том 9 № 3 2021

МЕДАЛЬЯНС

МедАльянс

том 9, № 3 (сентябрь)

2021

сентябрь

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 АЛЬЯНС

Том 9, № 3, 2021

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

Редакционная коллегия:

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

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

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

Редакционный совет:

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012

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

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

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

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

Подписано в печать 30.07.2021. Формат 60×90 1/8. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 13. Тираж 3000 экз. № заказа 21100651

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

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

© Национальная ассоциация фтизиатров, 2021

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 9, N 3, 2021

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

Editorial Board:

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

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

G.S. Balasanajnc, DMedSci, professor (St. Petersburg); M.G. Biron, PhD (Moscow); D.V. Vakhrusheva, PhD (Ekaterinburg); A.A. Vizel, DMedSci, professor (Kazan); T.I. Vinogradova, DMedSci, professor (St. Petersburg); L.M. Grinberg, DMedSci, professor (Ekaterinburg); G.L. Gurevich, DMedSci, professor, corresponding member of Belarus Academy (Belarus); V.V. Dantsev, DMedSci (St. Petersburg); I.F. Dovgaluk, DMedSci, professor (St. Petersburg); Z.M. Zagdyn, PhD (St. Petersburg); E.K. Zilber, DMedSci (St. Petersburg); A.O. Karelin, DMedSci, professor (St. Petersburg); S. Constantinoi, DMedSci, professor (Romania); C. Lange, PhD, professor (Germany); R. Di Lenarda, professor (Italy); O.V. Lukina, DMedSci (St. Petersburg); E.A. Lyadov (Novoaltaysk); E.E. Maslak, DMedSci, professor (Volgograd); G.O. Minenkov, DMedSci, professor (Kyrgyzstan); O.V. Mironenko, DMedSci, professor (St. Petersburg); P.E. Musienko, DMedSci, professor (St. Petersburg); A.Yu. Mushkin, DMedSci, professor (St. Petersburg); O.B. Nechaeva, DMedSci, professor (Moscow); A.G. Obrezan, DMedSci, professor (St. Petersburg); V.V. Romanov, DMedSci, professor (Moscow); A.F. Romanchishen, DMedSci, professor (St. Petersburg); D.U. Ruzanov, PhD (Gomel, Belarus); A.V. Sevbitov, DMedSci, professor (Moscow); E.M. Skryagina, DMedSci (Belarus); E.G. Sokolovich, DMedSci, professor (St. Petersburg); N.A. Sokolovich, DMedSci (St. Petersburg); A.A. Starshinova, DMedSci (St. Petersburg); M.S. Serdobincev, DMedSci, professor (St. Petersburg); O.N. Titova, DMedSci (St. Petersburg); V.I. Trofimov, DMedSci, professor (St. Petersburg); I.E. Tyurin, DMedSci, professor (Moscow); V.A. Zinserling, DMedSci, professor (St. Petersburg); N.V. Eismont, DMedSci (Moscow); Yu.V. Shubik, DMedSci, professor (St. Petersburg); A.A.Yakovlev, DMedSci, professor (St. Petersburg)

Editorial Council:

V.A. Aksenova, DMedSci, professor (Moscow); N.A. Belyakov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg); I.A. Vasilieva, DMedSci, professor (Moscow); M.I. Voevoda, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk); A.M. Dygai, DMedSci, MD, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); O.M. Drapkina, DMedSci, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); R. Zaleskis (Latvia); J.-P. Zellweger, MD (Switzerland); A.M. Karaskov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk); A.O. Maryandyshev, DMedSci, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk); D. Migliori (Italy); T.I. Morozova, DMedSci, professor (Saratov); V.A. Porhanov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Krasnodar); D.V. Ruzhkova, DMedSci, professor of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg); S.N. Skornyakov, DMedSci, professor (Ekaterinburg); V.A. Shkurupy, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk); L.A. Shovkun, DMedSci, professor (Rostov-on-Don); T. Ulrichs, PhD, MD, professor (Germany)

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012.
Founder/publisher National association of Phthisiatricians. Director V.V. Loktionova
Address: 191036, Russia, Saint-Petersburg, Ligovsky pr., 2–4
www.nasph.ru; e-mail: medalliance@inbox.ru; tel.: +7 (812) 579-25-54; tel./fax: +7 (812) 740-74-62

Editor T.V. Ruksina Corrector N.P. Pershakova Cover design N.V. Meleshkina Design and layout E.L. Tkalenko

Signed print 30.07.2021. Format 60×90 1/8. Offset printing. Paper coated. Pr. list 13. 3000 copies. N 21100651
Journal published by OOO «Tipografiya Lesnik». 197183, Saint-Petersburg, Sabirovskaya ul., 37/D, 206

Editorial office email: medalliance@inbox.ru

© National TB-specialists Association, 2021

Дорогие коллеги!

В этом году Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза Российской академии наук (ЦНИИТ РАН), один из ведущих институтов в области фтизиатрии нашей страны, отмечает свой вековой юбилей!

По хронологии становления ЦНИИТ РАН можно проследить весь исторический путь борьбы с туберкулезом в России. Ровно 100 лет назад, 28 августа 1921 года, коллегия Народного комиссариата здравоохранения молодой советской страны вынесла решение о создании первого Государственного туберкулезного института в г. Москве в составе туберкулезного диспансера на Яузе и ряда санаториев, расположенных на окраинах города, ставших клинической и научной базой для учреждения.

За 100 лет работы институт накопил богатейший опыт в диагностике и лечении туберкулеза, восстановлении здоровья больных. С первых дней основания ЦНИИТ РАН являлся головным институтом, координирующим научную и организационно-методическую деятельность фтизиатрической службы в России и союзных республиках, одновременно став кузницей кадров — врачей-фтизиатров и других специалистов.

С ЦНИИТ РАН связаны имена целой плеяды крупных ученых, составивших гордость отечественной фтизиатрии, которые заложили основы ее главных научных направлений. Это академики АМН СССР Т.П. Краснобаев, Н.А. Шмелев, Л.К. Богуш, А.Г. Хоменко, члены-корреспонденты А.Е. Прозоров, В.А. Равич-Щербо, профессора Н.Г. Стойко, А.Е. Рабухин, З.Ю. Ролье, К.В. Помельцов, М.П. Похитонова, Ф.Л. Элинсон, С.В. Массино, С.Е. Незлин, М.И. Ойфебах, А.И. Каграманов, Н.И. Герасименко, В.Г. Штефко, В.И. Пузик, О.А. Уварова, М.М. Авербах и др.

В настоящее время ЦНИИТ РАН, возглавляемый доктором медицинских наук, профессором Атаджаном Эргешовичем Эргешовым, успешно переняв эстафету, сохраняет статус ведущего учреждения, идущего в ногу с современными достижениями науки в профилактике, диагностике, лечении и борьбе с туберкулезом в Российской Федерации.

Редакция журнала «Медицинский альянс» сердечно поздравляет руководство и коллектив ЦНИИТ РАН с вековым юбилеем!

Мы уверены, что, поддерживая традиции, заложенные многими поколениями ученых в области фтизиатрии и смежных дисциплин, сохраняя и приумножая накопленный потенциал института, ваш коллектив будет и дальше вносить значительный научный и практический вклад в искоренение туберкулеза в стране и мире!

Главный редактор журнала «Медицинский альянс»,
д.м.н., профессор П.К. Яблонский

Содержание

Фтизиатрия, пульмонология

6 *Б.И. Вишневский, П.К. Яблонский*
Чувство кворума (QUORUM SENSING) у микобактерий туберкулеза. Обзор

12 *Л.И. Русакова, В.Б. Галкин, С.А. Стерликов*
Микробиологическая диагностика туберкулеза в России в 2020 году: достижения и вызовы

22 *Р.Д. Мучаидзе, В.В. Данцев, Б.В. Зарецкий, М.Г. Спицын, И.С. Свинцицкая*
Актуальность и проблемы профилактики туберкулеза у пациентов, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами

31 *О.Н. Титова, В.Д. Куликов*
Динамика показателей заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы взрослого населения Северо-Западного федерального округа

Хирургия, ортопедия, травматология

40 *С.Г. Щербак, О.В. Шнейдер, С.В. Макаренко, Т.А. Камилова, А.С. Голота*
Регенеративная реабилитация при повреждениях хрящевой ткани (обзор литературы)

50 *Н.А. Самородов, Е.Г. Соколович, Ж.Х. Сабанчиева, И.А. Мизиев*
Мультидисциплинарный подход при лечении больных с билио-плевролегочными свищами

59 *В.В. Петухова, А.Ю. Мушкин, М.М. Костик*
Применение бисфосфонатов при костной патологии у детей (систематический обзор)

Лучевая диагностика, лучевая терапия, функциональная диагностика

71 *А.В. Аверьянов, О.И. Балионис, В.Н. Лесняк*
Атипичные КТ-проявления саркоидоза легких

82 *О.И. Савушкина, А.А. Зайцев, М.М. Малашенко, А.В. Черняк, И.Ц. Кулагина, С.А. Чернов, Е.В. Крюков*
Роль функционального исследования системы дыхания в оценке эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19

Общественное здоровье и здравоохранение, история медицины

89 *П.К. Яблонский, О.А. Суховская, М.А. Смирнова, В.С. Васильев*
Курительное поведение в период пандемии COVID-19

96 *А.Л. Чужов, Б.М. Ариэль, М.С. Сердобинцев*
Теоретический подход и экспериментальные методы изучения патогенеза туберкулеза: к 95-летию со дня рождения Э.Н. Беллендира

102 *М.С. Сердобинцев*
К 60-летию со дня рождения Аркадия Анатольевича Вишневского

Content

Phthisiology, pulmonology

6 *B. Vishnevskiy, P. Yablonskiy*
QUORUM SENSING in Mycobacterium tuberculosis. Review

12 *L. Rusakova, V. Galkin, S. Sterlikov*
Microbiological diagnosis of tuberculosis in Russia in 2020: achievements and challenges

22 *R. Muchaidze, V. Dantsev, B. Zaretskii, M. Spitsyn, I. Svintsitskaya*
Actuality and problems of tuberculosis prevention in patients receiving gene-engineering biological therapy

31 *O. Titova, V. Kulikov*
Bronchial asthma incidence and mortality dynamics in adult population of the North-Western federal district

Surgery, orthopedics, traumatology

40 *S. Scherbak, O. Shneider, S. Makarenko, T. Kamilova, A. Golota*
Regenerative rehabilitation in injuries of cartilaginous tissue (review)

50 *N. Samorodov, E. Sokolovich, Zh. Sabanchieva, I. Miziev*
Multidisciplinary approach in the treatment of patients with bilio-pleuro-pulmonary fistulas

59 *V. Petukhova, A. Mushkin, M. Kostik*
Bisphosphonate treatment in the bone disorders in children: a systematic review

Radiation diagnostics, radiation therapy, functional diagnostics

71 *A. Averyanov, O. Balionis, V. Lesnyak*
Atypical CT manifestations of pulmonary sarcoidosis

82 *O. Savushkina, A. Zaytsev, M. Malashenko, A. Chernyak, I. Kulagina, S. Chernov, E. Kryukov*
The role of functional research of the respiratory system in assessing the effectiveness of rehabilitation of patients after COVID-19

Public health and healthcare, history of medicine

89 *P. Yablonskiy, O. Sukhovskaya, M. Smirnova, V. Vasil'yev*
Change in smoking behavior during COVID-19 pandemic

96 *A. Chuzhov, B. Ariel, M. Serdobintsev*
Theoretical approach and experimental methods for studying the pathogenesis of tuberculosis: to the 95th anniversary of the birth of E.N. Bellendir

102 *M. Serdobintsev*
To the 60th anniversary of Arkadij Anatolyevich Vishnevskij

УДК 616-002.5:579.873.21 doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-6-11

Чувство кворума (QUORUM SENSING) у микобактерий туберкулеза. Обзор

Б.И. Вишневский, П.К. Яблонский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

QUORUM SENSING in Mycobacterium tuberculosis. Review

B. Vishnevskiy, P. Yablonskiy

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Ожидаемого многими фтизиатрами подъема заболеваемости туберкулезом в период пандемии коронавирусной инфекции не произошло, продолжается стойкое ее снижение, на что могло позитивно повлиять резкое сокращение контактов. Однако нельзя исключить, что чрезвычайное возрастание влияния стрессовых социальных факторов, связанных с ковидной пандемией, может привести к обострению латентного туберкулеза. Кроме того, продолжается рост тяжелых форм заболевания, вызванных лекарственно устойчивыми штаммами микобактерии туберкулеза. Лекарственная устойчивость возбудителя, которую ВОЗ обозначила как глобальную угрозу, кризис классической антибактериальной терапии диктуют необходимость разработки новой стратегии лечения инфекционных заболеваний, которая заключается в воздействии на генетические и ферментные мишени, обусловливающие вирулентность возбудителей. Одним из проявлений бактериальной адаптации как компонента вирулентности является QUORUM SENSING (QS) — надорганизменный уровень самоорганизации бактерий, благодаря которому микробные сообщества могут вести себя как многоклеточный организм. Основным феноменом QS является образование микробных биопленок — особых сообществ микроорганизмов, заключенных в биополимерный внеклеточный матрикс, который служит прямым препятствием для действия иммунокомпетентных клеток и антибактериальных веществ, а также во много раз повышает лекарственную устойчивость. Открыты микобактериальные биопленки, которые играют существенную роль в процессе образования казеозного некроза, полостей распада и лекарственной резистентности. В последние годы происходит активный поиск ингибиторов QS как инструментов для альтернативного терапевтического воздействия при инфекционной патологии. В публикациях по микобактериальным пленкам также подчеркивается, что обнаруженные механизмы QS у МБТ являются перспективными терапевтическими мишенями. Таким образом, проблема QS у МБТ требует дальнейшего углубленного и всестороннего изучения в целях разработки методов альтернативной терапии туберкулеза.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, QUORUM SENSING, микробные биопленки, ингибиторы QUORUM SENSING, терапевтические мишени

Summary

The rise in the incidence of tuberculosis expected by many phthisiatricians during the period of the covid pandemic did not occur, its steady decline continues, which could be due to a sharp reduction in contacts. However, it cannot be ruled out that an extreme increase in stressful social factors associated withcovid pandemic may lead to an exacerbation of latent tuberculosis. In addition, the growth of severe forms of the disease, caused by drug-resistant strains of mycobacterium tuberculosis, continues. The drug resistance of the pathogen, which WHO has designated as a global threat, the crisis of classical antibiotic therapy dictate the need to develop a new strategy for the treatment of infectious diseases, which consists of influencing the genetic and enzymatic targets that determine the virulence of pathogens. One of the manifestations of bacterial adaptation as a component of

virulence is QUORUM SENSING (QS) — a supraorganic level of self-organization of bacteria, due to which microbial communities can behave like a multicellular organism. The main phenomenon of QS is the formation of microbial biofilms — special communities of microorganisms enclosed in a biopolymer extracellular matrix, which serves as a direct obstacle to the action of immunocompetent cells and antibacterial substances, and also increases drug resistance many times over. Mycobacterial biofilm shave been discovered, which play an essential role in the formation of case ous necrosis, decay cavities and drug resistance. In recent years, there has been an active search for QS inhibitors as tools for alternative therapeutic interventions in infectious pathology. In publications on mycobacterial films, it is also emphasized that the discovered QS mechanisms in MBT are promising therapeutic targets. Thus, the problem of QS of mycobacterium tuberculosis requires further in-depth and comprehensive study in order to develop methods of alternative therapy for tuberculosis.

Key words: mycobacterium tuberculosis, QUORUM SENSING, microbial biofilms, QUORUM SENSING inhibitors, therapeutic targets

Введение

В последние годы туберкулез в Российской Федерации характеризуется двумя взаимоисключающими трендами. С одной стороны, мы видим устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости туберкулезом [1], а с другой — рост тяжелых форм заболевания, вызванных лекарственно устойчивыми штаммами микобактерии туберкулеза. Пока неясным остается, как повлияет на заболеваемость туберкулезом коронавирусная пандемия. Ограничение контактов, локальные и общенациональные локдауны привели к резкому сокращению контактов, что вероятнее всего позитивно повлияло на снижение заболеваемости туберкулезом (с 41 до 32 на 100 тыс.). Однако нельзя исключить, что чрезвычайное возрастание стрессовых социальных факторов (самоизоляция, разобщение, лишение привычного образа жизни, работа на «удаленке», безработица, вынужденное соблюдение карантинных мер, страх перед заболеванием и т.д.) может привести к обострению латентного туберкулеза. Очевидно, что именно лекарственная устойчивость возбудителя, кризис классической антибактериальной терапии будут определять основные тренды эпидемиологической ситуации [2, 3].

Одним из перспективных направлений нам представляется работа по изучению явления персистенции микобактерий туберкулеза (МБТ) как основы латентной туберкулезной инфекции (Вишневский Б.И., Яблонский П.К., 2020), в которой были указаны некоторые механизмы персистенции возбудителя как мишени, перспективные для лечения туберкулеза, альтернативного антибиотико- и химиотерапии [4].

Это требует разработки новой стратегии лечения инфекционных заболеваний, которая заключается в воздействии на генетические и ферментные мишени, обусловливающие вирулентность возбудителей. Для туберкулеза это особенно актуально вследствие сравнительно ограниченного арсенала лекарственных средств и чрезвычайной частоты лекарственной устойчивости МБТ, которую ВОЗ обозначила как глобальную угрозу [5]. Еще более это актуально для России вследствие доминирования в большинстве регионов штаммов *Mycobacterium tuberculosis* генетического семейства Beijing, ассоциированных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ [6–8].

Лекарственная устойчивость и вирулентность в основном определяют свойства МБТ как «успешного» патогена. Одним из основных факторов вирулентности МБТ, как и других патогенных микроорганизмов, является адаптация к неблагоприятным условиям макроорганизма-хозяина. Адаптация — это сложный феномен, реализуемый разнообразными механизмами, направленными на уклонение от защитных иммунных систем, а также на противодействие антибактериальным препаратам — развитие лекарственной толерантности [9]. Одним из проявлений бактериальной адаптации является относительно недавно открытый QUORUM SENSING (QS). QUORUM SENSING — это одно из проявлений надорганизменного уровня самоорганизации бактерий, благодаря которому микробные сообщества могут вести себя как многоклеточный организм. Обнаружены сигнальные молекулы QS, с использованием которых бактерии могут общаться друг с другом и координировать свою деятельность, что позволяет говорить об ощущении кворума как о «социальном» поведении бактерий [10–12]. Основным феноменом QS является образование бактериальных биопленок.

