережившими психотравмирующее событие.

Примечание: *n* — количество актов, *M*±*m*.

Таблица 4

**Поведение животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» и тесте Порсолта после воздействия витального стресса**

Показатель	Экспериментальная группа			
	Соп	PS	PS+P	PS+S
<i>Поведение животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» после воздействия витального стресса</i>				
Время в открытом рукаве	87,86±3,12	10,14±0,93*	26,57 ±0,71 <sup>#</sup>	22,57±1,28 <sup>#</sup>
Время в закрытом рукаве	202,3±3,04	286,7±0,86*	268,4±0,71 <sup>#</sup>	273,6±1,67 <sup>#</sup>
<i>Поведение животных в тесте Порсолта после воздействия витального стресса</i>				
Активное плавание	242,8±6,21	201,3±9,39*	251,5±5,93 <sup>#</sup>	190,8±6,70
Пассивное плавание	72,33±0,98	91,83±1,74*	76,17±2,78 <sup>#</sup>	64,17±1,40 <sup>#</sup>
Иммобилизация	44,33±5,64	67,00±8,72*	36,67±5,36 <sup>#</sup>	105,0±6,39 <sup>#</sup>

\*  $p \leq 0,05$  — достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

<sup>#</sup>  $p \leq 0,05$  — достоверные различия по сравнению с животными, пережившими психотравмирующее событие.

Примечание: t — время акта (секунды); M±m.

в уменьшении времени нахождения экспериментальных животных в закрытом рукаве установки и, соответственно, в увеличении периода нахождения животных в открытом рукаве, что может свидетельствовать о снижении уровня тревожности (табл. 4).

При анализе влияния психотравмирующего события в тесте Порсолта экспериментальные животные продемонстрировали повышение депрессивности по сравнению с животными контрольной группы. У животных, переживших встречу с хищником, наблюдается статистически достоверное увеличение время иммобилизации ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой.

## Обсуждение результатов

Антидепрессивный эффект прогестерона заключается в нормализации времени поведенческих паттернов у животных, переживших воздействие стрессора, при этом использование препарата сравнения показало его более выраженное транквилизирующее воздействие, так как время иммобилизации, то есть неподвижности животных, повысилось в 2 раза относительно интактного контроля и в 1,5 раза относительно животных, переживших стресс ( $p \leq 0,05$ ). Введение прогестерона дало более мягкий эффект (табл. 4).

Прогестерон и его метаболиты действуют на клетки-мишени через два сигнальных пути: классический (канонический, геномный путь) и неклассический (неканонический, негеномный путь). В классическом сигнальном пути как прогестерон, так и 5 $\alpha$ -дигидропрогестерон (5 $\alpha$ -DHP) связываются с внутриклеточными рецепторами прогестерона (PR), которые димеризуются и транслоцируются в ядро, где регулируют экспрессию определенных генов [14]. Негеномный путь регуляции включают в себя активацию мембранного прогестерона, связанного с G-белком рецепторы (mPR) и мембранного компонента рецептора прогестерона 1 (PGRMC1), что приводит к активации сигнального пути MAPK, протеинкиназы пути C (PKC) и PI3K/Akt. В отличие от других метаболитов прогестерона аллопрегнанола является положительным модулятором рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты типа A (GABAA), а также является лигандом для mPR [15].

Благодаря своему небольшому размеру и растворимости в липидах циркулирующий прогестерон легко проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) путем свободного трансмембранного транспорта и диффундирует по всей нервной ткани. В работе W.M. Partridge, L.J. Mietus продемонстрировано, что 83% 3h-меченого прогестерона было обнаружено в ипсилатеральном полушарии головного мозга крысы через 15 с

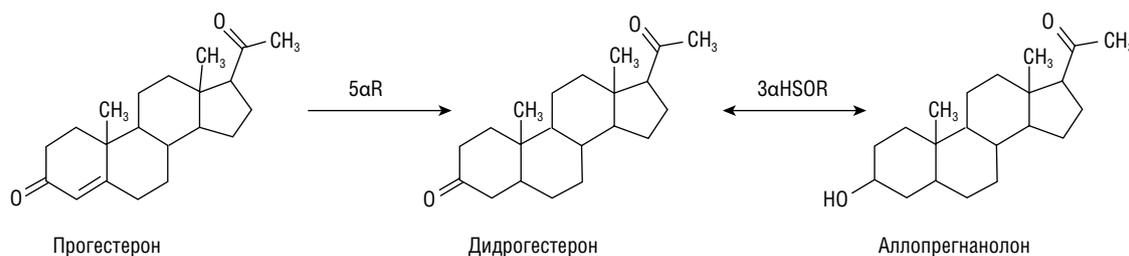


Рис. 2. Биосинтез аллопрегнанола.

Примечание: 5 $\alpha$ R — 5 $\alpha$ -редуктаза; 3 $\alpha$ HSOR, 3 $\alpha$ -гидроксистероидная оксидоредуктаза

после его введения в водном растворе в общую сонную артерию. Эти данные служат обоснованием внутрибрюшинного способа введения прогестерона [16, 17].