Микробные биопленки

В подробных обзорах Н.М. Шлепотиной и соавт. (2020), Т.И. Хомяковой и соавт. (2020) указано, что около 80% инфекций человека протекают с образованием особых сообществ микроорганизмов, заключенных в биополимерный внеклеточный матрикс, который служит прямым препятствием для действия иммунокомпетентных клеток и антибактериальных веществ [13, 14]. Кроме того, особую проблему представляет

повышение антибиотикорезистентности бактерий при переходе от планктонного вида к биопленке. Бактерии в биопленке на несколько порядков более устойчивы к антибактериальным препаратам по сравнению с планктонными бактериями [15].

В виде биопленок существует большинство микроорганизмов. С использованием электронной микроскопии установлено, что матрикс биопленок имеет сложную трехмерную структуру, что обеспечивает высокую устойчивость к физическим и биохимическим воздействиям, включая антибактериальную резистентность. Наиболее важные полисахариды, которые играют ведущую роль в формировании матрикса биопленок большого числа видов бактерий, — это целлюлоза, PNAG/PIA, PEL, PSL и VPS. Бактерии в составе биопленки взаимодействуют благодаря выходящим во внеклеточную среду сигнальным молекулам (аутоиндукторы — AI), таким как 3-oxo-C12-HSL, AHL, AIP. Для восприятия сигнальных молекул у бактерий имеются соответствующие клеточные рецепторы [16, 17].

В процессе формирования биопленок, кроме полисахаридов, бактерии выделяют во внеклеточную среду и другие полимеры (липополисахариды, гликопротеины), и эти внеклеточные полимеры образуют полимерный матрикс, объединяющий компактные микроколонии. Высокой стойкости биопленок способствует также широкий спектр молекулярных механизмов. Эти механизмы включают, среди прочего, взаимодействие противомикробных препаратов с компонентами матрикса биопленки, снижение скорости роста и различные действия конкретных генетических детерминант устойчивости и толерантности к антибиотикам [18].

Ингибиторы QUORUM SENSING

В последние годы происходит активный поиск ингибиторов QS как инструментов для альтернативного терапевтического воздействия при инфекционной патологии.

Так, исследование на грамотрицательных бактериях [19] убедительно свидетельствует, что системы QS представляют собой привлекательные мишени для открытия новых противоинфекционных агентов.

В обзоре [20] указан ряд активных ингибиторов QS, которые были выделены из морских организмов, включая растения (водоросли), животных (губки, книдарии и мшанки) и микроорганизмы (бактерии, грибы и цианобактерии).

Высказано мнение, что среди естественных и синтетических ингибиторов QS (QSI) наиболее универсальными для продуцирования QSI прокариотами будут те, которые обычно считаются безопасными. Среди эукариот некоторые бобовые и традиционные лекарственные растения могут действовать как ингибиторы QS. Такие результаты, вероятно, приведут к эффективному лечению с гораздо более низкими дозами лекарств, особенно антибиотиков, чем требуются в настоящее время [21].

Известно, что некоторые бактерии и эукариотические организмы продуцируют молекулы, которые могут мешать передаче сигналов QS, тем самым влияя на генетическую регуляцию и функцию микробов. В исследовании морских губок установлена продукция как сигнальных молекул QS, так и молекул, ингибирующих QS, у губок *Sarcotragus spinosulus,* и выявлен целый ряд активных молекул [22].

В работе M. Beus (2020) исследован набор из 26 фумардиамидов с головной группой хинолина. Поскольку ни одно из соединений не проявляло бактерицидного эффекта, результаты исследований показали, что структурно оптимизированные производные хлорохина могут действовать как ингибиторы QS с потенциалом блокировать передачу сигналов, не попадая в клетку [23].

Проведено исследование, направленное на обнаружение свойства QS-ингибирования у 61 индийского лекарственного растения. Экстракты трех растений: *Astilbe rivularis, Fragaria nubicola u Osbeckia nepalensis* — продемонстрировали дозозависимое ингибирование QS [24].

С целью воздействия на сигнальные молекулы грамотрицательных бактерий (N-ацилгомосериновые лактоны — AHL) идентифицирован ряд ингибиторов QS. Было показано, что перспективные соединения QSI делают биопленки более восприимчивыми к противомикробным препаратам и способны снижать вирулентность микроорганизмов, а также способствовать абациллированию в моделях инфекции на животных [25].

В работе A. Keren-Paz, I. Kolodkin-Gal (2019**)** представлены два примера целевого микробиологического скрининга противомикробных минеральных препаратов, обладающих противопленочной активностью, направленных, соответственно, на ингибирование сигнальной молекулы циклического ди-GMP и определения кворума [26].

Для обнаружения новых кандидатов QSI произведен виртуальный скрининг 3040 природных соединений и их производных. Обнаружено, что 5 соединений способны ингибировать QS-регулируемую экспрессию генов у *P. aeruginosa* дозозависимым образом. Наиболее эффективное соединение, G1, специфически снижало экспрессию нескольких факторов вирулентности, регулируемых кворумом, таких как протеаза IV, хитиназа и пиовердинсинтетазы. G1 также способен снижать высвобождение внеклеточной ДНК и ингибировать секрецию фактора вирулентности эластазы, экспрессия которой регулируется LasR [27].

Аналогичное исследование *in vitro* и *in vivo*, проведенное на комплексных организмах *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*, показало, что совместное применение QSI и тобрамицина значительно повышало эффективность антибиотика [28].

QUORUM SENSING у микобактерий туберкулеза

Публикации по QS у МБТ пока еще немногочисленны, но имеются свидетельства, что микобактериям он также присущ.

В этом отношении чрезвычайно интересное исследование по математическому анализу роста МБТ в системе BACTEC MGIT проведено в бактериологической лаборатории СПб НИИФ (Postnikov E.V., Dogonadze M.Z., Lavrova A.I., 2020). Благодаря специально разработанной оригинальной программе было установлено циклическое повторение некоторых форм роста МБТ, что позволило авторам выдвинуть гипотезу бактериальной синхронизации. Последнее можно объяснить наличием QS у популяции микобактерий [29].

Еще одним проявлением наличия QS у микобактериальной популяции является обнаружение при электронно-микроскопическом исследовании МБТ защитной капсулы, окружающей микроколонии [30].

Основным проявлением QS у МБТ являются обнаруженные не так давно микобактериальные пленки, которые, как выяснилось, играют существенную роль в процессе образования казеозного некроза и полостей в легочной ткани [31].

Чаще всего микобактериальные пленки образуются именно в очагах деструкции, легочных кавернах и др. Успешность МБТ во многом обусловлена их способностью расти в виде пленки, биопленочной структуры на поверхности таких полостей. Помимо этого, МБТ в виде биопленки обладают значительно более высокой устойчивостью к лекарственным препаратам, чем в планктонном виде [32].

Экспериментальное исследование A. Ojha и соавт. (2008) также показало, что биопленки создают лекарственную устойчивость у лекарственно-чувствительного лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv [33].

Существенную роль в QUORUM SENSING у МБТ играет регулятор транскрипции LuxR, который координирует экспрессию различных генов, включая кодирующие факторы вирулентности, перенос плазмид и образование биопленок.

Наличие регуляторов LuxR у микобактерий позволяет рассматривать их как потенциальную мишень для разработки новых лекарственных препаратов [34].

Еще одним косвенным свидетельством механизмов восприятия QS у МБТ является имеющийся у МБТ циклический c-di-GMP (глобальный бактериальный вторичный мессенджер, или вторичный посредник, относящийся к внутриклеточным сигнальным молекулам, высвобождаемым в ответ на стимуляцию клеточных рецепторов), который контролирует широкий спектр клеточных процессов, способствующих адаптации поверхности, образованию биопленок, развитию клеточного цикла и вирулентности [35].

В работе J. Pang и соавт. (2012) показано, что в формировании биопленок существенную роль играет ген фермента поликетидсинтазы *pks*1. Кроме того, обнаружено, что способность образовывать биопленки характерна для изолятов МБТ во всем мире, и это позволяет предположить, что способность к пленкообразованию имеет отношение к распространению или сохранению туберкулеза [36].

Для выживания микобактерий в макрофагах и формирования биопленок большое значение имеет система регуляции окислительно-восстановительного потенциала, где ключевую роль играет протеинкиназа G эукариотического типа, PknG, экспрессия которой индуцируется NADH [37].

Используя сравнительную геномику и анализ литературы, для исследования отобраны 115 белков *M. tuberculosis* из-за их вероятной связи с образованием биопленок или распознаванием кворума. К ним относятся основные кодирующие гены, такие как *secA2*, *lpqY-sugABC*, *Rv1176c* и *Rv0195*, многие из которых также являются известными факторами вирулентности [38].

Заключение

Только в последние годы прошлого века установлено, что 99% бактерий существуют в природных экосистемах в виде не свободно плавающих клеток, а специфически организованных биопленок [11]. Развитие биопленок — сложный, регулируемый и генетически запрограммированный процесс. Бактерии, организованные в бактериальные биопленки, находятся в полимерной оболочке (матриксе), который предохраняет их от неблагоприятных факторов — защитных систем организма, антибактериальных препаратов и т.д. С наличием биопленок связана также множественная лекарственная устойчивость к антибиотикам, которая в десятки, а то и в сотни раз выше, чем у микробного планктона [11, 15].

В настоящее время происходит активный поиск ингибиторов QS, которые можно будет использовать для альтернативных инновационных стратегий борьбы с патогенами. Ингибиторы QS представляют собой многообещающую альтернативу или потенциальное синергическое лечение, поскольку они нарушают сигнальный путь, используемый для внутри- и межвидовой координации экспрессии факторов вирулентности [22].

Авторы приведенных в настоящем обзоре публикаций также подчеркивают, что обнаруженные механизмы QS у МБТ — сигнальные молекулы (AI), такие как 3-oxo-C12-HSL, AHL, AIP, геном фермента поликетидсинтазы pks1, вторичный мессенджер c-di-GMP, регуляторы транскрипции LuxR, протеинкиназа типа PknG, основные гены, такие как *secA2*, *lpqY-sugABC*, *Rv1176c* и *Rv0195*, являются перспективными мишенями для терапевтических воздействий.

Следует отметить, что в последние годы произошел значительный прогресс в понимании генетики, геномики, биохимии и разнообразия сигналов QS. Это, как указывают M. Whiteley и соавт. (2017), «помещает нас в начало новой эры, в которой исследователи смогут работать над новыми лекарствами для лечения разрушительных инфекционных заболеваний» [12].

У проблемы QS бактерий есть еще один аспект. А.Л. Гинцбург и соавт. в обзоре по социальному поведению бактерий (2003) высказали гипотезу, что эпидемии — это результат «договоренности» микробов [39]. Если это так, то в будущем понадобятся совершенно иные принципы работы с патогенными микроорганизмами. Но это дело будущего.

Возвращаясь к QS МБТ, можно утверждать, что эта проблема требует дальнейшего углубленного и всестороннего изучения в целях разработки методов альтернативной терапии туберкулеза.

Список литературы

1. *Нечаева О.Б.* Состояние и перспективы противотуберкулезной службы в России в период COVID. Туберкулез и болезни легких 1920; 98 (12): 7–19 [*Nechaeva O.B.* The state and prospects of the anti-tuberculosis service in Russia during the period of COVID. Tuberkulez i bolezni legkih 1920; 98 (12): 7–19 (In Russ.)].
2. *Blair J., Webber M., Baylay A., Ogbolu D., Piddock L.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nat. Rev. Microbiol. 2015 Jan; 13 (1): 42–51. doi: 10.1038/nrmicro3380.
3. *Ameeruddin N.U., Luke E.H.* Molecular mechanisms of action, resistance, detection to the first-line anti tuberculosis drugs: Rifampicin and pyrazinamide in the post whole genome sequencing era. Reviev. Tuberculosis (Edinb) 2017 Jul; 105: 96–107. doi: 10.1016/j.tube.2017.04.008.
4. *Вишневский Б.И., Яблонский П.К.* Персистенция Mycobacterium tuberculosis — основа латентного туберкулеза. Обзор. Медицинский альянс 2020; (2): 14–20 [*Vishnevsky B.I., Yablonsky P.K.* Persistence of Mycobacterium tuberculosis — the basis of latent tuberculosis. Review. Medicinskij al'yans 2020; (2): 14–20 (In Russ.)].
5. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (2019).
6. *Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Narvskaya O.V., Zhuravlev V.Y., Solovieva N.S., Otten T.F., Manicheva O.A., Vishnevsky B.I.* The molecular characteristic of multidrug-resistant strains of mycobacterium tuberculosis isolated in Northwestern Russia. Molecular Genetics, Microbiology and Virology 2016; 31 (1): 36–39.
7. *Салина Т.Ю., Морозова Т.И.* Распространенность, региональные особенности генетической структуры и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза семейства Haarlem среди больных туберкулезом Саратовской области. Туберкулез и болезни легких 2016; 95 (5): 33–39 [*Salina T.Yu., Morozova T.I.* Prevalence, regional features of the genetic structure and drug resistance of mycobacterium tuberculosis of the Haarlem family among tuberculosis patients of the Saratov region. Tuberkulyoz i bolezni lyogkih 2016; 95 (5): 33–39 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-201.
8. *Зоркальцева Е.Ю., Жданова С.Н., Кудлай Д.А., Огарков О.Б., Хромова П.А., Орлова Е.А.* Влияние генотипа возбудителя на клинические проявления и исходы туберкулеза легких. Медицинский альянс 2021; 9 (1): 11–19 [*Zorkaltseva E.Yu., Zhdanova S.N., Kudlay D.A., Ogarkov O.B., Khromova P.A., Orlova E.A.* Influence of the pathogen genotype on clinical manifestations and outcomes of pulmonary tuberculosis. Medicinskij al'yans 2021; 9 (1): 11–19 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2021-9-1-11-19.
9. *Sgaragli G., Frosini M.* Human Tuberculosis II. M. tuberculosis Mechanisms of Genetic and Phenotypic Resistance to Anti-Tuberculosis Drugs. Curr. Med. Chem. 2016; 23 (12): 1186–216.
10. *Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И.* Механизмы выживания бактерий. Под ред. О.В. Бухарина. М., Медицина, 2005: 364 [*Bukharin O.V., Gintsburg A.L., Romanova Yu.M., El-Registan G.I.* Mechanisms of bacterial survival. Ed. by O.V. Bukharin. M., Meditsina, 2005: 364 (In Russ.)].
11. *Романова Ю.М., Гинцбург А.Л.* Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2011; (3): 99–109 [*Romanova Yu.M., Ginzburg A.L.* Bacterial biofilms as a natural form of the existence of bacteria in the environment and the host organism. Journal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii 2011; (3): 99–109 (In Russ.)].
12. *Whiteley M., Diggle S.P., Greenberg P.* Progress in and promise of bacterial quorum sensing research. Reviev. Nature 2017; Nov. 15; 551 (7680): 313–320. doi: 10.1038/nature24624.
13. *Шлепотина Н.М. Пешикова М.В., Колесников О.Л., Шишкова Ю.С.* Современные представления о механизмах взаимодействия биопленки и факторов клеточного иммунитета. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2020; 97 (1): 83–90 [*Shlepotina N.M., Peshkova M.V., Kolesnikov O.L., Shishkova Yu.S.* Modern ideas about the mechanisms of interaction between biofilm and cellular immunity factors. Journal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii 2020; 97 (1) (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-1-83-90.
14. *Хомякова Т.И., Терешин М.Н., Есипов Р.С., Магомедова А.Д., Козловская Г.В., Козловский Ю.Е., Хомяков Ю.Н.* Формирование и деградация биопленок: молекулярно-клеточные механизмы. Молекулярная медицина 2020; 18 (5): 18–27 [*Khomyakova T.I., Tereshin M.N., Esipov R.S., Magomedova A.D., Kozlovskaya G.V., Kozlovsky Yu.E., Khomyakov Yu.N.* Formation and degradation of biofilms: molecular and cellular mechanisms, Molekulyarnaya medicina 2020; 18 (5): 18–27 (In Russ.)]. doi: 10.29296/24999490-2020.
15. *Rabin N., Zheng Y., Opoku-Temeng C., Du Y., Bonsu E., Sintim H.O.* Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. Future Med. Chem. 2015; 7 (10): 1362.
16. *Окулич В.К., Плотников Ф.В., Кабанова А.А.* Роль микробных биопленок в патогенезе инфекционных процессов на со-

временном этапе. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2012; (4): 70–82 [*Okulich V.K., Plotnikov F.V., Kabanova A.A.* The role of microbial biofilms in the pathogenesis of infectious processes at the present stage. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya 2012; (4): 70–82 (In Russ.)].
17. *Jamal M., Ahmad W., Andleeb S., Jalil F., Imran M., Nawaz A.M., Hussain T., Ali M., Rafiq M., Kamil M.A.* Bacterial biofilm and associated infections. J. Chinese Med. Assoc. 2018; 81: 7–11. doi: 10.1016/j.jcma.2017.07.012.
18. *Hall C.W., Mah T.F.* Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. FEMS Microbiol Rev. 2017 May 1; 41 (3): 276–301. doi: 10.1093/femsre/fux010. PMID: 28369412 Review.
19. *Kaufmann G.F., Park J., Janda K.D.* Bacterial quorum sensing: A new target for anti-infective immunotherapy. Expert Opinion on Biological Therapy 2008; 8 (6): 719–724.
20. *Saurav K., Costantino V., Venturi V., Steindler L.* Quorum Sensing Inhibitors from the Sea Discovered Using Bacterial N-acyl-homoserine Lactone-Based Biosensors. Mar. Drugs 2017 Feb. 23; 15 (3): 53. doi: 10.3390/md15030053.
21. *Kalia V.Ch.* Quorum sensing inhibitors: an overview. Biotechnol Adv. Mar-Apr 2013; 31 (2): 224–245. doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.10.004. PMID: 23142623.
22. *Saurav K., Borbone N., Burgsdorf I., Teta R., Caso A., Bar-Shalom R., Esposito G., Britstein M., Steindler L., Costantino V.* Identification of Quorum Sensing Activators and Inhibitors in The Marine Sponge Sarcotragus spinosulus. Mar. Drugs 2020 Feb. 20; 18 (2): 127. doi: 10.3390/md18020127.
23. *Beus M., Savijoki K., Patel J.Z., Yli-Kauhaluoma J., Fallarero A., Zorc B.* Chloroquine fumardiamides as novel quorum sensing inhibitors. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2020 Aug 15; 30 (16): 127336. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127336.
24. *Tiwary B.K., Ghosh R., Moktan S., Ranjan V.K., Dey P., Choudhury D., Dutta S., Deb D., Das A.P., Chakraborty R.* Prospective bacterial quorum sensing inhibitors from Indian medicinal plant extracts. Lett. Appl. Microbiol. 2017 Jul; 65 (1): 2–10. doi: 10.1111/lam.12748.
25. *Rasmussen T.B., Givskv M.* Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. Int. J. Med. Microbiol. 2006 Apr; 296 (2–3): 149-61. doi: 10.1016/j.ijmm.2006.02.005.
26. *Keren-Paz A., Kolodkin-Gal I.* A brick in the wall: Discovering a novel mineral component of the biofilm extracellular matrix. N. Biotechnol. 2019; 56: 9–15. https://doi.org/10.1016/j.nbt.2019.11.002.
27. *Tan S.Y.-Y., Chua S.-L., Chen Yi., Rice S.A., Kjelleberg S., Nielsen T.E., Yang L., Givskov M..* Identification of five structurally unrelated quorum-sensing inhibitors of Pseudomonas aeruginosa from a natural-derivative database. Antimicrob. Agents Chemother. 2013 Nov; 57 (11): 5629–5641. doi: 10.1128/AAC.00955-13.
28. *Brackman G., Cos P., Maes L., Nelis H.J., Coenye T.* Quorum sensing inhibitors increase the susceptibility of bacterial biofilms to antibiotics in vitro and in vivo. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2011; 55 (6): 2655–2661. Cross Ref. Google Scholar.
29. *Postnikov E.B., Dogonadze M.Z., Lavrova A.I.* A MATLAB/OCTAVE toolbox for analysis of BACTEC MGIT 960 data for mycobacterial growth. CIIBMS 2020, Track 3: Bioinformatics, Medical Imaging and Neuroscience, Okinawa, Japan, Nov. 18–20, 2020. In pub.
30. *Прозоров А.А., Федорова И.А., Беккер О.Б., Даниленко В.Н.* Факторы вирулентности Mycobacterium tuberculosis: генетический контроль, новые концепции. Генетика 2014; 50 (8): 885–908 [*Prozorov A.A., Fedorova I.A., Becker O.B., Danilenko V.N.* Factors of Mycobacterium tuberculosis virulence: genetic control, new concepts. Genetika 2014; 50 (8): 885–908 (In Russ.)].
31. *Esteban J., García-Coca M.* Mycobacterium Biofilms. Front Microbiol. 2018. Jan 18; 8: 2651. doi: 10.3389/fmicb.2017.02651. eCollection 2017.
32. *Mallaiah D., Bramhachari P.V.* Quorum Sensing in Mycobacterium Tuberculosis: Its Role in Biofilms and Pathogenesis Implication of Quorum Sensing System in Biofilm Formation and Virulence: 329–335. Cite as Chapter First Online: 29 January 2019.
33. *Ojha A.K., Baughn A.D., Sambandan D., Hsu T., Trivelli X., Guerardel Y., Alahari A., Kremer L., Jacobs W.R.Jr., Hatfull G.F.* Growth of Mycobacterium tuberculosis biofilms containing free mycolic acids and harbouring drug-tolerant bacteria. Molecular Microbiology 2008. 69 (1): 164–174.
34. *Chen J., Xie J.* Role and regulation of bacterial LuxR-like regulators. Journal of Cellular Biochemistry 2011; 112 (10): 2694–2702.
35. *Sharma I.M., Petchiappan A., Chatterji D.* Quorum sensing and biofilm formation in mycobacteria: Role of c-di-GMP and methods to study this second messenger. IUBMB Life 2014; 66 (12): 823–834.
36. *Pang J.M., Layre E., Sweet L., Sherrid A., Moody D.B., Ojha A., Sherman D.R.* The polyketide Pks1 contributes to biofilm formation in Mycobacterium tuberculosis. Journal of Bacteriology 2012; 194 (3): 715–721.
37. *Wolff K.A., de la Peña A.H., Nguyen H.T., Pham T.H., Amzel L.M., Gabelli S.B., Nguyen L.* A redox regulatory system critical for mycobacterial survival in macrophages and biofilm development. PLoS Pathogens 2015; 11 (4). e1004839.
38. *Shubhada R.* Hegde-Coputational Identification of the Proteins Associated With Quorum Sensing and Biofilm Formation in Mycobacterium tuberculosis. Front. Microbiol. 2020. 22 January. https: //doi.org/10.3389/fmicb.2019.03011.
39. *Гинцбург А.Л., Ильина Т.О., Романова Ю.М.* Quorum sensing или социальное поведение бактерий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2003; (5): 86–93 [*Ginzburg A.L., Ilina T.O., Romanova Yu.M.* Quorum sensing or the social behavior of bacteria. Journal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii 2003; (5): 86–93 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 08.06.2021 г.

Сведения об авторах:

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

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

УДК 614.446.6 doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-12-21

Микробиологическая диагностика туберкулеза в России в 2020 году: достижения и вызовы

Л.И. Русакова[1], В.Б. Галкин[2], С.А. Стерликов[3]

[1] Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва
[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
[3] Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва

Microbiological diagnosis of tuberculosis in Russia in 2020: achievements and challenges

L. Rusakova[1], V. Galkin[2], S. Sterlikov[3]

[1] Central TB Research Institute, Moscow
[2] St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology
[3] Central Research Institute of Health Organization and Informatization, Moscow

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Мониторинг состояния микробиологической диагностики туберкулеза имеет важное национальное и международное значение для достижения целей борьбы с туберкулезом. **Цель:** в динамике изучить и охарактеризовать современное состояние, основные тенденции и актуальные направления развития микробиологической диагностики туберкулеза. **Материалы и методы исследования.** Исследование охватывало медицинские организации подчинения органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов РФ. Изучали сведения отраслевого и единовременного статистического наблюдения, а также ответы на специализированные запросы. **Результаты и их обсуждение.** Выявление больных туберкулезом методом микроскопии мокроты недостаточное и составляет 14,9% для новых случаев и 10,8% для рецидивов. Рост доли больных туберкулезом легких с положительным результатом микроскопии мокроты до 35,1% может быть связан с ухудшением активного выявления в связи с новой коронавирусной инфекцией. Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с положительным результатом культурального исследования на микобактерию туберкулеза также выросла до 52,8%, однако это ниже целевого значения (54,0%), а динамика показателя не позволит достичь целевого значения к 2024 г. (60,0%). Снижение показателя происходит как на преаналитическом, так и на аналитическом этапах, преимущественно в отдельных регионах. Охват быстрыми методами составил 87,4%, в том числе рекомендованными ВОЗ — 58,0%, что ниже целевого значения (90%). Охват исследованиями лекарственной чувствительности (ИЛЧ) составил 97,1% (целевое значение 100%). Охват тестированием пациентов с устойчивостью к рифампицину ИЛЧ к фторхинолонам — 93,5%, Охват ИЛЧ пациентов с устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам к линезолиду — 35,0%, к бедаквилину — 8,5%, к двум препаратам — 6,6%. **Заключение.** Целесообразно активизировать целевую курацию субъектов с низкими значениями целевых показателей по микробиологической диагностике туберкулеза, обращая внимание на участие в программах оценки качества, обеспечение возможности ИЛЧ к бедаквилину и линезолиду.

Ключевые слова: туберкулез, качество микробиологической диагностики туберкулеза, лекарственная чувствительность, бедаквилин, линезолид

Summary

Monitoring the status of microbiological diagnostics of tuberculosis is of major national and international im-

portance for achieving tuberculosis control objectives. **Objective.** To study and characterize the current state, major trends and current trends in the development of microbiological diagnostics of TB in progress. **Materials and methods.** The study covered health care organizations of the executive authorities in the field of health services of the subjects of the Russian Federation. The data of industrial and single time statistical observation, as well as answers to special enquiries were studied. **Results and discussion.** Detection of TB patients by means of sputum microscopy is insufficient, amounting to 14.9% in new cases and 10.8% in recurrent ones. The increase in the share of pulmonary TB patients with a positive sputum microscopy up to 35.1% can be associated with a worsening of active detection due to a new coronavirus infection. The share of newly-detected pulmonary TB patients with a positive culture for Mycobacterium tuberculosis has also increased to 52.8%, but this is below the target (54.0%) and will not reach the target by 2024 (60.0%). The decrease is seen at both preanalytical and analytical phases, mainly in selected regions. The coverage by rapid methods was 87.4%, including WHO-recommended was 58.0%, which is below the target (90%). The coverage by drug sensitivity testing (DST) was 97.1% (target 100%). The coverage by DST of patients with resistance to rifampicin and fluoroquinolones was 93.5%, the coverage by DST of patients with resistance to linezolid was 35.0%, to bedaquiline — 8.5%, to two drugs — 6.6%. **Conclusion.** It is advisable to intensify the targeted supervision by specialists in microbiological diagnostics of TB with low target values, paying attention to participation in quality assessment programmes, ensuring the possibility of DST to bedaquiline and linezolid.

Key words: tuberculosis, quality of microbiological diagnostics of tuberculosis, drug sensitivity, bedaquiline, linezolid

Введение

Важность микробиологических исследований в обеспечении борьбы с туберкулезом на популяционном уровне признается не только на уровне врачебных сообществ [1, 2], но также и на государственном [3], и, даже, международном [4] уровне.

Применение методов микробиологической диагностики туберкулеза оценивается как на уровне отдельно взятых пациентов [5, 6], так и на федеральном уровне — Ведомственная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» (ВЦП) в качестве одного из индикаторов противотуберкулезной работы рассматривает задачу обеспечения качественной и эффективной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза на современном методологическом уровне и мониторирует целевой показатель «Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с положительным результатом культурального исследования на микобактерию туберкулеза» [3], целевое значение которого в 2020 г. составляет 54,0%, а к 2024 г. предполагается достижение значения 60,0%.

На международном уровне также отслеживаются индикаторы обеспечения пациентов микробиологической диагностикой туберкулеза: «доля инцидентных случаев, обследованных с использованием рекомендованных ВОЗ быстрых методов», целевое значение которого составляет к 2025 г. не менее 90%, и «охват тестированием лекарственной чувствительности (ТЛЧ) больных туберкулезом», целевое значение которого должно составлять 100% [7].

Кроме того, 2020 год характеризовался существенными изменениями в системе здравоохранения в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции (НКИ), в ходе которой происходило перенаправление услуг здравоохранения, в том числе — медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «Фтизиатрия» (включая их лабораторные подразделения) для борьбы с НКИ [8], что могло привести к определенным изменениям в состоянии лабораторной диагностики туберкулеза.

Таким образом, ежегодный обзор ресурсов и функционирования микробиологической диагностики туберкулеза важен для принятия управленческих решений с целью достижения отраслевых целей здравоохранения в сфере борьбы с туберкулезом.

Цель исследования

Целью исследования было в динамике изучить и охарактеризовать современное состояние, основные тенденции и актуальные направления развития микробиологической диагностики туберкулеза.

Материалы и методы исследования

Исследование охватывало медицинские организации подчинения органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации.

В качестве источников информации выступали:

- формы отраслевого статистического наблюдения: № 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом»;

- формы единовременного статистического наблюдения ВР-4БЛ «Сведения о лабораториях, выполняющих микробиологические исследования на туберкулез»;
- результаты ответов органов исполнительной власти в сфере здравоохранения на запрос Минздрава России № 30-4/1022 от 30.04.2021;
- результаты ответов на запрос Минздрава России в Ассоциацию специалистов некоммерческого партнерства «Центр внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований» № 30-4/2570 от 18.12.2020.

Большинство показателей, за исключением приведенных ниже, рассчитывали в соответствии с регламентированными методиками [9].

Показатель «доля инцидентных случаев, обследованных с использованием рекомендованных ВОЗ быстрых методов» был рассчитан как отношение числа новых случаев туберкулеза и случаев рецидива туберкулеза, обследованных с использованием технологий GeneXpert и LPA (форма ВР-4БЛ, т. 2000, с. 1.1.1.1+2.1.1.1), к общему числу новых случаев и случаев рецидива туберкулеза (по данным формы 7-ТБ, т. 1000, с. 1, гр. 3).

Охват ТЛЧ к фторхинолонам с использованием фенотипических методов среди больных туберкулезом с устойчивостью к рифампицину рассчитывался по данным ответов на запрос Минздрава России 30-4/1022 как отношение суммы данных в таблицах 1 и 2, с. 7, гр. 3:7 к сумме данных в т. 1+2, с. 5+6, гр. 3:7.

Охват ТЛЧ к линезолиду среди больных туберкулезом с одновременной устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам рассчитывался по данным ответов на запрос Минздрава России 30-4/1022 как отношение суммы данных в таблицах 1 и 2 с. 12, гр. 3:7 к сумме данных в т. 1+2, с. 7, гр. 3:7.

Охват ТЛЧ к бедаквилину среди больных туберкулезом с одновременной устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам рассчитывался по данным ответов на запрос Минздрава России 30-4/1022 как отношение суммы данных в таблицах 1 и 2 с. 9, гр. 3:7 к сумме данных в т. 1+2, с. 7, гр. 3:7.

Глубина анализа динамического ряда показателей варьировала в зависимости от доступности данных: с 2007 г. (для методов микроскопии) или 2009 г. (для культуральной диагностики) по 2020 г.

В ходе статистической обработки информации рассчитывали 95% доверительный интервалы (95% ДИ) методом углового преобразования Фишера и статистическую значимость различий (p).

Результаты и их обсуждение

Выявление кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методом микроскопии мокроты проводится в лабораториях, оказывающих первичную медицинскую помощь. Доля больных туберкулезом легких (впервые выявленных и с рецидивом туберкулеза) с положительным результатом бактериоскопии мокроты, выявленных в медицинских организациях, оказывающих первичную медицинскую помощь, составила в 2020 г. 14,1%, что статистически малозначимо отличается от данных предыдущего года (13,5%); p=0,07. Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких показатель составил 14,9% (2019 г. — 14,3%; p=0,1), а среди больных рецидивом туберкулеза легких — 10,8% (2019 г. — 9,6%; p=0,09). Показатели имеют существенный разброс по субъектам Российской Федерации: от 58,7% (впервые выявленные больные, Архангельская область) до нулевых значений в нескольких субъектах Российской Федерации. Фактически данный метод утрачивает свое значение в качестве метода выявления, хотя он по-прежнему актуален: его применение дает основание регистрировать бактериовыделение как критерий заразной формы туберкулеза и использовать в отношении пациентов с положительными результатами микроскопии мокроты на КУМ статью 10 Федерального закона № 77-ФЗ для привлечения их к лечению.

Динамика доли впервые выявленных больных туберкулезом легких с положительным результатом микроскопии мокроты (% ВВ М+) и наличием деструкции легочной ткани (% ВВ Д+) показана на рис. 1.

Динамика доли случаев с деструкцией легочной ткани среди впервые выявленных больных туберкулезом легких имела стойкую тенденцию к снижению с 2007 г. (49,0%) до 2019 г. (40,6%). Доля случаев с положительным результатом микроскопии мокроты на КУМ за тот же период оставалась относительно стабильной, стохастически изменяясь в диапазоне 33,5–34,7%.

В 2020 г. отмечалось рекордно высокое значение показателя %ВВ М+ (35,1%), которое было статистически значимо выше ранее отмечавшихся его значений, за исключением показателя 2018 г. Показатель %ВВ Д+ также вырос в 2020 г. до 42,4%, что достоверно выше по сравнению с 2017–2019 гг. (p<0,05). Это может быть связано с влиянием НКИ и существенным снижением профилактических осмотров на туберкулез в апреле–июне; при этом именно в апреле отмечается пиковое значение числа впервые выявленных больных туберкулезом [10], и запаздывание их выявления при профилактических осмотрах закономерно приводит к увеличению доли больных туберкулезом с обильным бактериовыделением, определяемым методом микроскопии мокроты, и с деструкцией легочной ткани.

Имеются признаки того, что увеличение показателя %ВВ М+ не сопровождалось значительным изменением качества микроскопической диагностики

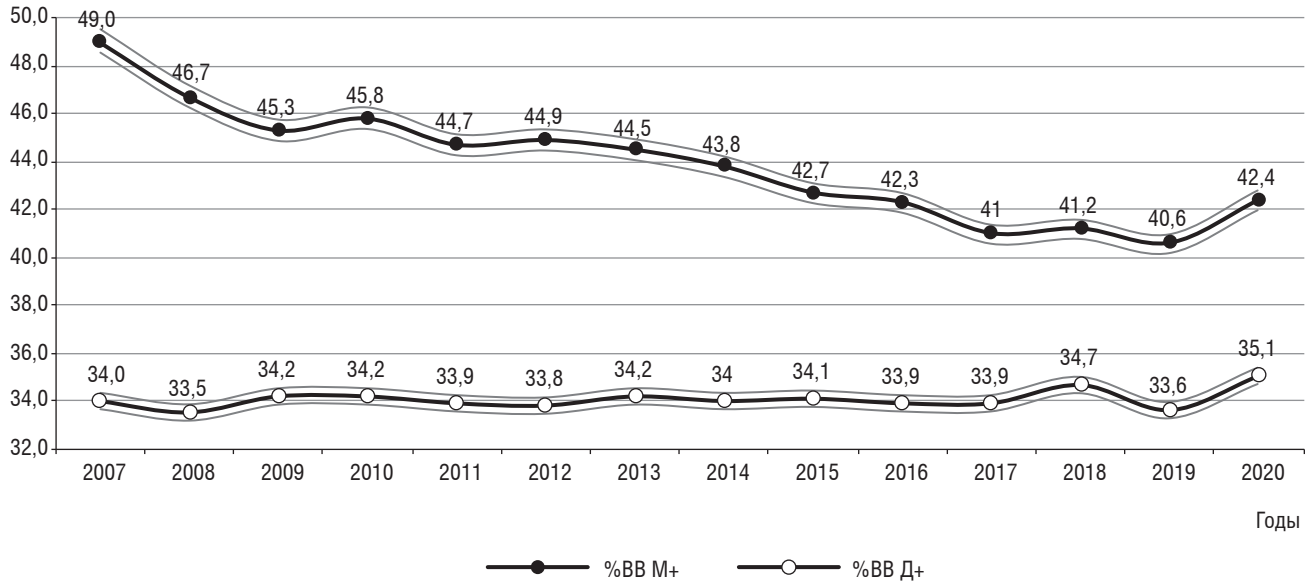


Рис. 1. Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с положительным результатом микроскопии мокроты на КУМ (%ВВ М+) и деструкцией легочной ткани (%ВВ Д+). Серыми линиями показана граница 95% ДИ

туберкулеза. Доля бактериовыделителей методом микроскопии мокроты среди впервые выявленных больных туберкулезом легких с деструкцией легочной ткани (%ВВД+ М+) в 2020 г. составила 58,8%. Как показано на рис. 2, это несущественно отличается от значений предыдущих 10 лет, когда данный показатель стохастически изменялся в диапазоне от 57,7 до 58,9%.