Прогестерон является нейростероидом, поскольку он может синтезироваться локально в нервной системе практически всеми типами нейрональных клеток [18]. Также поступивший из системного кровотока прогестерон может быть последовательно метаболизирован в его нейроактивные 5 $\alpha$ -восстановленные метаболиты: 5 $\alpha$ -редуктаза метаболизируется до 5 $\alpha$ -дигидропрогестерона (5 $\alpha$ -DHPROG), 3 $\alpha$ -гидроксистероиддегидрогеназа (3 $\alpha$ -HSD) — в 3 $\alpha$ -5 $\alpha$ -THPROG. Таким образом, пул прогестерона и его метаболитов в центральной нервной системе зависит от (1) его периферического синтеза, поглощения и накопления в мозге; (2) его локального синтеза; (3) особенностей метаболизма [12].

В зависимости от его концентрации в мозге прогестерон может по-разному активировать различные рецепторы: более высокие дозы прогестерона могут насыщать ядерные рецепторы (PR), в то же время активируя мембранные рецепторы mPR. Однако высокие дозы могут также вызывать десенситизацию рецепторов или уменьшать их экспрессию, насыщение путей, ведущих к нейроактивным метаболитам, или индукцию инактивирующих метаболических путей.

Прогестерон и его метаболиты вовлечены в нейрогуморальную регуляцию при ответе организма на острый стресс. В работе Droogleever Fortuyn и соавт. было продемонстрировано, что в ситуации острого стресса надпочечниками выделяется намного больше аллопрегнанолона, при этом также повышается его синтез в структурах головного мозга [19].

В настоящее время точные данные о механизме нейропротективного действия прогестагенов находятся на этапе накопления научных знаний. Накоплены данные о системном противовоспалительном действии прогестагенов, например, у больных ревматоидным артритом. Установлено, что длительное введение прогестерона приводит к активации экспрессии некоторых тканеспецифичных противовоспалительных генов. Также описано повышение экспрессии BDNF в гиппокампе в ответ на введение аллопрегнанолона. Однако скорее всего основой вклад в нейро- и стрессопротективные эффекты прогестагенов реализуется за счет негеномно-опосредованного действия [7, 20]. Нейростероиды влияют на возбудимость нервных кле-

ток путем усиления проницаемости ионных каналов через мембранные ионотропные рецепторы, такие как GABA<sub>A</sub>, и через NMDA-рецепторы, причем стереоселективность стероидов играет решающую роль в связывании с обоими рецепторами [21].

Таким образом, наши данные подтверждают, что, несмотря на сведения о нейропротективных эффектах аллопрегнанолона, наши экспериментальные данные подтверждают возможность использования прогестерона в качестве стрессопротективного препарата. Последующие клинические задачи заключаются в конкретизации показаний, определении дозы, длительности и сроков введения прогестерона.

## Заключение

В совокупности результаты нашего исследования демонстрируют, что пролонгированное введение прогестерона в дозе 8 мг/кг в течение 10 дней до воздействия стрессора дает выраженные анксиолитические, антидепрессивные эффекты по результатам серии поведенческих тестов в модели стресса представления хищника. Эти эффекты могут быть связаны с действием прогестерона и его нейроактивных метаболитов на GABA-систему головного мозга исследуемых животных. Таким образом, использование прогестерона и его метаболитов может стать альтернативным направлением для изучения потенциальных методов лечения симптомов тревожности и депрессии у пациентов, переживших психотравмирующее событие.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

## Список литературы

1. Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С. и др. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости. Обзоры по клинической фармакологии

и лекарственной терапии 2023; 21 (1): 69–78. [Purveev S.S., Nekrasov M.S., Dedanishvili N.S. et al. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy 2023; 21 (1): 69–78. doi: 10.17816/RCF2116978 (In Russ.).]