Однако, как показано на рис. 3, доля бактериовыделителей методом микроскопии мокроты среди впервые выявленных больных туберкулезом легких без деструкции легочной ткани (%ВВД– М+) росла с 10,5% в 2007 г. до 17,9% в 2018 г. В течение последних двух лет эта тенденция прекратилась.

Для изучения зависимости динамики показателей от их исходного уровня были проведены расчеты показателей в субъектах РФ с усреднением уровня за 3 года: в 2009–2011 и 2018–2020 гг. В группу с низким (менее 8%) показателем %ВВД– М+ за 2009–2011 гг. вошли 20 территорий. В этой группе отмечен выраженный рост среднего по группе показателя более чем в 2 раза с 6,2 до 14,8% к 2018–2020 гг. В группе со средним уровнем показателя (от 8 до 15%, 43 территории) рост был менее выраженным — с 14,7 до 21,1%, а в группе со сравнительно высоким уровнем (более 15%, 20 территорий) отмечено даже снижение с 18,4 до 17,4%. Аналогичные данные получены по динамике показателя %ВВД+ М+. В группе со сравнительно низким изначальным уровнем (менее 50%, 25 территорий) рост среднего по группе показателя составил с 45,0 до 53,1%. В группе с показателем 50–60% (26 территорий) уровень в среднем по группе практически не изменился: 55,3 и 55,0%. В группе с изначально высоким уровнем показателя выше 60% (42 территории) отмечено снижение с 67,3 до 62,2%. Следовательно, наблюдается некоторое выравнивание показателя доли впервые выявленных больных туберкулезом легких с положительным результатом микроскопии мокроты по субъектам РФ с повышением в территориях с изначально низким его уровнем.

Отмечался дальнейший рост культурального подтверждения диагноза у впервые выявленных больных туберкулезом легких — по сравнению с 2019 г. статистически значимо (p=0,01) выросла доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с положительным результатом культурального исследования на наличие микобактерии туберкулеза (%ВВ К+) (рис. 4). Следует отметить, что значение данного показателя в 2020 г. (52,8%) было ниже целевого значения ВЦП (54,0%). При построении уравнения регрессии начиная с периода роста показателя в 2012 г., полученное уравнение регрессии (%ВВ К+=0,8727 × год + 45,547; R^2=0,93) прогнозирует рост показателя %ВВ К+ к 2024 г. до 56,9% при целевом значении 60,0%. Таким образом, существующая стратегия модернизация лабораторной службы может не обеспечить выполнения целевого значения ВЦП.

При этом ресурсное обеспечение микробиологической диагностики туберкулеза имеется: идет федеральное финансирование обеспечения лабораторий реагентами и расходными материалами, все лаборатории оборудованы автоматическими системами культивирования микобактерий туберкулеза с использованием жидких питательных сред.

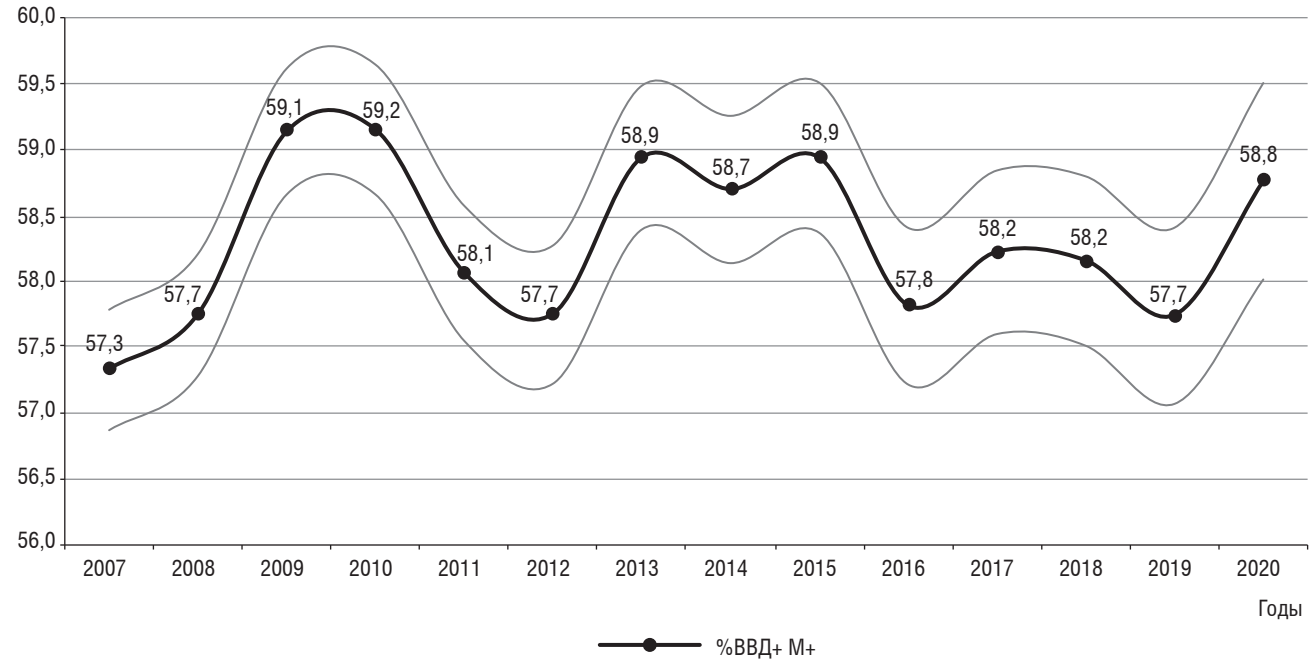


Рис. 2. Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких при наличии деструкции с положительным результатом микроскопии мокроты (%ВВД+ М+). Серыми линиями показана граница 95% ДИ

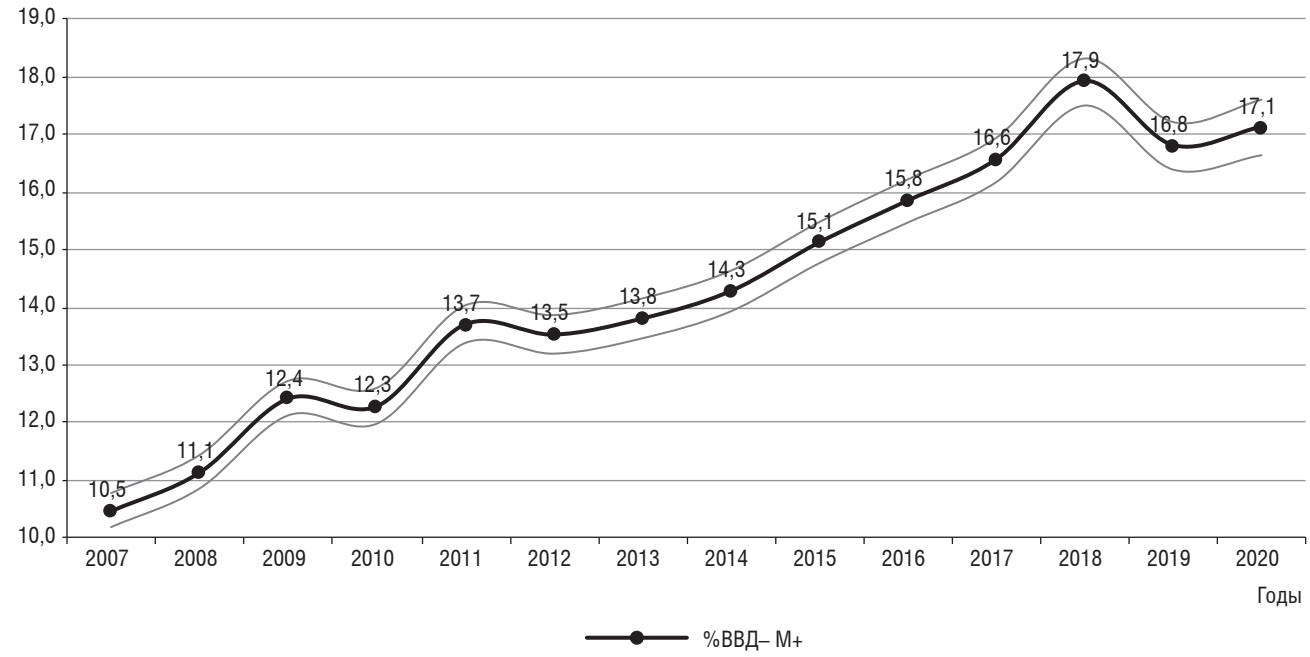


Рис. 3. Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких при отсутствии деструкции с положительным результатом микроскопии мокроты (%ВВД– М+). Серыми линиями показана граница 95% ДИ

Может возникнуть вопрос о возможности достижения целевого значения данного показателя в условиях высокого охвата населения профилактическими осмотрами на туберкулез. Данные отраслевого статистического наблюдения показывают, что достижение целевого значения показателя в этих условиях возможно: например, в Белгородской, Воронежской областях и Республике Марий Эл, где охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез в 2019 г. составил 72,5; 88,8 и 79,9%, соответственно (а при профилактических осмотрах на туберкулез было выявлено 59,6; 75,4 и 64,0% пациентов соответственно) [11], величина показателя составила 62,1; 67,9 и 70,8% [9].

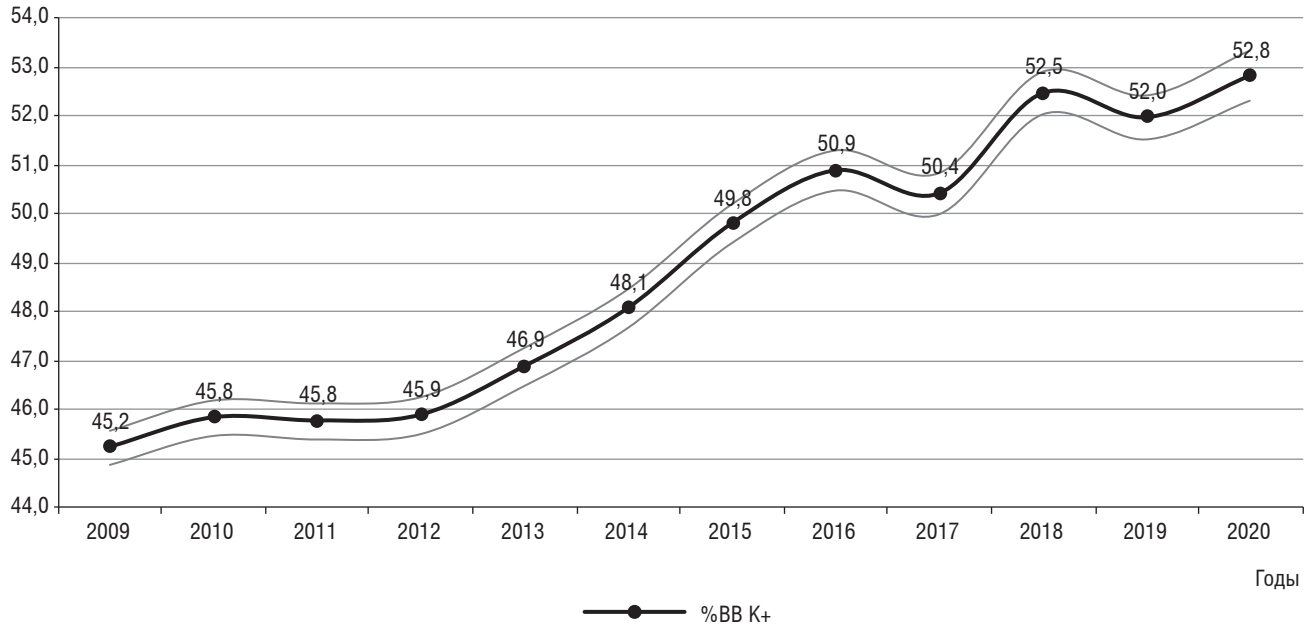


Рис. 4. Динамика доли впервые выявленных больных туберкулезом легких с положительным результатом культурального исследования на микобактерию туберкулеза (%ВВ К+). Серыми линиями показана граница 95% ДИ

Таким образом, достижение целевого значения показателя возможно, и необходимы иные меры воздействия на сложившуюся ситуацию. Направление этих мероприятий можно определить с помощью анализа дополнительных показателей, характеризующих как аналитический (лабораторный) этап — участие лабораторий в системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований реализованной АСНП «ЦВКК» в программах межлабораторных сличительных испытаний (МСИ-ФСВОК), так и возможные дефекты, допускаемые на преаналитическом этапе.

Для того чтобы получить представление о качестве работы на преаналитическом этапе, который включает в себя подготовку пациента, сбор материла и его транспортировку, целесообразно проанализировать долю впервые выявленных больных туберкулезом легких, имеющих положительный результат бактериоскопии мокроты, но отрицательный результат культуральной диагностики (%М+К–). При условии хорошо работающего аналитического этапа (определяется по результатам участия лаборатории в МСИ-ФСВОК) высокое значение данного показателя будет указывать на ошибки преаналитического этапа. Динамика данного показателя показана на рис. 5.

Начиная с 2016 г. показатель %М+К– находится на постоянном уровне, приближающемся к данным, полученным в других исследованиях (например, [12, 13]). Таким образом, имеющийся ресурс объективно невелик для обеспечения прогресса в достижении целевого значения показателя (хотя в отдельных субъектах Российской Федерации, безусловно, имеется).

В то же время из 267 лабораторий, проводящих культуральные исследования с целью выявления туберкулеза, в 2020 г. участие в МСИ-ФСВОК приняло 93 лаборатории (34,8%). При этом удовлетворительные результаты показала 81 лаборатория — 87,1% (91% ДИ 78,8–92,5). Таким образом, имеется ресурс для поиска и ликвидации внутрилабораторных причин, снижающих результативность работы по культуральной диагностике туберкулеза. Для этого целесообразно вести регулярный мониторинг участия лабораторий субъектов Российской Федерации в системе внешней оценке качества исследований, а также проводить анализ корректности преаналитического и аналитического этапов исследований.

Из этого следует необходимость реализации целенаправленной работы по курации бактериологических лабораторий субъектов Российской Федерации с привлечением специалистов по лабораторной диагностике туберкулеза, в том числе — из регионов, добившихся удовлетворительных показателей качества микробиологической диагностики туберкулеза.

Другим важным индикатором, мониторинг которого декларируется на международном уровне, является «доля инцидентных случаев, обследованных с использованием рекомендованных ВОЗ быстрых методов». К рекомендованным ВОЗ быстрым методам относятся технологии XpertMTB/RIF® и LPA [14]. В 2020 г. данный показатель составил 58,0%, что ниже целевого значения Стратегии EndTB для 2025 г. (>90%). Однако следует отметить, что в Российской Федерации успешно функционируют не только рекомендованные ВОЗ системы

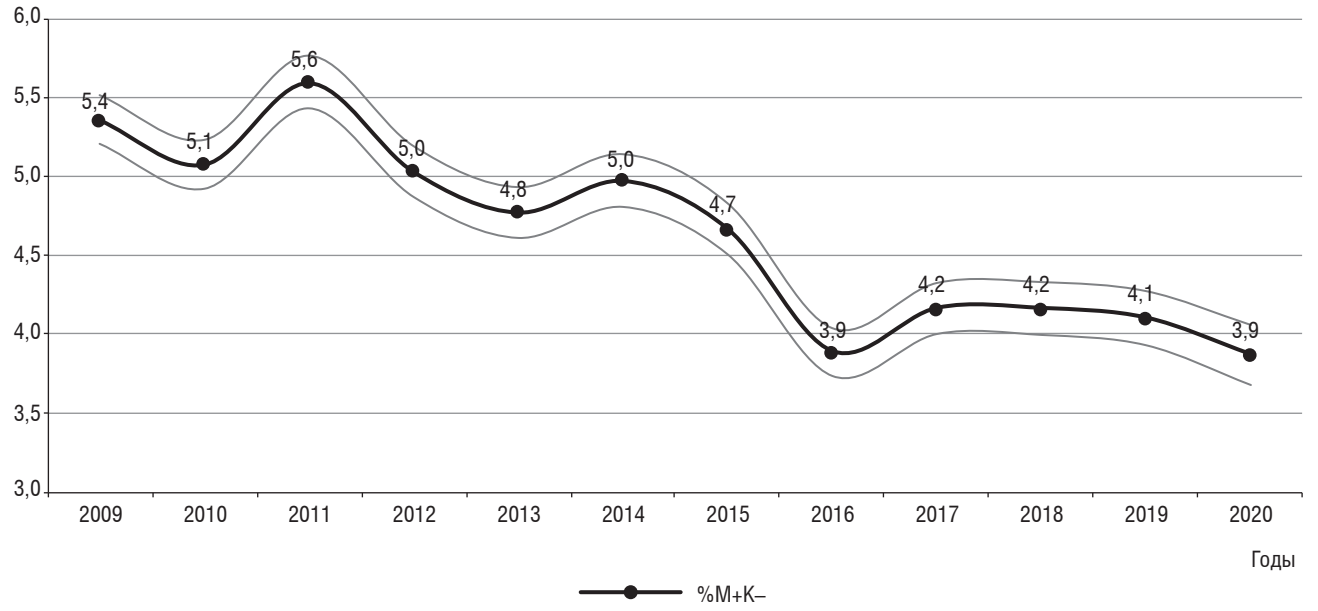


Рис. 5. Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких, имеющих положительный результат бактериоскопии мокроты, но отрицательный результат культуральной диагностики (%M+K–). Серыми линиями показана граница 95% ДИ

быстрой молекулярно-генетической диагностики, но также и другие системы, в том числе — отечественного производства. Показатель охвата инцидентных случаев туберкулеза всеми методами молекулярно-генетической диагностики составляет 87,4%, что гораздо ближе к целевому показателю Стратегии EndTB. С учетом этого, а также расширения перечня одобренных ВОЗ систем молекулярно-генетической диагностики туберкулеза, целевой показатель Стратегии EndTB может быть достигнут.

Фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) проводилось в 191 лаборатории, оно было доступно во всех субъектах Российской Федерации кроме Чукотского АО.

Охват тестами на лекарственную чувствительность больных туберкулезом легких (впервые выявленных и с рецидивом) с положительным результатом культуральной диагностики стабильно высокий: в последние 8 лет он превышает 95% (рис. 6).

В то же время согласно стратегическим задачам Стратегии EndTB, данный показатель должен составлять 100%. С одной стороны, достижение этого принципиально нецелесообразно: охват ТЛЧ культур с единичными колониями не рекомендуется, поскольку может привести к неправильной интерпретации данных тестирования. С другой стороны, имеются субъекты Российской Федерации с недостаточным (Республика Дагестан — 67,0%) или нулевым (Чукотский АО) значением данного показателя. Ликвидировав дефекты охвата ТЛЧ в этих субъектах Российской Федерации, можно разумно приблизить охват ТЛЧ к рекомендуемому Стратегией EndTB значению.

В соответствии с результатами встречи экспертов ВОЗ в ноябре 2020 г. [15] был изменен ряд определений, в том числе определение туберкулеза с предширокой и широкой лекарственной устойчивостью. Предширокая лекарственная устойчивость в настоящее время включает в себя одновременную устойчивость к рифампицину и фторхинолону. Следовательно, для адекватного ее определения требуется тестировать лекарственную чувствительность к указанным препаратам. Охват ТЛЧ к ПТП 2-го ряда в 2020 г. осуществлялся в 171 лаборатории; оно было доступно во всех субъектах Российской Федерации кроме Чукотского АО. Охват больных туберкулезом с устойчивостью к рифампицину ТЛЧ к фторхинолонам с использованием фенотипических методов составил 93,5% (95% ДИ 93,1–93,8) и в разных субъектах варьировал от 24,1 до 100%. В связи с повышением важности тестирования на лекарственную устойчивость к фторхинолонам следует ожидать рост показателя охвата ТЛЧ к фторхинолонам в 2021 г.

Хуже обстоит дело с выявлением широкой лекарственной устойчивости МБТ к ПТП, которая, в соответствии с новыми определениями ВОЗ, включает устойчивость к рифампицину, фторхинолону и, как минимум, одному из препаратов: линезолид и бедаквилин. Этот раздел работы крайне важен в связи с внедрением новых протоколов лечения туберкулеза.

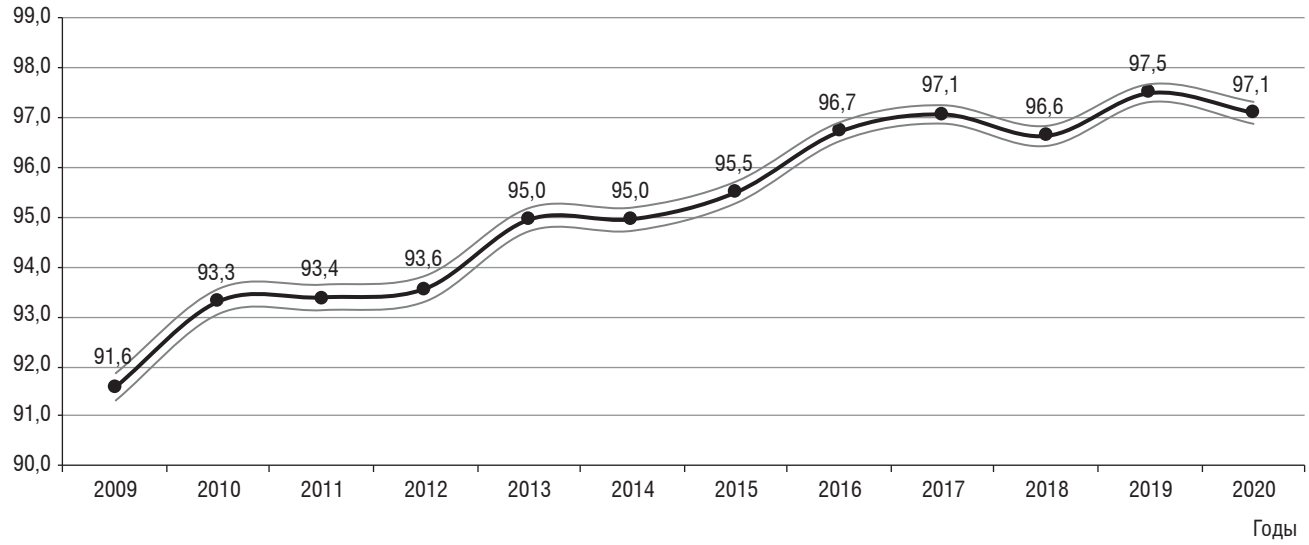


Рис. 6. Охват впервые выявленных больных туберкулезом легких ТЛЧ МБТ к ПТП 1 ряда. Серыми линиями показана граница 95% ДИ

ТЛЧ МБТ к линезолиду было доступно в 33 субъектах Российской Федерации. Охват пациентов с устойчивостью к рифампицину и любому фторхинолону ТЛЧ к линезолиду составил 35,0% и варьировал по субъектам с ненулевым значением показателя от 12,3 до 100%.

ТЛЧ к бедаквилину было доступно в 11 субъектах Российской Федерации. Охват пациентов с устойчивостью к рифампицину и любому фторхинолону ТЛЧ к бедаквилину составил 8,5% и варьировал по субъектам с ненулевым значением показателя от 2,0 до 100%.

Охват пациентов с устойчивостью к рифампицину и любому фторхинолону (предширокая лекарственная устойчивость) ТЛЧ и к бедаквилину и к линезолиду составил 6,6%. Таким образом, полная диагностика лекарственной чувствительности к двум препаратам пока не распространена, что накладывает существенные ограничения на расчет распространенности туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в соответствии с новым определением ВОЗ; ранее разработанный способ расчета распространенности широкой лекарственной устойчивости МБТ [16] в современных условиях неработоспособен; ранее разработанная методика требует обновления.

Выводы

1. В Российской Федерации уделяется достаточное внимание качеству микробиологической диагностики туберкулеза, что выражается в федеральных поставках реагентов и расходных материалов для микробиологической диагностики туберкулеза и включению индикатора качества микробиологической диагностики туберкулеза в число показателей ВЦП «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями».
2. Целевой показатель ВЦП «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями»: «Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с положительным результатом культурального исследования на микобактерию туберкулеза» не достигнут. Перспективы достижения его целевого значения в условиях реализации существующего комплекса мероприятий отсутствуют.
3. Целесообразно активизировать кураторскую работу с анализом локализации ведущих проблем (на преаналитическом или аналитическом этапах) и привлечением специалистов по лабораторной диагностике туберкулеза, в том числе — из регионов, добившихся удовлетворительных показателей качества микробиологической диагностики туберкулеза.
4. Целевой показатель Стратегии EndTB «доля инцидентных случаев, обследованных с использованием рекомендованных ВОЗ быстрых методов» не может быть достигнут по формальным признакам ввиду широкого охвата пациентов обследованием с использованием иных методов ПЦР-диагностики, включая отечественные методы.
5. В связи с внедрением новых протоколов лечения туберкулеза требуется расширение возможностей тестирования лекарственной чувствительности МБТ к бедаквилину и линезолиду.
6. Вследствие изменения дефиниций туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью МБТ и ограниченными возможностями лабораторий субъектов Российской Федерации к тестированию МБТ на лекарственную чувствительность МБТ к ПТП требуется обновление способа расчета ожидаемой распространенности широкой лекарственной устойчивости МБТ.

Работа выполнена в рамках тем НИР: № 0515-2019-0020 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом», № АААА-Ф18-118122690072-1 «Проведение оценки качества и доступности медицинской помощи по социально значимым заболеваниям (СВ) в учреждениях исполнения наказания в субъектах Северо-Западного федерального округа России в сотрудничестве с другими странами, входящими в Партнерство «Северное измерение» в области общественного здравоохранения и социального благосостояния».

Список литературы

1. *Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Попов С.А., Журавлев В.Ю., Пузанов В.А., Марьяндышев А.О., Вахрушева Д.В., Кравченко М.А., Сафонова С.Г., Васильева И.А., Эргешов А.Э.* Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. Москва: Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров» 2015: 35 [*Chernousova L.N., Sevast'janova Je.V., Larionova E.E., Smirnova T.G., Andreevskaja S.N., Popov S.A., Zhuravlev V.Ju., Puzanov V.A., Mar'jandyshev A.O., Vahrusheva D.V., Kravchenko M.A., Safonova S.G., Vasil'eva I.A., Jergeshov A.Je.* Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnostics of tuberculosis. Moscow: All-Russian public organization «Russian Society of Phthisiologists» 2015: 35 (In Russ)].
2. *Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Ариэль Б.М., Баласанянц Г.С., Вахрушева Д.В., Владимиров А.В., Галкин В.Б., Гринберг Л.М., Журавлев В.Ю., Кравченко М.А., Красноборова С.Ю., Мордык А.В., Петренко Т.И.* Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза. Медицинский альянс 2014; 3: 39–58 [*Skornyakov S.N., Shul'gina M.V., Ariel' B.M., Balasanyants G.S., Vakhrusheva D.V., Vladimirov A.V., Galkin V.B., Grinberg L.M., Zhuravlev V.Yu., Kravchenko M.A., Krasnoborova S.Yu., Mordyk A.V., Petrenko T.I.* Clinical recommendations on tuberculosis etiology diagnosis. Medicinskij al'yans 2014; 3: 39–58 (In Russ.)].
3. Приказ Минздрава России от 05.04.2019 № 199 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями». URL: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2019/06/Prikaz-Ministerstva-zdravoohraneniya-RF-ot-5-aprelya-2019-g.-N.pdf (дата обращения 17.01.2020) [Order of the Ministry of Health of Russia dated 05.04.2019 No. 199 "On approval of the departmental target program "Prevention and control of socially significant infectious diseases". URL: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2019/06/Prikaz-Ministerstva-zdravoohraneniya-RF-ot-5-aprelya–2019-g.-N.pdf (cited 01/17/2020) (In Russ.)].
4. The END TB strategy. WHO/HTM/TB/2015.19 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf?ua=1 (cited 11.11.2020).
5. Критерии оценки качества медицинской помощи больным туберкулезом. Москва: ООО «НьюТерра», 2016: 20. [Criteria for assessing the quality of medical care for patients with tuberculosis. Moscow: OOO «N'juTerra», 2016: 20 (In Russ)].
6. *Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Андриевская И.Ю., Андреевская С.Н., Черноусова Л.Н.* Оценка результатов выявления микобактерий, полученных различными методами исследования. Медицинский альянс 2018; 3: 25–30 [*Sevastyanova E., Larionova E., Smirnova T., Andrievskaya I., Andreevskaya S., Chernousova L.* Evaluation of the results of Mycobacterium detection, obtained by different studies methods. Medicinskij al'yans 2018; 3: 25–30 (In Russ.)].
7. Multisectoral accountability framework to accelerate progress to end tuberculosis by 2030. WHO/CDS/TB/2019.10. WHO, 2019: 30.
8. *Кучерявая Д.А., Стерликов С.А., Русакова Л.И., Сон И.М., Пономарёв С.Б.* Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи населению по состоянию на май 2020 года: данные оперативного мониторинга. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2020; 3: 312–327 [*Kucherjavaja D.A., Sterlikov S.A., Rusakova L.I., Son I.M., Ponomarjov S.B.* Impact of the COVID-19 pandemic on the system of providing anti-tuberculosis care to the population as of May 2020: operational monitoring data. Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki 2020; 3: 312–327 (In Russ)]. doi: 10.24411/2312-2935–2020-00074.
9. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2020: 92. ISBN 978-5-94116-030-3 [Sectoral and economic indicators of tuberculosis control in 2018–2019. Analytical review of the main indicators and statistical materials. Moscow, TsNIIOIZ, 2020: 92. ISBN 978-5-94116-030-3 (In Russ.)].
10. *Стерликов С.А., Кучерявая Д.А., Русакова Л.И., Казыкина Т.Н.* Роль сезонных факторов в заболеваемости туберкулезом и смертности от него. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2019; 2: 12–33. doi: 10.24411/2312-2935–2019-10025 [*Sterlikov S.A., Kucherjavaja D.A., Rusakova L.I., Kazykina T.N.* The role of seasonal factors in the incidence and mortality of tuberculosis. Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki 2019; 2: 12–33 (In Russ.)].
11. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2018–2019 гг. (статистические материалы). Москва: РИОЦНИИОИЗ, 2020: 99 [Resources and activities of TB facilities in the Russian Federation in 2018–2019 (statistical materials). Moscow, TsNIIOIZ, 2020: 99 (In Russ.)].
12. *Nagpaul D.R., Vishwanath M.K., Dwarakanath G.A.* A socioepidemiological study of outpatients attending a city tuberculosis clinic in India to judge the place of specialized centers in a tuberculosis control programme. Bull. WHO 1970; 43: 17–34.
13. Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring: questions and answers. 2nd ed. Geneva, 2004: 386.
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis — rapid diagnostics for tuberculosis detection. WHO, 2020: 82. ISBN 978-92-4-000730-7.
15. Meeting Report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. Geneva: WHO, 2021: 33.
16. *Тестов В.В., Медвинский И.Д., Стерликов С.А., Глебов К.А., Филатова Е.А.* Схема построения модели расчета числа случаев ШЛУ-ТБ, состоящих на окончание отчетного года в медицин-

ских организациях Минздрава России. Патент на промышленный образец 122809, 26.11.2020. Заявка № 2020500879 от 27.02.2020 [*Testov V.V., Medvinskij I.D., Sterlikov S.A., Glebov K.A., Filatova E.A.* Scheme for constructing a model for calculating the number of XDR-TB cases at the end of the reporting year in medical organizations of the Ministry of Health of Russia. Design patent 122809, 11/26/2020. Application No. 2020500879 dated February 27, 2020 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 15.06.2021 г.

Сведения об авторах:

Русакова Лариса Ивановна — доктор медицинских наук, заведующая научно-организационным отелом Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: larisa.rusakova@mail.ru; ORCID 0000-0003-4622-9484;

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

Стерликов Сергей Александрович — доктор медицинских наук, заместитель руководителя Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: sterlikov@list.ru; ORCID 0000-0001-8173-8055.

УДК 616-002.5-084: 615.035.4: 615.275.3 doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-22-30

Актуальность и проблемы профилактики туберкулеза у пациентов, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами

Р.Д. Мучаидзе, В.В. Данцев, Б.В. Зарецкий, М.Г. Спицын, И.С. Свинцицкая

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

Actuality and problems of tuberculosis prevention in patients receiving gene-engineering biological therapy

R. Muchaidze, V. Dantsev, B. Zaretskii, M. Spitsyn, I. Svintsitskaya

Military Medical Academy by SM Kirov, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Цели исследования: проанализировать результаты профилактики туберкулеза у пациентов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами, оценить актуальность этой работы и определить имеющиеся проблемы. **Материалы и методы исследования.** В исследование вошли 185 пациентов, которые были проконсультированы фтизиатром в связи с лечением генно-инженерными биологическими препаратами в период 2018–2019 гг. Изучены истории болезни пациентов. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции проводился в соответствии с методическими рекомендациями Ассоциации ревматологов России. **Результаты.** Среди лиц, направленных на консультацию фтизиатра в связи с биологической терапией, преобладали пациенты клиники факультетской терапии (76,2%) с основными диагнозами «анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева)» — 41,6% и «ревматоидный артрит» — 21,1%. Из генно-инженерных биологических препаратов наиболее часто применялись голимумаб (44,3%) и адалимумаб (18,5%). За анализируемый период никто из лиц, получавших лечение генно-инженерными биологическими препаратами, не заболел туберкулезом. Это говорит об эффективности профилактических мероприятий. Продемонстрирован единичный клинический случай активного туберкулеза легких, который был выявлен у пациента своевременно на этапе предварительного скрининга до начала биологической терапии. Проанализированы руководящие документы по данному аспекту профилактики туберкулеза. Отмечены имеющиеся в настоящее время проблемы организации обследования, диспансерного динамического наблюдения и химиопрофилактики, проиллюстрированные клиническим примером пациента с анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и признаками латентной туберкулезной инфекции. Предложены пути решения этих проблем. **Заключение.** Профилактика туберкулеза у пациентов, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами, является актуальной задачей. Ее нормативно-методическое обеспечение нуждается в актуализации и совершенствовании.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, биологическая терапия, туберкулез, профилактика, скрининг, мониторинг

Summary

The aims of the study were to analyse the results of tuberculosis prevention in S.M. Kirov Military Medical Academy patients receiving gene-engineered biological therapy, to evaluate the topicality of this work and to define existing problems. **Methods.** The study included 185 patients who were consulted by a phthisiatrician be-

cause of the gene-engineered biological therapy in the period of 2018–2019. Patients' medical case histories were studied. Screening and monitoring of tuberculosis infection was carried out in accordance with the methodical recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. **Results.** Among persons, referred to the phthisiatrician consultancy due to biological therapy, patients from department internal medicine clinic prevailed (76.2%) with key diagnosis: ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease) — 41.6%, and rheumatoid arthritis — 21.1%. Among gene-engineered biologicals, Golimumab (44.3%) and Adalimumab (18.5%) were most often used. For the analyzed period, none of those receiving gene-engineered biologicals, got sick with tuberculosis. This indicates the effectiveness of preventive measures. A single clinical case of active pulmonary tuberculosis, that was timely detected in a patient at the preliminary screening stage before the start of biological therapy, is demonstrated. The guidelines on this aspect of the tuberculosis prevention are analyzed. The current organization problems in examination and checks, dispensary dynamic observation and chemoprophylaxis are noted and illustrated by a clinical example of a patient with ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease) and signs of latent tuberculosis infection. Ways to solve these problems are suggested. **Conclusion.** Prevention of tuberculosis in patients receiving gene-engineered biological therapy is atopical task, with a need to update and improve its regulatory and procedural guidelines.

Key words: gene-engineered biologicals, biological therapy, tuberculosis, prevention, screening, monitoring

Введение

Генно-инженерные биологические лекарственные препараты (ГИБП) — моноклональные антитела и рекомбинантные белки, подавляющие активность важнейших цитокинов (провоспалительных и иных), а также патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов. Эти лекарственные препараты успешно используются в клинической практике во всем мире, в том числе в Российской Федерации, уже более 20 лет, широко применяются в онкологии, гематологии, ревматологии, колопроктологии, дерматологии и других областях медицины. Использование ГИБП в лечении (биологическая терапия) относится к высокотехнологичной медицинской помощи. Целый ряд ГИБП включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, утверждаемый ежегодным распоряжением Правительства Российской Федерации, а отдельные из них — также в Формуляр лекарственных средств медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации (ВС РФ), утвержденный начальником Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации (ГВМУ МО РФ).

По современной анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных препаратов (АТХ) большинство ГИБП относятся к коду L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы». Механизм их лечебного действия напрямую связан с подавлением различных звеньев иммунитета, что, в свою очередь, закономерно повышает риск развития различных инфекционных осложнений, в том числе туберкулеза. Это отражено в официальных инструкциях по применению ГИБП. Именно поэтому для пациентов, нуждающихся в биологической терапии, обязателен комплекс предварительных, текущих и заключительных мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза.