2. Шамрей В.К., Лыткин В.М., Баразенко К.В. и др. О динамике развития проблемы посттравматического стрессового расстройства. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях 2023; (1): 68–77. [Shamrey V.K., Lytkin V.M., Barazenko K.V. et al. PTSD development and dynamics. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations 2023; 1: 68–77. doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77 (In Russ.).]
3. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г. и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и nigrostriальной системах головного мозга крысы. Педиатр 2021; 12 (6): 35–42. [Bychkov E.R., Karpova I.V., Tsikunov S.G. et al. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. Pediatrician (St. Petersburg) 2021; 12 (6): 35–42. doi: 10.17816/PED12635-42 (In Russ.).]
4. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сексте Э.А. и др. Повышение экспрессии mPNC рецептора грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отлучения от матери и социальной изоляции. Педиатр 2023; 14 (2): 49–58. [Purveev S.S., Lebedev A.A., Sexte E.A. et al. Increased mRNA grelin receptor expression in rat cubs brain structures in models of separation from mother and social isolation. Pediatrician (St. Petersburg) 2023; 14 (2): 49–58. doi: 10.17816/PED14249-58 (In Russ.).]
5. Зейналов О.А., Андрияшина В.А., Ядерей В.В. Новые синтетические аналоги прогестерона: от поиска действующего начала (молекулы) до клинического применения (обзор собственных исследований). Химико-фармацевтический журнал 2022; 56 (2): 3–12. [Zeynalov O.A., Andryushina V.A., Yaderets V.V. New synthetic analogs of progesterone: from the search for an active molecule to clinical use (review of our own research). Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal 2022; 56 (2): 3–12. doi: 10.30906/0023-1134-2022-56-2-3-12 (In Russ.).]
6. Diviccaro S., Cioffi L., Falvo E. et al. Allopregnanolone: An overview on its synthesis and effects. J. Neuroendocrinol. 2022; 34 (2): e12996. doi: 10.1111/jne.12996.
7. Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Мартиросова А.Л. и др. Влияние аллопрегнанолонна на центральную нервную систему матери и плода. Возможные эффекты нарушения нейростероидогенеза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2019; 18 (4): 74–82. [Ignatko I.V., Strizhakov A.N., Martirosova A.L. et al. Impact of allopregnanolone on the central nervous system of mother and fetus. Possible effects of impaired neurosteroidogenesis. Gynecology, Obstetrics and Perinatology 2019; 18 (4): 74–82 (In Russ.).] doi: 10.20953/1726-1678-2019-4-74-82.
8. Johann S., Beyer C. Neuroprotection by gonadal steroid hormones in acute brain damage requires cooperation with astroglia and microglia. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2013; 137: 71–81. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.006.
9. Прохорова О.В., Олина А.А., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор: от молекулярной биологии к клинической медицине // Акушерство и гинекология 2021; (5): 64–71. [Prokhorova O.V., Olina A.A., Tolibova G.Kh., Tral T.G. Progesterone-induced blocking factor: from molecular biology to clinical medicine. Obstetrics & Gynecology 2021; 5: 64–71. doi: 10.18565/aig.2021;5.64-71 (In Russ.).]
10. Pisu M.G., Concas L., Siddi C. et al. The Allopregnanolone Response to Acute Stress in Females: Preclinical and Clinical Studies. Biomolecules. 2022; 8 (12 (9)): 1262. doi: 10.3390/biom12091262.
11. Chen S., Gao L., Li X., Ye Y. Allopregnanolone in mood disorders: Mechanism and therapeutic development. Pharmacol. Res. 2021; 169: 105682. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105682
12. Дмитренко Д.В., Зобова С.Н., Рукша Т.Г. и др. Клеточные и молекулярные механизмы действия нейростероидов в различных отделах центральной нервной системы (Ч. 2). Якутский медицинский журнал 2021; 3 (75): 85–91. [Dmitrenko D.V., Zobova S.N., Ruksha T.G. et al. Cellular and molecular mechanisms of action of neurosteroids in various parts of the central nervous system (part 2). Yakut Medical Journal 2021; 3 (75): 85–91. doi: 10.25789/YMJ.2021.75.22 (In Russ.).]
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Галустян А.Н. Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2019; 18 (6): 65–75. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tapil'skaya N.I., Galustyan A.N. et al. Systemic-biological analysis of synergic impact of progesterone, vitamins and trace elements on neuroprotection and fetal brain development. Gynecology, Obstetrics and Perinatology 2019; 18 (6): 65–75 (In Russ.).] doi: 10.20953/1726-1678-2019-6-65-75.
14. Иванова Г.П., Горобец Л.Н., Литвинов А.В. и др. Роль прогестерона и его метаболитов в регуляции функций головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018; 118 (5): 129–137. [Ivanova G.P., Gorobets L.N., Litvinov A.V. et al. A role of progesterone and its metabolites in regulation functions of the brain. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2018; 118 (5): 129–137 (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro201811851129.
15. Sarkar J., Wakefield S., MacKenzie G. et al. Neurosteroidogenesis is required for the physiological response to stress: role of neurosteroid-sensitive GABAA receptors. J. Neurosci. 2011; 31: 18198–18210.
16. Петросян М.А., Мележникова Н.О., Домнина А.П. и др. Поиск новой клеточной модели для изучения фармакологической активности аналогов прогестерона. Цитология 2017; 59 (10): 676–684. [Petrosyan M.A., Melezhnikova N.O., Domnina A.P. et al. A search for a new cellular model to study the pharmacological activity of progesterone analogues. Tsitologiya 2017; 59 (10): 676–684 (In Russ.).]
17. Partridge W.M., Mietus L.J. Effects of progesterone-binding globulin versus a progesterone antiserum on steroid hormone transport through the blood-brain barrier. Endocrinology 1980; 106 (4): 1137–1141. doi: 10.1210/endo-106-4-1137.
18. Guennoun R., Labombarda F., Gonzalez D.M.C. et al. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: Response to injury and implication for neuroprotection. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2015; 146: 48–61. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.09.001.
19. Droogleever Fortuyn H.A., van Broekhoven F., Span P.N. et al. Effects of PhD examination stress on allopregnanolone and cortisol plasma levels and peripheral benzodiazepine receptor density. Psychoneuroendocrinology 2004; 29: 1341–1344. doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.02.003.
20. Пюрвеев С.С., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Роль мелатонина в патогенезе алкогольной зависимости у крыс, переживших сепарацию от матери. Медицинский альянс 2023; 11 (2): 33–39. [Purveev S.S., Brus T.V., Vasiliev A.G. et al. The role of melatonin in the pathogenesis of alcohol dependence in rats that survived separation from their mother. Medical Alliance 2023; 11 (2): 33–39 (In Russ.).] doi: 10.36422/23076348-2023-11-2-33-39.
21. Гольц В.А., Лебедев А.А., Блаженко А.А. и др. Анксиолитическое действие аналогов кистепептина у *Danio rerio*. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2023; 21 (2): 159–169. [Golts V.A., Lebedev A.A., Blazhenko A.A. et al. Study of the effects of kisspeptin analogs on the behavior of *Danio rerio*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy 2023; 21(2): 159–169 (In Russ.).] doi: 10.17816/RCF321976.