Первоначально в нашей стране методической основой для проведения этих мероприятий служило пособие для врачей [1], изданное Российским обществом фтизиатров (РОФ) и Ассоциацией ревматологов России (АРР). Сегодня на официальном интернет-сайте АРР в разделе «Клинические рекомендации» доступны более новые рекомендации [2]. Аналогичные методические рекомендации [3] были утверждены на заседании Пленума правления АРР, проведенного совместно с профильной комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) по специальности «Ревматология» в 2015 г. В некоторых субъектах Российской Федерации (г. Москва и ряд других) приняты собственные методические рекомендации сходного содержания, размещенные на интернет-сайтах региональных органов управления здравоохранением, противотуберкулезных медицинских и образовательных организаций. Для МО РФ такие рекомендации отдельно не разрабатывались.

Цель исследования

Оценка результатов профилактики туберкулеза у пациентов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА), получающих лечение ГИБП.

Материалы и методы исследования

В Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в последние годы ГИБП используются достаточно активно. Лица, получающие такое лечение, по статусу относятся к контингентам, имеющим право на бесплатную медицинскую помощь по линии МО РФ:

военнослужащим, военным пенсионерам и членам их семей. В 2013 г. у одного пациента на фоне терапии ингибитором ФНО-α инфликсимабом развился активный туберкулез органов дыхания [4]. В связи с этим случаем выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза у пациентов, нуждающихся в лечении ГИБП и получающих такое лечение, было уделено особое внимание. В настоящее время эти мероприятия предусмотрены в установочном приказе начальника ВМедА «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Военно-медицинской академии» и осуществляются на основе методических рекомендаций АРР.

С целью оценки результатов проводимой профилактической работы выполнен анализ структуры потока пациентов на кафедру фтизиатрии ВМедА в связи с лечением ГИБП. В исследование включено 185 пациентов (в том числе 128 мужчин — 69,2%, 57 женщин — 30,8%), направленных на консультацию фтизиатра в период 2018–2019 гг., изучены истории болезни пациентов.

Результаты и их обсуждение

Клиники, направлявшие пациентов на консультацию:

- факультетская терапия — 76,2%;
- вторая терапия усовершенствования врачей (ТУВ-2) — 18,9%;
- кожные и венерические болезни — 3,8%;
- прочие клиники — 1,1%.

Структура заболеваний, требовавших лечения ГИБП:

- анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) — 41,6%;
- ревматоидный артрит — 21,1%;
- воспалительные заболевания кишечника — 18,9%;
- псориаз и псориатический артрит — 14,1%;
- системная красная волчанка — 1,6%;
- гранулематоз Вегенера — 1,6%;
- неспецифический аортоартериит — 1,1%.

Перечень и частота применения отдельных ГИБП:

- голимумаб — 44,3%;
- адалимумаб — 18,5%;
- ритуксимаб — 4,3%;
- цертолизумаб-пэгол — 3,2%;
- секукинумаб — 3,2%;
- веролизумаб — 2,7%;
- абатацепт — 2,2%;
- тоцилизумаб — 1,6%;
- белимумаб — 1,1%;
- инфликсимаб — 1,1%;
- конкретный препарат в истории болезни не указан — 17,8%.

Профилактические мероприятия дают заметный эффект. За анализируемый период никто из лиц, получавших лечение ГИБП, не заболел туберкулезом. У одного пациента на этапе предварительного скрининга был выявлен скрыто протекавший активный туберкулез легких, в связи с чем планируемая терапия ГИБП была отменена. Приводим клинический пример.

Клинический пример № 1

Пациент Б., 62 лет, военный пенсионер, майор запаса. Туберкулезом ранее не болел. Тубконтакт не установлен. Флюорограммы органов грудной клетки 20.02.2017, 01.03.2018 гг. — без патологии. Социально благополучен. Жалобы на боль и утреннюю скованность в лучезапястных, межфаланговых суставах кистей, плюснефаланговых суставах стоп, слабость. Симптомов общей интоксикации и патологии органов дыхания нет. Дебют суставного синдрома в декабре 2016 г. Впервые осмотрен ревматологом в августе 2017 г., установлен диагноз: ревматоидный артрит, серопозитивный, активность 2, АЦЦП-позитивный, эрозивный, стадия II, ФК II. На фоне базисной терапии суставной синдром регрессировал лишь частично. Рекомендована госпитализация в клинику факультетской терапии ВМедА, предполагалась инициация терапии ГИБП. При проведении предварительного скрининга на туберкулез выявлены изменения в легких.

КТ легких от 19.12.2017 г.: в S_3 правого легкого субплеврально очаг с четкими и ровными контурами, диаметром 4 мм. В S_6 правого легкого группа очагов с четкими ровными контурами, наиболее крупный диаметром 10 мм, два сливающихся очага 6×5 мм и 5×4 мм, два отдельных очага диаметром 4 мм и размерами 4×5 мм. По ходу косой междолевой плевры справа очаг размерами 6×5×13 мм. В S_8 очаг диаметром 5 мм с четкими ровными контурами. Буллы по всем легочным полям. Заключение: КТ-признаки очагов правого легкого (вторичного характера?), ХОБЛ.

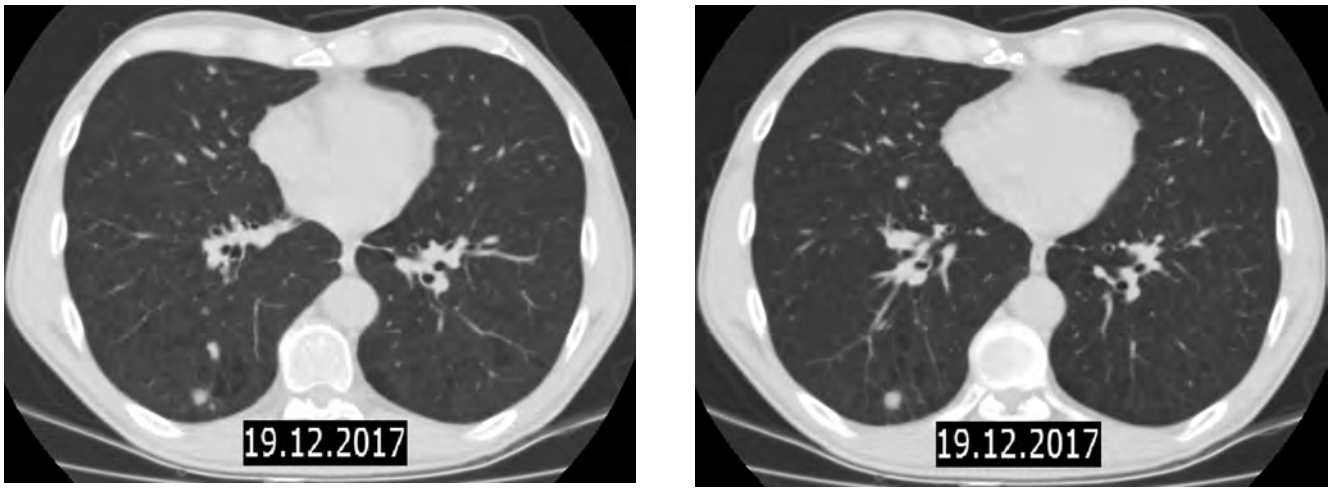
ПЭТ-КТ легких от 16.01.2018 г.: в правом легком (S_3, S_6, по ходу главной междолевой и косой междолевой щелей очаговые уплотнения легочной ткани диаметром до 5 мм, без гиперфиксации РФП. В S_6 правого легкого участок уплотнения легочной ткани размерами 10×11 мм с жировыми включениями и минимальным повышением уровня метаболизма РФП (SUV_{max} до 2,4). Визуализируются лимфатические узлы корня правого легкого размерами 10×7 мм, бронхопульмональной группы слева размерами 9×8 мм с повышением уровня метаболизма РФП (SUV_{max} до 3,0). Множественные центрилобулярные и парасептальные буллы обоих легких. Заключение: ПЭТ-КТ-картина участка уплотнения легочной ткани S_6 правого легкого с минимальной метаболической активностью может соответст-

вовать внутрилегочному лимфатическому узлу или гамартоме. Лимфаденопатия корня правого легкого и бронхопульмональной группы слева с метаболической активностью, вероятно, воспалительного генеза. Аметаболичные очаговые уплотнения в S_3, S_6 правого легкого. Участки уплотнения по ходу главной и косой междолевых щелей правого легкого, вероятно, внутрилегочные лимфатические узлы. Буллезная эмфизема легких.

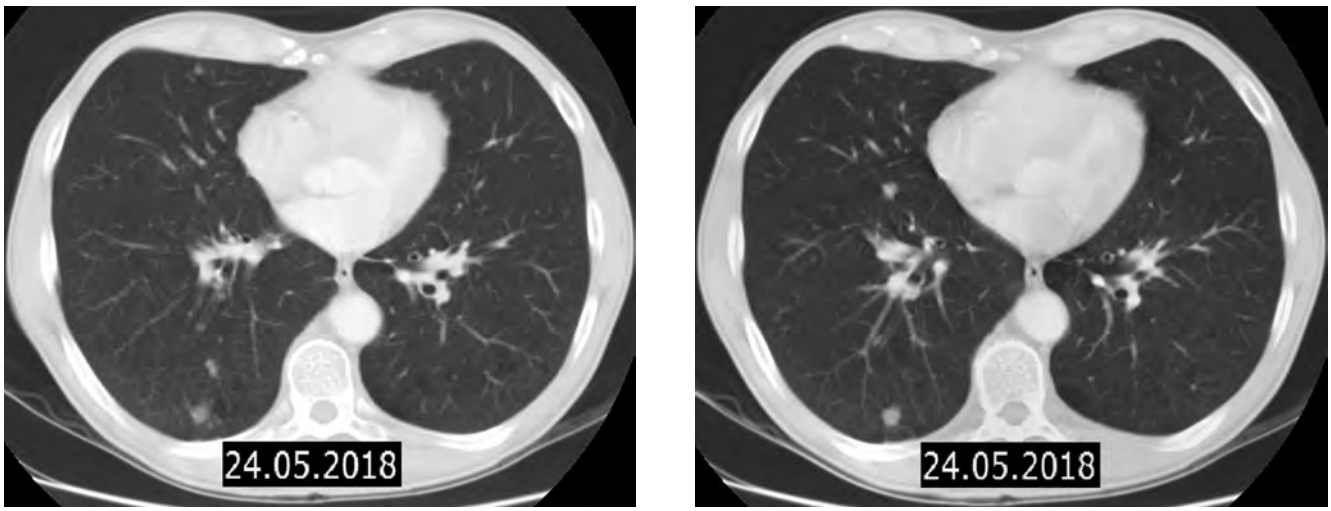
КТ легких от 24.05.2018 г.: без существенной динамики в сравнении с 19.12.2017 г. Заключение: КТ-данных, свидетельствующих о новообразовании органов груди, остром воспалительном процессе в легких, не получено. Очаговые уплотнения легочной ткани в S_3, S_6 правого легкого, вероятно, фиброзного генеза. КТ-признаки ХОБЛ: пневмофиброз, буллезная эмфизема, хронический бронхит (рис. 1).

Диаскинтест (ДСТ) от 15.06.2018 г. — реакция отрицательная.

Заключение фтизиатра-консультанта ВМедА (18.06.2018 г.): данных, свидетельствующих об активном туберкулезе и латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), не получено. Тем не менее нельзя исключить, что очаговые уплотнения в S_3, S_6 правого легкого фиброзного характера могут быть впервые выявленными остаточными изменениями после спонтанно излеченного туберкулеза органов дыхания. С учетом предстоящей терапии ГИБП пациент относится к лицам с повышенным риском заболевания туберкулезом, нуждается в диспансерном наблюдении фтизиатра и химиопрофилактике. Пациент направлен в противотуберкулезный диспансер (ПТД) по месту жительства для взятия под диспансерное наблюдение и проведения химиопрофилактики туберкулеза.



а



б

Рис. 1. КТ легких пациента Б. (*а*, *б*). Пояснения в тексте

В ПТД по месту жительства пациент взят под наблюдение, проведены клиническое и бактериологическое обследования (анализы мокроты на КУМ и ДНК МБТ методом ПЦР, посевы мокроты на МБТ). Результат — отрицательный. Ввиду неясности этиологии изменений в органах дыхания пациент направлен на городскую дифференциально-диагностическую комиссию, по рекомендации которой с 17.07.2018 г. проходил обследование в специализированном стационаре. Заключение: периферическое образование C_6 правого легкого. Нельзя исключить туберкулезный или неопластический генез образования. Показана лечебно-диагностическая операция: видеоторакоскопия (ВТС), тотальная биопсия образования, срочное гистологическое исследование, дальнейшее определение объема — интраоперационно (сегмент/лобэктомия). 15.08.2018 г. выполнена операция: однопортовая ВТС-субсегментэктомия C_6 правого легкого. Гистологическое исследование операционного материала: фрагменты легочной ткани с фокусом казеозного некроза с участками кальцинации, фокусами скопления ядерного детрита, частичек угольной пыли, очагами фиброза, мелкими фокусами фиброзирующейся грануляционной ткани и лимфонодулями. По периферии очага в фиброзированной строме имеются мелкие эпителиоидно-клеточные гранулемы, окруженные скоплениями лимфоцитов. Легочная ткань по периферии с очагами фиброза, утолщениями межальвеолярных перегородок, скоплениями в просвете альвеол альвеолярных макрофагов. При окраске по Цилю–Нильсену КУМ не обнаружены. Заключение: гистологическая картина фиброзно-очагового туберкулеза нижней доли правого легкого, активность III. Исследование операционного материала на ДНК МБТ методом ПЦР, посев на МБТ — отрицательно. Клинический диагноз: А15. Туберкулема C_6 правого легкого, МБТ (–). Послеоперационный период без осложнений. 24.08.2018 г. выписан из стационара под наблюдение фтизиатра ПТД по месту жительства. 31.08.2018 г. осмотрен фтизиатром-консультантом ВМедА. *Заключение:* до завершения основного курса химиотерапии туберкулеза и перевода в III группу диспансерного наблюдения лечение ревматоидного артрита с применением ГИБП — противопоказано. В настоящее время пациент переведен в III группу диспансерного наблюдения, допущен к лечению ГИБП под прикрытием противорецидивной противотуберкулезной химиотерапии.

Наряду с успехами фтизиатрического сопровождения лечения ГИБП следует отметить и ряд связанных с этим проблем. До настоящего времени неясен статус документов, регламентирующих данный аспект профилактики туберкулеза. На официальном интернет-сайте МЗ РФ «Рубрикатор клинических рекомендаций» (http://cr.rosminzdrav.ru) такие документы отсутствуют. Рекомендации, размещенные на интернет-сайте АРР, не имеют даты исполнения и утверждения, что формально лишает их юридической силы. Методические рекомендации 2015 г. «Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты» подлежали пересмотру каждые 3 года. Однако свежая версия данных методических рекомендаций в свободном доступе отсутствует. Региональные методические рекомендации приняты не во всех субъектах РФ и действуют лишь в своем регионе.

Обращает на себя внимание несогласованность отдельных положений методических и нормативных документов различного уровня. В частности, согласно «Рекомендациям» АРР и Методическим рекомендациям 2015 г., обследование на туберкулез пациентов, получающих лечение ГИБП, следует проводить в плановом порядке не реже 1 раза в 6 мес. Контрольное обследование должно включать, в том числе, проведение рентгенографии легких в двух проекциях. С позиций высокого риска развития туберкулеза у лиц, получающих лечение ГИБП, такая периодичность обследования вполне оправдана и понятна. В то же время санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» (утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 г. № 60) определяют, что взрослые лица, получающие кортикостероидную, лучевую и цитостатическую терапию, блокаторы ФНО-α, генно-инженерные биологические препараты, проходят профилактические медицинские осмотры 1 раз в год. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 г. № 4, вступают в действие с 01.09.2021 г.), приказ МЗ РФ от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» для взрослых лиц, получающих кортикостероидную, лучевую, цитостатическую и иммуносупрессивную терапию *(ГИБП отдельно вообще не упомянуты!)*, устанавливают сроки проведения осмотра опять-таки 1 раз в год.

Стоит отметить, что большая часть вышеперечисленных нормативных и методических документов основное внимание уделяет раннему выявлению туберкулеза. Организация и методика химиопрофилактики туберкулеза (при наличии признаков ЛТИ — превентивной химиотерапии ЛТИ) у пациентов, получающих лечение ГИБП, в санитарно-эпидемиологических правилах, СанПиН и приказах МЗ РФ не регламентируются вовсе. В «Рекомендациях» АРР и Методических рекомендациях 2015 г. указано лишь: «Объем

и длительность превентивного лечения должны варьировать в зависимости от наличия и числа дополнительных факторов риска эпидемиологического (контакт с больными туберкулезом), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст) и социального характера», «Объем противотуберкулезной терапии определяется фтизиатром», «Превентивное противотуберкулезное лечение проводят под наблюдением врача-фтизиатра, который несет ответственность за правильность, безопасность и эффективность лечения. Весь курс лечения можно проводить в амбулаторных условиях, либо в санатории, с учетом наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, материально-бытовых условий жизни пациента, его психологических особенностей и степени социальной адаптации, местных условий». В связи с этим в качестве методической основы для специфической профилактики туберкулеза у лиц, получающих лечение ГИБП, фтизиатр пока что может использовать только старую Инструкцию МЗ СССР от 1988 г. «Химиопрофилактика туберкулеза» [5], вышеупомянутое изданное РОФ и АРР пособие для врачей 2008 г., или же Руководства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ведению пациентов с ЛТИ от 2015 или 2018 гг., размещенные на интернет-портале ВОЗ, в том числе в виде версий на русском языке [6, 7]. В отношении детей — доступные на интернет-сайте РОФ клинические рекомендации «ЛТИ у детей» 2016 г. [8], а также близкие по содержанию изданные ранее Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЛТИ у детей 2013 и 2015 гг.

В приказе МЗ РФ от 13.03.2019 г. № 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16–17 порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н» определены группы диспансерного наблюдения (ГДН) взрослых и детских контингентов медицинских противотуберкулезных организаций, характеристика контингентов ГДН, категории наблюдаемых, выделяемые в рамках ГДН, рекомендуемая периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций), рекомендуемый срок диспансерного наблюдения, критерии установления (изменения) ГДН, а также прекращения диспансерного наблюдения. Ранее эти же вопросы регулировались приложением 7 «Инструкция по организации диспансерного наблюдения и учета контингентов противотуберкулезных учреждений» к приказу МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Между тем, ни в одном из этих основополагающих (в статусе приказов МЗ РФ!) нормативных документов по вопросам диспансерного наблюдения и учета контингентов медицинских противотуберкулезных организаций пациенты со столь существенным фактором риска заболевания туберкулезом, как лечение ГИБП, среди ГДН и категорий, наблюдаемых в рамках ГДН — не упомянуты. Подобная неурегулированность статуса этих пациентов формально «выводит» их из сферы ответственности врачей-фтизиатров, усложняя все этапы дальнейшего наблюдения: проведение диспансерных приемов, обследований, лечебно-профилактических мероприятий (химиопрофилактики или превентивной химиотерапии ЛТИ), расчет потребности и обеспечение профилактическими противотуберкулезными препаратами, обоснование их назначения и учет расходования. В качестве иллюстрации приводим клинический пример.

Клинический пример № 2

Пациент З., 75 лет, военный пенсионер, капитан 2 ранга в отставке. Туберкулезом ранее не болел. Тубконтакт не установлен. Социально благополучен. Жалобы на боль и ограничение движений в позвоночнике и нижних конечностях. Симптомов общей интоксикации и патологии органов дыхания нет. Болен более 10 лет, установлен диагноз: анкилозирующий спондилит, поздняя стадия, активность умеренная (BASDAI=3,1; $ASDAS_{СОЭ}$=1,9), HLA-B27-ассоциированный, ФК-1. Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. ИБС. Стенокардия напряжения 1 ФК. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз. НК I ст. ХСН 1 ФК по NYHA. Цереброваскулярная болезнь. ОНМК по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии с развитием левостороннего гемипареза от 30.12.2015 г. Крупная киста левой почки (Bosniak II). ХБП С2. ХПН-0. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Жировой гепатоз. Хронический панкреатит. Около четырех лет в клинике факультетской терапии ВМедА получает лечение различными ГИБП из группы ингибиторов ФНО-α (вначале — инфликсимаб в/в, позднее — голимумаб п/к), результат положительный. Инъекции голимумаба получает 1 раз в месяц, переносит лечение хорошо. Регулярно (1 раз в 6 мес) проходит обследование на туберкулез.

При обращении: ДСТ от 19.04.2019 г. — папула 16 мм (гиперергическая реакция). Предыдущий результат *ДСТ от 09.10.2018 г.* — отрицательный. Таким

образом, с октября 2018 г. по апрель 2019 г. произошел «вираж» ДСТ.

КТ легких от 22.04.2019 г.: очаговое уплотнение легочной ткани в S_{10} левого легкого, наиболее вероятно — фиброзного характера. Очаговые обызвествления легочной ткани в S_{1+2}, S_{10} левого легкого. Субсегментарные дисковидные ателектазы S_5, S_6, S_{10} левого легкого, S_{10} правого легкого. КТ-признаки хронического бронхита. Ретроспективно в сравнении с данными предыдущей КТ легких от 25.10.2018 г. — без существенной динамики (рис. 2).

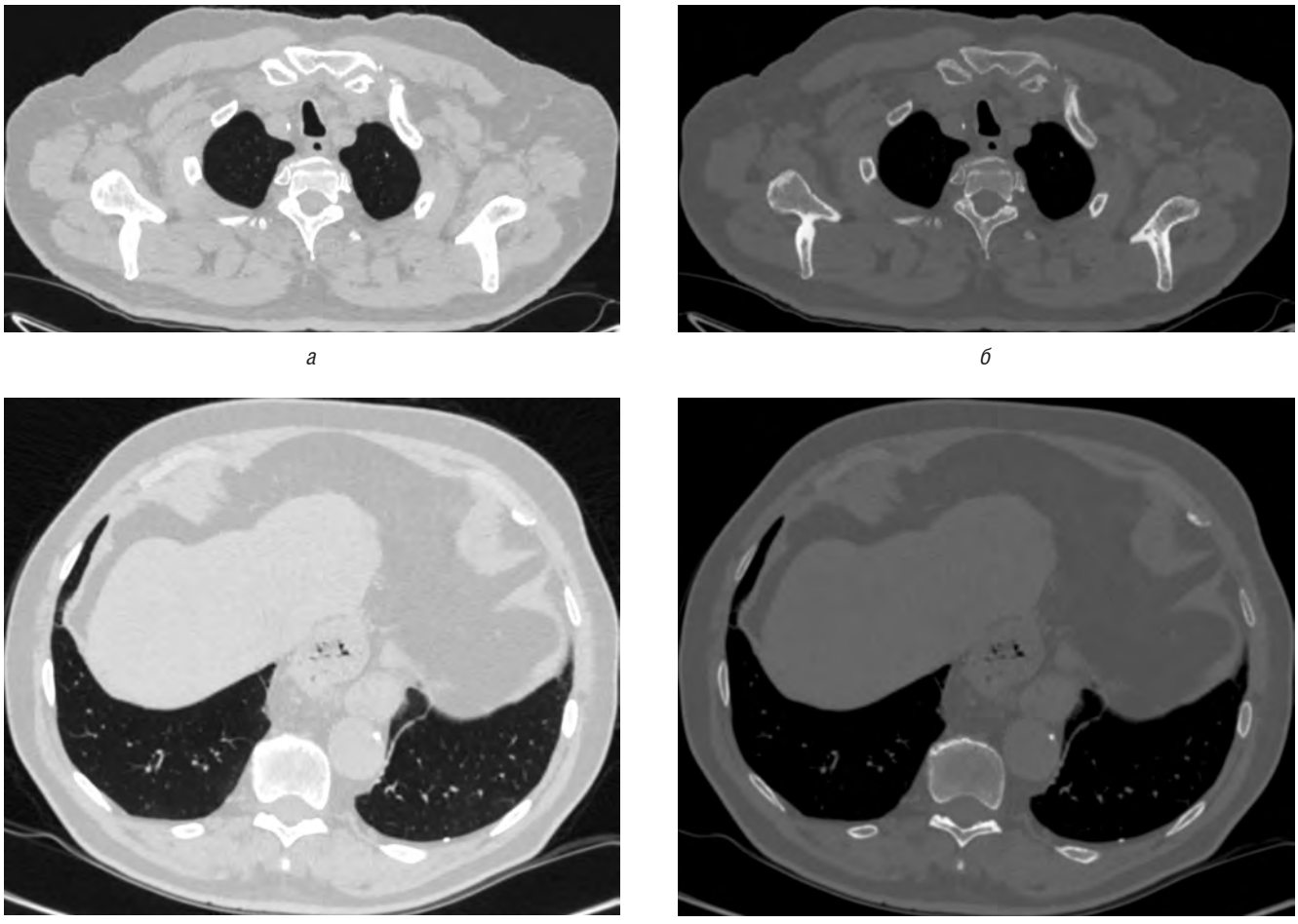
Заключение фтизиатра-консультанта ВМедА (29.04.2019 г.). Изменения в легких и результаты иммунодиагностики требуют исключения активного туберкулеза. Рекомендованы: обследование и диспансерное наблюдение в ПТД по месту жительства, при исключении туберкулеза — превентивная химиотерапия ЛТИ с учетом возрастной фоновой патологии. Пациент относится к лицам с повышенным риском заболевания туберкулезом. Лечение ГИБП приостановлено, начало его разрешено не ранее, чем через 2 мес после начала превентивной химиотерапии ЛТИ.

В ПТД по месту жительства пациенту проведено клиническое и бактериологическое обследование (анализы мокроты на КУМ и ДНК МБТ методом ПЦР, посевы мокроты на МБТ). Результат — отрицательный. Данных, свидетельствующих об активном туберкулезе, не получено. Превентивная химиотерапия ЛТИ не назначена. Диспансерное наблюдение фтизиатра ПТД прекращено.

ДСТ от 22.11.2019 г. — папула 18 мм (гиперергическая реакция). Таким образом, с апреля по ноябрь 2019 г. произошло дальнейшее усиление реакции.

КТ легких от 02.12.2019 г. По сравнению с данными КТ легких от 25.10.2018 г. и 22.04.2019 г. без существенной динамики.

Заключение фтизиатра-консультанта ВМедА (03.12.2019 г.). Изменения в легких и результаты иммунодиагностики по-прежнему свидетельствуют о



а *б* *в* *г*

Рис. 2. КТ легких пациента 3. (*а–г*). Пояснения в тексте

высоком риске заболевания пациента туберкулезом. Рекомендованы: диспансерное наблюдение в ПТД по месту жительства, превентивная химиотерапия ЛТИ с учетом возрастной фоновой патологии. Начало лечения ГИБП разрешено не ранее, чем через 2 мес после начала превентивной химиотерапии ЛТИ.

В ПТД по месту жительства пациенту вновь проведено клиническое и бактериологическое обследование. Результат — отрицательный. Данных, свидетельствующих об активном туберкулезе, не получено. Превентивная химиотерапия ЛТИ вновь не назначена. Диспансерное наблюдение фтизиатра ПТД прекращено.

Приходится признать, что подобная позиция сотрудников ПТД не противоречит принятым на сегодняшний день нормативным документам по диспансеризации и профилактике туберкулеза. В результате — пациент остается лишенным высокотехнологичной медицинской помощи (лечения ГИБП) по поводу анкилозирующего спондилита, а также специфической защиты от заболевания туберкулезом (превентивной химиотерапии ЛТИ).

Заключение

Актуальность профилактики туберкулеза у пациентов, получающих лечение ГИБП, не вызывает сомнения. Спектр медицинского применения этих лекарственных препаратов в нашей стране постоянно расширяется. В то же время нормативно-методическая база требует совершенствования. Итоговый документ должен разрабатываться и согласовываться, помимо РОФ и АРР, другими медицинскими профессиональными организациями (по профилям «Дерматология», «Колопроктология», «Онкология», «Гематология» и др.), утверждаться на уровне МЗ РФ, иметь отчетливую профилактическую направленность, действительный юридический статус и находиться в свободном доступе для практических врачей. В нем не должно быть положений, трактуемых неоднозначно или противоречащих другим нормативно-правовым актам. Создание такого документа в нашей стране важно для инновационного здравоохранения XXI века, в котором ГИБП по праву принадлежит заслуженное место.

Список литературы

1. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО-α у больных ревматическими заболеваниями. Пособие для врачей. Под ред. М.И. Перельмана, Е.Л.Насонова. М., 2008; 40 [Diagnostics of tuberculosis infection in the planning and implementation of therapy with TNF-α blockers in patients with rheumatic diseases. A guide for doctors Ed. M.I. Perelman, E.L. Nasonov. M., 2008; 40 (In Russ.)].
2. *Борисов С.Е., Лукина Г.В.* Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты [Электронный ресурс]. https: //rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/rekomendaciiborisovtuberkulez.doc (дата обращения: 12.04.2021) [*Borisov S.E., Lukina G.V.* Recommendations for screening and monitoring of tuberculosis infection in patients receiving gene-engineering biological drugs [Electronic resource]. https: //rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/rekomendaciiborisovtuberkulez.doc (date of access: 12.04.2021) (In Russ.)].
3. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Методические рекомендации МР 94. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Ассоциация ревматологов России. 2015; 13 [Screening and monitoring of tuberculosis infection in patients receiving gene-engineering biological drugs. Methodical recommendations MR 94. Ministry of Health of the Russian Federation. Association of Rheumatologists of the Russian Federation. 2015; 13 (In Russ.)].
4. *Буряк И.С., Мучаидзе Р.Д., Тыренко В.В., Данцев В.В., Волков К.Ю., Цыган Е.Н., Топорков М.М., Качнов В.А., Юркин А.К.* Болезнь Бехчета: клинические аспекты, диагностика, опыт применения ГИБТ с развитием туберкулеза органов дыхания у военнослужащего по контракту на фоне проводимой терапии. Медицинский альянс 2016; (2): 11–19 [*Burjak I.S., Muchaidze R.D., Tyrenko V.V., Dancev V.V., Volkov K.Ju., Cygan E.N., Toporkov M.M., Kachnov V.A., Jurkin A.K.* Behcet's Disease: clinical aspects, diagnosis, experience of application traffic with the development of pulmonary tuberculosis in contract servicemen against the background of the therapy. Meditsinskii al'yans 2016; (2): 11–19 (In Russ.)].
5. Химиопрофилактика туберкулеза. Инструкция от 24.03.88 г. № 06-14/11-14. Министерство здравоохранения СССР 1988; 4 [Chemoprophylaxis of tuberculosis. Instruction dated 24.03.88 № 06-14/11-14. Ministry of Health of the USSR 1988; 4 (In Russ.)].
6. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015; 36 [Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015; 36 (In Russ.)].
7. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018; 70 [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018; 70 (In Russ.)].
8. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российское общество фтизиатров 2016; 44 [Latent tuberculosis infection (LTI) in children. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Society of Phthisiologists 2016; 44 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 24.06.2021 г.

Сведения об авторах:

Мучаидзе Рубен Девильевич — преподаватель кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID 0000-0002-1975-2136;

Данцев Владимир Викторович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID 0000-0002-9621-5393;

Зарецкий Борис Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru;

Спицын Михаил Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru;

Свинцицкая Ирина Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru; ORCID 0000-0002-1317-8276.

ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое мышление.

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

Никотиновая зависимость – это добровольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

ЗДОРОВАЯ РОССИЯ

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ
в отказе от курения
8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

УДК 616.248

doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-31-39

Динамика показателей заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы взрослого населения Северо-Западного федерального округа

О.Н. Титова, В.Д. Куликов

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

Bronchial asthma incidence and mortality dynamics in adult population of the North-Western federal district

O. Titova, V. Kulikov

Research Institution of Pulmonology
at the First St. Petersburg State Medical University by IP Pavlov

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Цель исследования: изучить динамику заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы (БА) взрослого населения Северо-Западного федерального округа (СЗФО) за период 2010–2019 гг. и провести сравнительный анализ данных показателей для субъектов СЗФО. **Материалы и методы исследования.** Использованы официальные данные статистических сборников Министерства здравоохранения Российской Федерации по обращаемости взрослого населения за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения Российской Федерации, Москвы и субъектов Северо-Западного федерального округа по поводу БА в период 2010–2019 гг. и смертности по ее причине. Для обработки статистических данных использовалась программы Microsoft Excel и SPSS. **Результаты и их обсуждение.** Среди федеральных округов РФ в 2018 г. Северо-Западный федеральный округ с первичной заболеваемостью населения БА был на третьем месте. Сравнительный анализ данных за 2010–2019 гг. показал, что уровни как общей, так и впервые выявленной заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения регионов СЗФО могут быть оценены как невысокие по общемировым критериям. Динамика заболеваемости бронхиальной астмой за исследуемый период имела тенденцию к повышению. Показатели смертности по причине бронхиальной астмы в целом снижались, существенно различаясь по регионам СЗФО. Значительно более высокие показатели первичной заболеваемости бронхиальной астмой отмечались в Ненецком автономном округе и Архангельской области (M=191,1±12,6 и 106,4±5,7 соответственно), а общей заболеваемости — в Архангельской и Псковской областях, превышающие как среднероссийские уровни, так и уровни заболеваемости в большинстве субъектов СЗФО. Минимальные уровни общей заболеваемости БА на 100 тыс. взрослого населения СЗФО отмечались в 2010 г. (934,6), а максимальные — в 2019 г. (1233,1). В динамике общая заболеваемость БА по всем областям характеризовалась выраженной тенденцией к росту, за исключением Санкт-Петербурга, где она была стабильной (0,73%). Наиболее высокий уровень смертности от БА населения СЗФО был отмечен в 2010 г. — 1,6 случая на 100 тыс. населения, наиболее низкий уровень — в 2016 г. (0,5 случаев). Сравнительный анализ показал, что уровень смертности от БА в 2017 г. среди населения России на 22,2% был выше, чем среди населения СЗФО. **Заключение.** Более высокие показатели заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения ряда регионов СЗФО обусловлены как наличием общепризнанных факторов, способствующих развитию данной патологии, к которым

относятся факторы, связанные с экологией, загрязненностью внешней среды, воздуха и климатогеографические особенности, так и с улучшением диагностики бронхиальной астмы, в том числе за счет повышения качества постдипломного образования врачей по профилю «Пульмонология».

Ключевые слова: бронхиальная астма, общая и первичная заболеваемость, смертность

Summary

Aim. Study the BA incidence and mortality dynamics in adult population of the North-West Federal District (SZFO) throughout 2010–2019, as well as compare these parameters of SZFO subjects with other regions. **Materials and methods.** Official data from statistical books of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation have been used, in particular adults' presentation to the medical institutions of the Russian Federation, Moscow and SZFO subjects with BA throughout 2010–2019, as well as BA deaths. Microsoft Excel and SPSS programmes were used to process statistical data. **Results.** Among the federal districts of the Russian Federation, the North-West was #3 in 2018 with primary BA incidence. Comparative analysis of 2010–2019 data showed that both general BA incidence and newly diagnosed cases of BA among the adult population of SZFO may be assessed as not very high on a global scale. The BA incidence dynamics throughout the period under study had an ascending trend. Mortality due to bronchial asthma on the whole tend to decrease, but there is a significant variability among various regions of SZFO. BA primary incidence is much higher in Nenets Autonomous District and Arkhangelsk Region (M=191.1±12.6 and 106.4±5.7, respectively), while general incidence was much higher in Arkhangelsk and Pskov Regions, higher than the average levels over Russia and the incidence levels in the majority of SZFO subjects. BA general incidence had minimal levels in the adult population of SZFO in 2010 (934.6), and maximum ones — in 2019 (1233.1). The BA general incidence in all the regions showed pronounced ascending trend, except Saint Petersburg where it was stable (Tпр.ср.=0.73%). The highest BA mortality level among SZFO population was noted in 2010 — 1.6 cases per 100,000 population, the lowest — in 2016 (0.5 cases). Comparative analysis demonstrated that BA mortality level in 2017 in the overall population of Russia was 22.2% higher than among SZFO population. **Conclusion.** Higher bronchial asthma incidence among adult population of SZFO regions is due to commonly recognized factors that promote the development of this condition, including ecology, pollution (environment, air) and climate and geographic features, but also are connected with improvement in BA diagnostics, last but not least thanks to better quality of continuous education of pulmonology specialists.

Key words: bronchial asthma, general and primary incidence, mortality

Введение

В состав Северо-Западного федерального округа (СЗФО) России входят 11 субъектов РФ. СЗФО занимает территорию площадью 1687,0 тыс. км^2 (9,85% от территории РФ), население составляет 13953,0 тыс. чел. (2021) (9,54% от численности населения РФ). Географическое и социально-экономическое положение СЗФО обусловливает множество региональных климатических, медико-биологических и социально-экономических особенностей, влияющих на состояние респираторного здоровья человека, динамику и структуру заболеваемости болезнями органов дыхания (БОД) [1–3].

Особое место среди БОД в СЗФО занимает бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое проявляется повторяющимися эпизодами свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром, обычно связанных с распространенным, изменяющимся по своей выраженности спазмом дыхательных путей, заболевание, приводящее к инвалидизации и смертности [4–6].