Поступила в редакцию: 17.04.2024 г.

**Сведения об авторах:**

*Некрасов Михаил Сергеевич* — аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID 0000-0002-9434-1433; SPIN 8980-1073; e-mail: nekrasov2013@inbox.ru;

*Пюрвеев Сарнг Саналович* — научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID 0000-0002-4467-2269; SPIN 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com;

*Некрасова Альбина Сергеевна* — студентка VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: binush@yandex.ru; ORCID 0009-0003-6323-1770; SPIN 2010-1410;

*Лебедев Андрей Андреевич* — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID 0000-0003-0297-0425; SPIN 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru;

*Деданишвили Николай Сергеевич* — студент V курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: votrenicolas@mail.ru; ORCID 0000-0001-6231-445X;

*Могилева Ирина Ивановна* — кандидат филологических наук, заведующая кафедрой иностранных языков с курсом русского и латинского языков ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: Flan43@mail.ru; ORCID 0000-0001-9559-4734;

*Веденева Полина Александровна* — студентка VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: bd.polina99@yandex.ru; ORCID 0009-0002-4906-5035;

*Глушаков Руслан Иванович* — доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: glushakovruslan@gmail.com; ORCID 0000-0002-0161-5977.

# Устойчивость мини-винтов в зависимости от анатомо-топографической зоны локализации во время ортодонтического лечения

Н.А. Соколович<sup>1</sup>, А.А. Саунина<sup>1</sup>, В.А. Осипова<sup>2</sup>, С. Араби<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>3</sup>ООО Медисентр, Санкт-Петербург

## Stability of miniscrews depending on the anatomical and topographic zone of localization during orthodontic treatment

N. Sokolovich<sup>1</sup>, A. Saunina<sup>1</sup>, V. Osipova<sup>2</sup>, S. Arabi<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>3</sup>LLC "Medicenter", St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

Во время ортодонтического лечения мини-винты используются в качестве дополнительной аппаратуры с целью создания скелетной опоры для более эффективного перемещения зубов на брекет-системе и элайнерах. Наиболее частой зоной постановки мини-винтов являются альвеолярный гребень верхней челюсти, ретромолярная область, межкорневое пространство, а также подскуловой гребень. **Цель исследования:** оценить влияние анатомо-топографической локализации стальных и титановых мини-винтов на их устойчивость в костной ткани во время ортодонтического лечения на несъемной ортодонтической аппаратуре. **Материалы и методы.** Выполнены осмотр, фотопротокол, анализ конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) у 60 пациентов, в анамнезе которых была проведена операция постановки мини-винта в межкорневую и ретромолярную области, и подскуловой гребень. Анализ устой-

чивости мини-винтов проводился сразу же после операции постановки мини-винта, выполняемой под местной анестезией, и в течение всего периода ортодонтического лечения на несъемной аппаратуре. **Результаты.** Наиболее частое первичное и вторичное отторжение титановых мини-винтов наблюдалось в ретромолярной области (6,2 и 18,7% соответственно), стальных — в подскуловом гребне (50 и 37,5% соответственно). **Заключение.** Максимальная стабильность мини-винтов при лечении пациентов на несъемной технике с использованием скелетной опоры наблюдается в межкорневой области. Необходимо тщательно планировать место введения мини-винта по данным КЛКТ с учетом индивидуальных особенностей строения костной ткани для уменьшения риска потери скелетной опоры.

**Ключевые слова:** ортодонтическое лечение, скелетная опора, стальные мини-винты, титановые мини-винты

## Summary

During orthodontic treatment, miniscrews are used as additional hardware to create skeletal support for more efficient movement of teeth on braces and aligners. The most common areas for placing miniscrews are the alveolar ridge of the upper jaw, the retromolar region, the interradicular space, and the subzygomatic ridge.

**Purpose of the study:** to evaluate the influence of the anatomical and topographic localization of steel and titanium miniscrews on their stability in bone tissue during orthodontic treatment using fixed orthodontic appliances

**Materials and methods.** An examination, photo protocol, and analysis of cone beam computed tomography (CBCT) were performed in 60 patients who had a history of having a miniscrew placed in the interradicular and retromolar areas, and the subzygomatic ridge. An analysis of the stability of miniscrews was carried out immediately

after the operation of installing a miniscrew, performed under local anesthesia, and during the entire period of orthodontic treatment with fixed appliances. **Results.** The most common primary and secondary rejection of titanium miniscrews was observed in the retromolar region (6.2 and 18.7%, respectively), steel ones — in the subzygomatic ridge (50 and 37.5%, respectively). **Conclusion:** The maximum stability of miniscrews when treating patients with a fixed technique using a skeletal support is observed in the interroot region. It is necessary to carefully plan the site of miniscrew insertion based on CBCT data, taking into account the individual characteristics of the bone tissue structure to reduce the risk of loss of skeletal support.

**Keywords:** orthodontic treatment, skeletal support, steel miniscrews, titanium miniscrews

## Введение

Потеря анкера во время ортодонтического лечения определяется как нежелательное и незапланированное перемещение опорной группы зубов, что препятствует успеху лечения зубочелюстной аномалии на несъемной и съемной технике, усложняя коррекцию несоответствий зубных рядов во всех плоскостях. Именно поэтому основные усилия врача-ортодонта при исправлении выраженной скученности, чрезмерной щели по сагиттали и вертикали, бимаксиллярной протрузии во время ортодонтического лечения направлены на поддержание анкера. В частности, такие дополнительные аппараты, как кнопка Хансе, небный бюгель, внеротовые аппараты часто используются для удержания опоры. Однако данные методы не лишены недостатков.

По данным D. Kesik и соавт. (2016), было установлено, что небный бюгель не обеспечивает абсолютного анкера при ортодонтическом лечении с удалением: при ретракции переднего сегмента наблюдалось мезиальное смещение первого моляра верхней челюсти на 2,4 мм [1]. Полученные данные согласуются с более ранним исследованием Zablocki и соавт. (2008): несмотря на применение небного бюгеля смещение моляров верхней челюсти произошло на 4,5 мм в горизонтальной плоскости и на 1,4 мм в вертикальной плоскости [2]. Следовательно, небный бюгель не обеспечивает абсолютной опоры во время ортодонтического лечения.

В свою очередь, внеротовые аппараты, такие как лицевая маска и лицевая дуга, являются более надежными способами поддержания анкера. Однако эффективность данных аппаратов во многом зависит

от комплаентности пациента. Кроме того, в литературе встречаются данные о возможной травматизации челюстно-лицевой области внеротовыми аппаратами, в частности, острая травма глаза в результате игры при ношении лицевой дуги ребенком [3].

В настоящее время существует только один способ достижения абсолютного временного анкера во время ортодонтического лечения — с помощью скелетной опоры, ярким примером которой является применение мини-винтов. Так, в исследовании D. Kesik и соавт. (2013) было установлено, что использование мини-винтов в качестве опоры при ретракции переднего сегмента после удаления премоляров позволило полностью предотвратить смещение первых моляров [1].

J.H. Park и соавт. (2020) в своей работе выделили следующие основные преимущества ортодонтических мини-винтов: отсутствие необходимости высокой комплаентности пациента, возможность контроля анкера в трех плоскостях, большая предсказуемость в применяемой механике и ожидаемых результатах лечения, а также сокращение срока ортодонтического лечения. Так, исследование Al-Sibaie и соавт. (2014) продемонстрировало, что мини-винты уменьшают продолжительность ортодонтического лечения на 4 мес [4].

В зависимости от клинической ситуации установке мини-винтов можно производить в такие анатомические области, как альвеолярный гребень верхней и нижней челюсти, симфиз нижней челюсти, срединный небный шов, ретромолярную область, межкорневое пространство, косую линию на нижней челюсти, а также в подскуловый гребень. Перед постановкой мини-винта необходимо проводить рентгенологиче-

ское исследование для оценки качественных и количественных характеристик костной ткани. При планировании зоны постановки мини-винта преимущество следует отдавать конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ), так как ортопантомография не позволяет оценить структуру кости в вертикальной, сагиттальной и трансверзальной плоскостях [5].

Большинство мини-винтов состоят из головки, шейки и тела и изготавливаются из сплава титана, в частности марки Grade 5 (Ti-6Al-4V). Данный сплав обладает высокой биосовместимостью, а также способностью поддерживать пролиферацию и адгезию клеточных элементов, обеспечивая непосредственный контакт между костной тканью и мини-винтом [6]. Также мини-винты изготавливаются из хирургической нержавеющей стали, вокруг которых существует тенденция к образованию фиброзной ткани [7]. Однако, несмотря на гистологические различия реакции окружающей кости на титан и сталь, оба материала соответствуют биомеханическим требованиям [8].

После установки мини-винты должны оставаться стабильными до окончания их применения в механике ортодонтического лечения. Безусловно, такие факторы, как местоположение мини-винта, мануальные навыки хирурга, гигиена полости рта во время ортодонтического лечения, могут способствовать отторжению мини-винтов [6]. Однако в отечественной литературе отсутствуют данные о влиянии материала изготовления и анатомо-топографической локализации мини-винтов на успешность их применения в практике врача-ортодонта.

### Цель исследования

Целью нашего исследования было оценить влияние анатомо-топографической локализации стальных и титановых мини-винтов на их устойчивость в костной ткани во время ортодонтического лечения на несъемной ортодонтической аппаратуре.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 60 пациентов с аномалией прикуса в возрасте 18–44 лет, проходивших ортодонтическое лечение на несъемной технике на клинической базе кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета стоматологии ООО «Ортогранд». Средний возраст обследованных составил 27 (23,2–33,4) лет. Всем пациентам до начала ортодонтического лечения на несъемной технике была проведена комплексная диагностика, которая включала в себя осмотр, фотопротокол, сканирование зубных рядов, расчет трехмерных диагностических моделей челюстей, а также 3D-цефалометрию на основании данных КЛКТ с разрешением 17×15 в естественной

окклюзии. Рентгенологическое исследование выполнялось до начала, а также на этапе (через 5–7 мес) лечения на ортодонтической аппаратуре.

В процессе лечения, после этапа нивелирования (через 5–7 мес) всем пациентам были установлены мини-винты: 30 пациентам были установлены стальные мини-винты, 30 другим пациентам — титановые мини-винты в такие анатомо-топографические зоны, как межкорневая и ретромолярная области, подскуловой гребень. Всего было установлено 34 титановых мини-винта и 34 стальных мини-винта (табл. 1). У всех пациентов в анамнезе отсутствовали аллергия на сплавы металла, хронические заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, остеопороз, воспалительные заболевания пародонта, плохая гигиена полости рта и курение.

Анатомо-топографическая локализация мини-винта определялась планом лечения в соответствии с данными КЛКТ и морфометрическими особенностями костной ткани. Зонами постановки мини-винтов были межкорневая область, ретромолярная область и подскуловой гребень. Выбор длины мини-винта зависел от анатомических особенностей костной ткани и определялся по данным КЛКТ.

Постановка титановых и стальных мини-винтов выполнялась врачом стоматологом-хирургом под местной инфильтрационной анестезией с помощью специальной отвертки. Непосредственно после вкручивания мини-винта осуществлялся контроль стабильности установки и отсутствия компрессии окружающей слизистой оболочки полости рта. При наличии достаточной механической ретенции мини-винта осуществлялась его немедленная нагрузка ортодонтической тягой с целью уменьшения сроков ортодонтического лечения.

После постановки мини-винтов всем пациентам были даны рекомендации касательно гигиены полости рта в области мини-винтов: использование монопучковой зубной щетки с целью предотвращения скопления зубного налета и развития воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки полости рта.

Во время ортодонтического лечения проводилась оценка стабильности мини-винта с учетом отторжения в зависимости от материала изготовления и анатомо-топографической локализации (рисунок).

Таблица 1

#### Распределение мини-винтов по месту локализации

Зона локализации мини-винта	Титановые мини-винты (n=34)	Стальные мини-винты (n=34)
Межкорневая область	10	10
Ретромолярная область	16	16
Подскуловой гребень	8	8



Рисунок. Пример постановки мин-винта (межкорневая область между зубами 1.6 и 1.7)

Таблица 2

**Частота встречаемости первичного и вторичного отторжения стальных и титановых мини-винтов в зависимости от анатомо-топографической локализации**

Зона локализации мини-винта	Титановые мини-винты (VectorTass, Ormco) (n=34), абс. ч. (%)		Стальные мини-винты (SS ASTAR) (n=34), абс. ч. (%)	
	первичное отторжение	вторичное отторжение	первичное отторжение	вторичное отторжение
Межкорневая область (между зубами 1.5 и 1.6), n=10	–	–	–	3 (30%)
Ретромолярная область, n=16	1 (6,2%)	3 (18,7%)	2 (12,5%)	3 (18,7%)
Подскуловой гребень, n=8	–	1 (12,5%)	4 (50%)	3 (37,5%)
Общее число	1 (2,9%)	4 (11,8%)	6 (17,6%)	9 (26,5%)

Выделено несколько видов потери стабильности мини-винтов.

1. Первичное отторжение — подвижность мини-винта сразу же после его внедрения.

2. Вторичное отторжение — подвижность мини-винта через несколько недель/месяцев после установки.

### Результаты исследования

В результате проведенного исследования не было выявлено осложнений как во время операции постановки мини-винта, так и в послеоперационном периоде, и ни у одного из пациентов не было обнаружено выраженной воспалительной реакции слизистой оболочки вокруг мини-винта на протяжении всего исследования. Средний период использования титановых мини-винтов составил  $160,3 \pm 24,6$  сут, стальных мини-винтов —  $186,4 \pm 21,5$  сут.

С большей частотой потеря стабильности мини-винтов наблюдалась в области подскулового гребня (табл. 2). Первичное отторжение стальных мини-

винтов в данной анатомической зоне произошло в 50% случаев, вторичное — в 37,5% случаев. Вторичное отторжение титановых мини-винтов в данной зоне было диагностировано в 12,5% случаев.

В ретромолярной области первичное отторжение титановых мини-винтов было диагностировано в 6,2% случаев, вторичное отторжение — в 18,7% случаев. В свою очередь, первичное отторжение стальных мини-винтов в данной анатомической зоне было выявлено в 12,5%, вторичное — в 18,7%.

При постановке титановых мини-винтов в межкорневую область отсутствовали признаки потери стабильности как сразу после операции, так и в долгосрочной перспективе. В свою очередь, при постановке стальных мини-винтов наблюдалось вторичное отторжение в 30% случаев.

### Обсуждение результатов

Отторжение мини-винта означает невозможность его применения для предполагаемой клинической нагрузки, анкеража в процессе ортодонтического

лечения. В исследовании F. Alharbi и соавт. (2018) была изучена успешность применения 3250 мини-винтов: их стабильность наблюдалась в 86% случаев [9]. В нашем исследовании стабильность титановых мини-винтов была выявлена в 85,3% случаев, а стальных — в 55,9% случаев. Следовательно, титановые мини-винты имеют более высокий уровень стабильности, чем стальные мини-винты, за счет чего обеспечивают более предсказуемые клинические результаты ортодонтического лечения.

Несмотря на то что титановые мини-винты фиксируются в кости главным образом за счет механической ретенции, благодаря свойствам материала они позволяют обеспечить развитие частичной остеointegrации через 3 нед после внедрения. В частности, титановый сплав обладает возможностью поддерживать пролиферацию и адгезию остеобластов, обеспечивая непосредственный контакт между костной тканью и мини-винтом [6].

Частичная остеointegrация титановых мини-винтов является явным преимуществом при ортодонтическом лечении, поскольку позволяет достичь высокой клинической эффективности применения с большим уровнем стабильности в долгосрочной перспективе, что согласуется с данными H.P. Chang и соавт. (2013) [10]. В нашем исследовании средний период использования титановых мини-винтов составил  $160,3 \pm 24,6$  сут, стальных мини-винтов —  $186,4 \pm 21,5$  сут. Таким образом, средний срок использования стальных мини-винтов был больше, чем у титановых, что связано с более частой необходимостью повторного введения мини-винтов в процессе лечения. Следовательно, несмотря на меньшую стоимость стальных мини-винтов, в процессе ортодонтического лечения следует отдавать предпочтение титановым мини-винтам для сокращения сроков ортодонтического лечения и достижения желаемого клинического результата.

Анатомо-топографическая локализация мини-винта также влияет на вероятность успешности его применения. Согласно данным J.H. Park и соавт. (2020), стабильность мини-винтов выявляется приблизительно в 80 и 90% случаев при внедрении в альвеолярный отросток верхней и нижней челюсти соответственно, и до 99% при внедрении в область нёбного шва [6]. Однако при установке мини-винта в подскуловую область успешность процедуры значительно ниже — 78%.

В исследовании H. Mohammed и соавт. (2018) также проводилась сравнительная оценка успешности применения мини-винтов в зависимости от области внедрения: отторжение мини-винтов, установленных в область срединного нёбного шва, наблюдалось в 1,6% случаев; в то время как при внедрении мини-винта в подскуловую область потеря стабильности была выявлена в 16,4% случаев [11].

Полученные данные согласуются с результатами нашего исследования. Наименьшая стабильность стальных мини-винтов наблюдалась в области подскулового гребня: первичное и вторичное отторжение было выявлено в данной анатомической зоне в 50 и 37,5% случаев соответственно.

В свою очередь, исследование M. Terpedino и соавт. (2018) позволило установить, что наиболее безопасными зонами постановки мини-винтов на верхней челюсти являются межкорневая область более 3 мм между первым моляром и вторым премоляром, между клыком и латеральным резцом и между центральными резцами [5]. Полученные данные согласуются с результатами нашего исследования: максимальная стабильность титановых и стальных мини-винтов наблюдалась в межкорневой области — между 1.5 и 1.6 зубами. Следовательно, при планировании ортодонтического лечения пациента с дистооклюзией предпочтение следует отдавать дистализации с опорой на мини-винт в межкорневой области между первым моляром и вторым премоляром. Для усиления анкера постановка мини-винтов производится с вестибулярной и нёбной стороны после тщательного планирования с учетом качественных и количественных характеристик костной ткани по данным КЛКТ.

## Выводы

Таким образом, анатомо-топографическая зона установки мини-винтов влияет на успешность их применения в практике врача-ортодонта. Максимальная стабильность мини-винтов при лечении пациентов с аномалией окклюзии наблюдается в межкорневой области, минимальная стабильность стальных мини-винтов — в области подскулового гребня. Следовательно, необходимо тщательно планировать место введения мини-винта по данным КЛКТ с учетом индивидуальных особенностей костной ткани пациента.

## Список литературы

1. Kecik D. Comparison of temporary anchorage devices and transpalatal arch-mediated anchorage reinforcement during canine retraction. *Eur J. Dent.* 2016; 10 (4): 512–516. doi: 10.4103/1305-7456.195163.
2. Zablocki H.L., McNamara J.A., Franchi L., Baccetti T. Effect of the transpalatal arch during extraction treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2008; 133 (6): 852–860. doi:10.1016/j.ajodo.2006.07.031.
3. Soni U.N., Baheti M.J., Toshniwal N.G. Orthodontic Headgear and Ocular Injuries. *J. Adv. Med. Dent Sci Res* 2014; 2 (4): 1–7.

4. *Al-Sibaie S., Hajeer M.Y.* Assessment of changes following en-masse retraction with mini-implants anchorage compares to two-step retraction with conventional anchorage in patients with class II division 1 malocclusion: a randomised controlled trial. *Our. J. Orthodod.* 2014; 36: 275–283.
5. *Tepedino M., Cornelis M.A., Chimenti C., Cattaneo P.M.* Correlation between tooth size-arch length discrepancy and inter-radicular distances measured on CBCT and panoramic radiograph: an evaluation for miniscrew insertion. *Dental Press Journal of Orthodontics* 2018; 23 (5): 39. e1-e13. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.23.5.39.e1-13.onl>.
6. *Park J.H.* Temporary Anchorage Devices in Clinical Orthodontics, First Edition. 2020.
7. *Brown R.N., Sexton B.E., Gabriel Chu T.-M., Katona T.R., Stewart K.T., Kyung H.-M., Liu S.S.-Y.* Comparison of stainless steel and titanium alloy orthodontic miniscrew implants: A mechanical and histologic analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2014; 145 (4): 496–504. doi: 10.1016/j.jajodo.2013.12.02.
8. *Bollero P., Di Fazio V., Pavoni C., Cordaro M., Cozza P., Lione R.* Titanium alloy vs. stainless steel miniscrews: an in vivo split-mouth study. *Eur Rev Med. Pharmacol Sci.* 2018 Apr; 22 (8): 2191–2198. doi: 10.26355/eurev\_201804\_14803. PMID: 29762818.
9. *Alharbi F., Almuzian M., Bearn D.* Miniscrews failure rate in orthodontics: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Orthod.* 2018; 40: 519–530.
10. *Chang H.P., Tseng Y.C.* Miniscrew implant applications in contemporary orthodontics. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2014 Mar; 30 (3): 111–115. doi: 10.1016/j.kjms.2013.11.002. Epub 2013 Dec 8. PMID: 24581210.
11. *Mohammed H. et al.* Role of anatomical sites and correlated risk factors on the survival of orthodontic miniscrew implants: a systematic review and meta-analysis. *Progress in orthodontics* 2018; 19 (1): 36. 24 Sep. doi: 10.1186/s40510-018-0225-1.

Поступила в редакцию: 05.04.2024

### Сведения об авторах:

*Соколович Наталия Александровна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: lun\_nat@mail.ru; ORCID 0000-0003-4545-2994;

*Саунина Анастасия Андреевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: s4unina@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0328-2248;

*Осипова Вера Анатольевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: veraosipova@mail.ru; ORCID 0000-0002-1989-5460;

*Араби Сару* — врач-стоматолог хирург, ООО «Медицентр»; 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 26; e-mail: drsaryaraby@mail.ru; ORCID 0009-0007-1673-303X.

# 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 редколлекцией 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 журнала, скре-

пляться 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>).

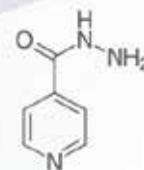
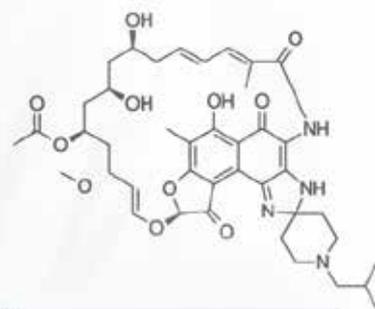
Ссылки на журнальные публикации должны содержать их doi (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие doi статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения doi нужно ввести в поисковую 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.



РЕКЛАМА

WWW.ATCL.RU



РУ ЛП - 001810 от 27.08.2012

# ФТИЗАМАКС®

Диспергируемые таблетки





# ФАРМАСИНТЕЗ

*Создавая лекарства, сохраняем жизни!*

## Рейтинг

Входит в тройку самых быстрорастущих технологических компаний России

Входит в ТОП-10 российских фармацевтических компаний по объемам выпуска лекарственных препаратов

Входит в ТОП-10 ведущих производителей по объему госпитальных закупок

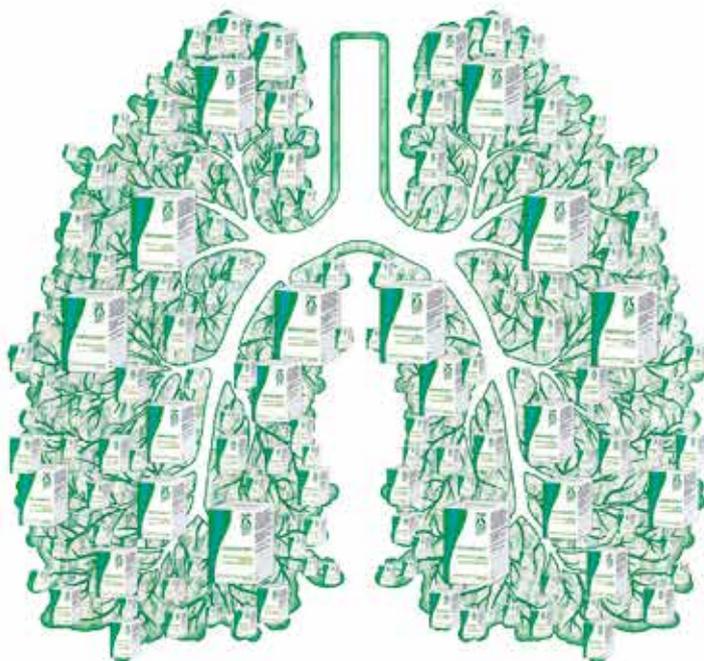
## ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

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

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов  
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**

Реклама



В 2015 г. Перхлозон® официально вошел в перечень ЖНВЛП согласно распоряжению Правительства РФ от 30 декабря 2014 года №2782-р.