В мире в настоящее время БА страдает более 300 млн человек, умирают от этого заболевания около 250 тыс. человек в год [7]. По оценкам ВОЗ, ежегодно БА обусловливает 15 млн «потерянных лет жизни» (DALY — Disability Adjusted Life Year), что составляет 1% от общемирового ущерба от болезней [7].

По данным эпидемиологических исследований в РФ 5–8% взрослого населения страдает БА [8]. По показателю заболеваемости БА СЗФО в 2018 г. был на третьем месте среди федеральных округов РФ (после Сибирского и Уральского ФО) [9].

В развитии БА общепризнана роль наследственных и инфекционно-аллергических факторов, а также повсеместное ухудшение экологической ситуации, распространенность табакокурения [4, 10, 11]. Значительное влияние на развитие БА оказывают климатогеографические факторы. Концентрация в мегаполисе вредных для здоровья населения предприятий, значительное число единиц автотранспортных средств в совокупности с высокой влажностью воздуха, частой сменой дневных температур приводят к усилению экологической напряженности, росту частоты БОД,

в том числе БА [4, 8, 9]. Высокие показатели заболеваемости БА на территории СЗФО могут быть связаны и с состоянием воздушной среды [12].

Цель исследования

Целью исследование было изучить динамику заболеваемости и смертности от БА взрослого населения Северо-Западного федерального округа за период 2010–2019 гг. и провести сравнительный анализ данных показателей для субъектов СЗФО.

Материалы и методы исследования

В качестве материалов исследования использованы официальные данные статистических сборников Министерства здравоохранения Российской Федерации по обращаемости взрослого населения за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения Российской Федерации, Москвы и субъектов Северо-Западного федерального округа в период 2010–2019 гг. Для обработки статистических данных использовалась программы Microsoft Excel и SPSS.

Результаты и их обсуждение

Среди федеральных округов РФ в 2018 г. Северо-Западный федеральный округ с первичной заболеваемостью населения БА — 91,6 на 100 тыс. населения был на третьем месте (после Сибирского федерального округа — 139,7 и Уральского федерального округа — 107,4) [9].

В целом по СЗФО как первичная, так и общая заболеваемость БА в период 2010–2019 гг. имела выраженную тенденцию к росту: средний ежегодный темп прироста показателя первичной заболеваемости — 4,2%, общей — 3,7% (табл. 1, 2).

Самые низкие уровни первичной заболеваемости взрослого населения БА на территории СЗФО отмечались в 2010 и в 2012 гг. — 56,4 на 100 тыс. взрослого населения (см. табл. 1). Максимальные показатели первичной заболеваемости взрослого населения БА за исследуемый период зарегистрированы в 2019 г. (79,9 на 100 тыс. взрослого населения).

За 2010–2019 гг. максимальные среднегодовые уровни первичной заболеваемости взрослого населения БА зарегистрированы в Ненецком автономном

Таблица 1

Первичная заболеваемость бронхиальной астмой взрослого населения Российской Федерации, Москвы и субъектов Северо-Западного федерального округа в 2010–2019 гг. (на 100 тыс. взрослого населения)

Субъекты Федерации	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Прирост за 2002–2016 гг., %
Российская Федерация	55,2	53,7	55,4	55,9	57,1	66,2	72,9	71,6	73,1	74,4	34,8
Москва	35,7	32,2	30,6	36,1	36,2	37,8	43,4	38,6	41,3	45,5	27,5
Северо-Западный федеральный округ	56,4	57,3	56,4	58,4	58,5	78	77,9	69,9	74,4	79,9	41,7
Республика Карелия	33,6	42,3	56,1	68	44,1	56,7	62,1	59,9	66,2	89,1	165,2
Республика Коми	44,4	46,8	41,9	38,6	50,7	53,5	52,7	59,3	41,2	41,5	–6,5
Архангельская область	113,3	150,0	110,3	116,8	91,8	92,3	96,9	101,2	89,9	101,3	–10,6
Ненецкий автономный округ	164,6	218,5	192,6	223,5	213,3	269	153	137,6	166,1	172,7	4,9
Вологодская область	48,0	39,3	44	47,7	52,8	51,8	44,4	70,6	78	84,8	76,7
Калининградская область	27,3	28,5	25,5	24,4	27,2	29,8	44,9	52,7	53,3	55,1	101,8
Ленинградская область	36,1	31,0	26,5	30,3	37,3	51,9	58,9	69,1	69	77,7	115,2
Мурманская область	71,2	45,3	54,8	67,1	74,6	68	69	72,1	62,7	84,9	19,2
Новгородская область	42,1	56,9	79,7	65,6	117	67,6	93,7	72,3	68,6	69,2	64,4
Псковская область	51,7	58,4	82,1	69,2	64,8	163,7	69	82,6	93,3	93,4	80,7
Санкт-Петербург	62,4	59,5	58,7	61,5	57,7	95,1	99,1	67	81,3	82,9	32,9

Таблица 2

Общая заболеваемость бронхиальной астмой взрослого населения Российской Федерации, Москвы и регионов Северо-Западного федерального округа в 2010–2019 гг. (на 100 тыс. взрослого населения)

Субъекты Федерации	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Прирост за 2010–2019 гг., %
Российская Федерация	859,1	876,1	890,3	903,5	909,6	946,3	991,1	1017,3	1046,3	1075,2	25,2
Москва	1066,4	1044	1066,1	1071,6	1061,5	1047,8	1043,5	1042,6	1074	1080,4	1,3
Северо-Западный федеральный округ	934,6	944,1	975	973	957,9	999,9	1029	1102,8	1163,2	1233,1	31,9
Республика Карелия	769,1	836,8	876,4	923,6	903,9	931,4	999,3	980,4	1032,4	1054,5	37,1
Республика Коми	810,6	840,7	867,7	871,4	962,1	972,1	1087,5	1128,5	1056,9	1371,5	69,2
Архангельская область	1497,9	1548,6	1746,6	1825,8	1845,4	1817,3	1831,3	1941	2004,7	2035,4	35,9
Ненецкий автономный округ	898,7	1000,6	979	1032,6	1141,7	1251,2	1161,8	1157,4	899,6	1356,4	50,9
Вологодская область	598,8	609,7	641,7	691,8	708,4	750,4	770,1	827,2	881,3	940,6	57,1
Калининградская область	362,7	362,7	353,1	439,7	385	420,2	584,6	600,5	598,5	618	70,4
Ленинградская область	597,9	587,8	613,8	569,3	584,9	591,1	608,3	664,1	715,6	904,6	51,3
Мурманская область	985,4	992,6	1053,7	1144,9	1184,8	1235,2	1289,6	1239,8	1285,6	1311,7	33,1
Новгородская область	932,7	926,2	931,9	933,3	915,8	917,3	1085,3	1111,7	1120,2	1069,1	14,6
Псковская область	721,1	962,3	1082	935,9	944,8	1163,8	1298	1667,3	2058,4	2204,2	205,7
Санкт-Петербург	1168,9	1132,5	1127,2	1093	1035,6	1094,6	1062,4	1155,3	1226,8	1254,6	7,3

Таблица 3

Статистические показатели динамических рядов первичной заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения Российской Федерации, Москвы и регионов Северо-Западного федерального округа в 2010–2019 гг. (на 100 тыс. взрослого населения)

Субъекты Федерации	Размах	Минимум	Максимум	Среднее	Стд. ошибка среднего	Стд. отклонение	Дисперсия
Российская Федерация	20,7	53,7	74,4	63,6	2,8	8,8	77,9
Москва	14,9	30,6	45,5	37,7	1,5	4,7	21,8
Северо-Западный федеральный округ	23,5	56,4	79,9	66,7	3,2	10,2	103,7
Республика Карелия	55,5	33,6	89,1	57,8	4,9	15,6	243,9
Республика Коми	20,7	38,6	59,3	47,1	2,1	6,7	45,2
Архангельская область	60,1	89,9	150,0	106,4	5,7	17,9	322,2
Ненецкий автономный округ	131,4	137,6	269,0	191,1	12,6	39,9	1593,7
Вологодская область	45,5	39,3	84,8	56,1	5,0	15,8	249,4
Калининградская область	30,7	24,4	55,1	36,9	4,1	12,9	167,5
Ленинградская область	51,2	26,5	77,7	48,8	6,0	18,9	357,4
Мурманская область	39,6	45,3	84,9	67,0	3,4	10,9	118,3
Новгородская область	74,9	42,1	117,0	73,3	6,4	20,4	415,7
Псковская область	112,0	51,7	163,7	82,8	10,0	31,7	1003,3
Санкт-Петербург	41,4	57,7	99,1	72,5	5,0	15,8	248,4

округе (M=191,1±12,6), Архангельской (M=106,4±5,7) и в Псковской областях (M=82,8±10,0) (табл. 3). В Ненецком автономном округе в 2015 г. отмечен максимум заболеваемости — 269,0 на 100 тыс. взрослого населения. Минимальный показатель выявлен в Калининградской области в 2013 г. и составил 24,4 на 100 тыс. взрослого населения. Последующее распределение ранговых мест по средним значениям показателя за 10 лет имеет следующий вид: четвертое — Новгородская область (73,3±6,4), пятое — Санкт-Петербург (72,5±5,0), шестое место — Мурманская область (67,0±3,4), седьмое — Республика Карелия (57,8±4,9), восьмое — Вологодская область (56,1±5,0), девятое — Ленинградская область (48,8±2,1) и десятое — Республика Коми (47,1±2,1) (см. табл. 2). В сравнении с 2010 г. во всех субъектах СЗФО в 2019 г. отмечался достоверный ($p<0,05$) прирост первичной заболеваемости взрослого населения БА.

На приведенном графике (рис. 1) отчетливо видны значительные всплески первичной заболеваемости взрослого населения БА в отдельные годы в Ненецком автономном округе, Архангельской области, Республике Коми, Мурманской и Новгородской областях и в Санкт-Петербурге, особенно заметные в 2015 г. для понимания их причин необходим углубленный эпидемиологический анализ.

Минимальные уровни общей заболеваемости БА взрослого населения СЗФО отмечались в 2010 г. (934,6 на 100 тыс. взрослого населения), а максимальные — в 2019 г. (1233,1 на 100 тыс. взрослого населения) (см. табл. 2). За 10 лет общая заболеваемость взрослого населения БА выросла с 934,6 на 100 тыс. взрослого населения до 1233,1. По данным об общей заболеваемости БА взрослого населения СЗФО, представленным в табл. 2, видно, что практически во всех субъектах СЗФО за период 2010–2019 гг. произошел значительный прирост общей заболеваемости БА, в большинстве из них превышающий прирост заболеваемости БА в РФ в целом. Исключение составил Санкт-Петербург с приростом в 7,3%, что значительно ниже прироста по РФ в целом (25,2%). Максимальные значения прироста за период 2010–2019 гг. общей заболеваемости взрослого населения БА отмечены в Псковской области — 205,7%, а также в Калининградской области — 70,4% и в Республике Коми — 69,2%.

Максимальный уровень общей заболеваемости БА взрослого населения отмечен в Псковской области в 2019 г. — 2204,2 на 100 тыс. взрослого населения.

В динамике общая заболеваемость БА характеризовалась выраженной тенденцией к росту, за исключением Санкт-Петербурга, где средний ежегодный темп прироста показателя общей заболеваемости был стабильным (0,73%). Наиболее ярко тенденция к увеличению ежегодного темпа прироста показателя общей заболеваемости проявилась в Псковской области (20,6%), в Калининградской области (7,0%), в Республике Коми (6,9%), Вологодской (5,7%), Ленинградской областях (5,3%), в Ненецком автономном округе (5,1%), Республике Карелия (3,7%), Архангельской (3,6%), Мурманской (3,3%) и Новгородской областях (1,5%) (см. табл. 2).

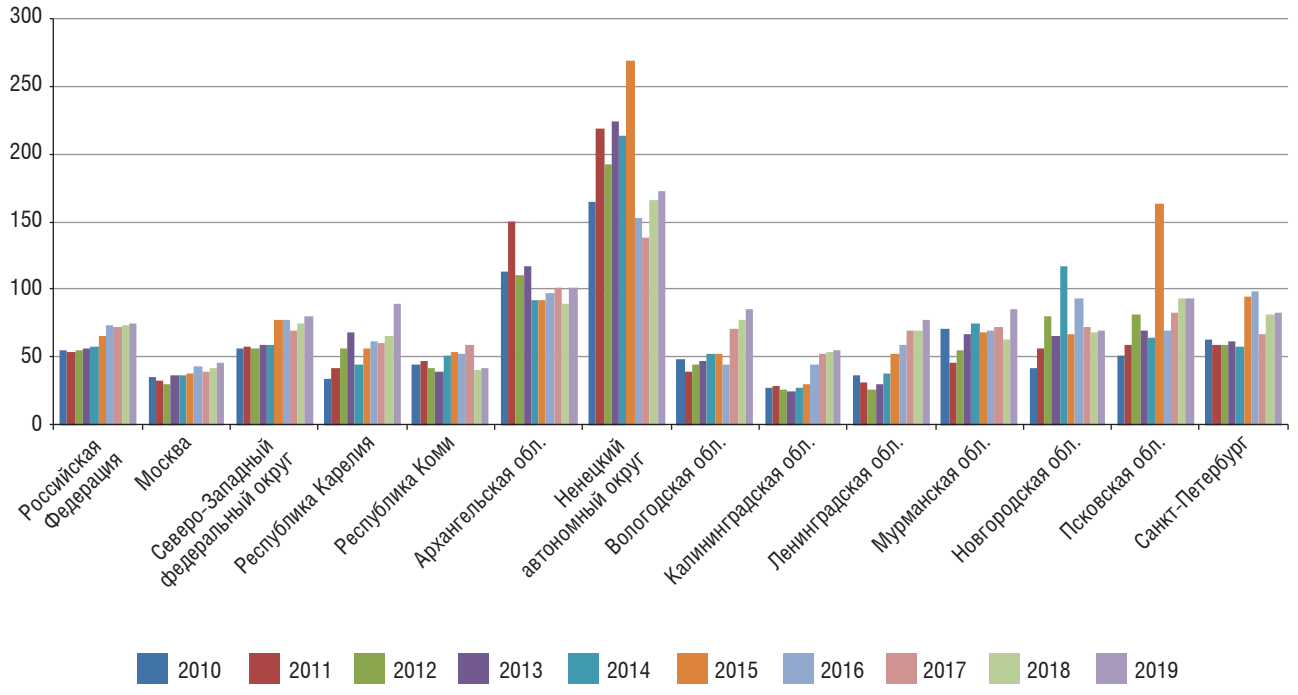


Рис. 1. Первичная заболеваемость бронхиальной астмой взрослого населения Российской Федерации, Москвы и субъектов Северо-Западного федерального округа в 2010–2019 гг. (на 100 тыс. взрослого населения)

В результате проведенного ранжирования по возрастанию средних показателей общей заболеваемости БА на 100 тыс. взрослого населения за период 2010–2019 гг. регионы СЗФО распределились в следующем порядке (табл. 4): первое место занимает Архангельская область (1809,4±55,5), второе — Псковская область (1303,78±159,9), третье — Мурманская область (1172,3±39,0), четвертое — Санкт-Петербург (1135,1±39,0), пятое — Ненецкий автономный округ (1087,9±47,8), шестое — Республика Коми (996,9±54,0) седьмое — Новгородская область (994,4±28,2), восьмое — Республика Карелия (930,8±28,2), девятое — Вологодская область (742,0±36,3), десятое — Ленинградская область (643,7±32,1) и одиннадцатое — Калининградская область (472,5±35,9).

Начиная с 2010 г. наблюдалась тенденция к росту показателей общей заболеваемости БА взрослого населения СЗФО в целом, и за период 2010–2019 гг. ее прирост составил 31,2%. В этот период наблюдения она постоянно превышала общероссийский уровень, а также уровни заболеваемости в большинстве субъектов СЗФО, за исключением Архангельской, Мурманской, Псковской областей и Санкт-Петербурга (рис. 2, см. табл. 2).

Причины региональных различий показателей первичной и общей заболеваемости взрослого населения БА в настоящее время остаются неясными [5, 9]. БА относится к числу заболеваний, наиболее связанных с факторами внешней среды: климатическими и антропогенными. Больные БА в связи с низким порогом их бронхиальной чувствительности проявляют повышенную реактивность к изменению метеорологической и экологической ситуации. Вклад фактора аэрозагрязнения в распространенность бронхолегочной патологии составляет 20% [8]. Показатели заболеваемости БА выше в неблагоприятных условиях антропогенного загрязнения воздуха, в крупных промышленных городах, а также в районах с высокой плотностью населения [4]. Выявленные значительные различия в показателях заболеваемости БА взрослого населения в регионах СЗФО и различная их динамика по годам в ряде регионов должны быть предметом дальнейших исследований для выяснения причинно-следственных механизмов таких различий.

Одним из факторов, определяющим эти различия, может быть увеличение обращаемости взрослого населения СЗФО за медицинской помощью, улучшение диагностики БА врачами первичного звена, большая

Таблица 4

Статистические показатели динамических рядов общей заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения Российской Федерации, Москвы и регионов Северо-Западного федерального округа в 2010–2019 гг. (на 100 тыс. взрослого населения)

Субъекты Федерации	Размах	Минимум	Максимум	Среднее	Стд. ошибка среднего	Стд. отклонение	Дисперсия
Российская Федерация	216,1	859,1	1075,2	951,5	24,1	76,2	5804,6
Москва	37,8	1042,6	1080,4	1059,8	4,5	14,2	200,7
Северо-Западный федеральный округ	298,5	934,6	1233,1	1031,3	32,2	101,7	10348,4
Республика Карелия	285,4	769,1	1054,5	930,8	28,2	89,1	7943,9
Республика Коми	560,9	810,6	1371,5	996,9	54,0	170,9	29203,0
Архангельская область	537,5	1497,9	2035,4	1809,4	55,5	175,6	30848,5
Ненецкий автономный округ	457,7	898,7	1356,4	1087,9	47,8	151,2	22859,7
Вологодская область	341,8	598,8	940,6	742,0	36,3	114,8	13187,1
Калининградская область	264,9	353,1	618,0	472,5	35,9	113,4	12870,3
Ленинградская область	335,3	569,3	904,6	643,7	32,1	101,5	10309,3
Мурманская область	326,3	985,4	1311,7	1172,3	39,0	123,3	15193,1
Новгородская область	204,4	915,8	1120,2	994,4	28,2	89,2	7960,9
Псковская область	1483,1	721,1	2204,2	1303,8	159,9	505,7	255721,7
Санкт-Петербург	219,0	1035,6	1254,6	1135,1	21,8	69,0	4767,4

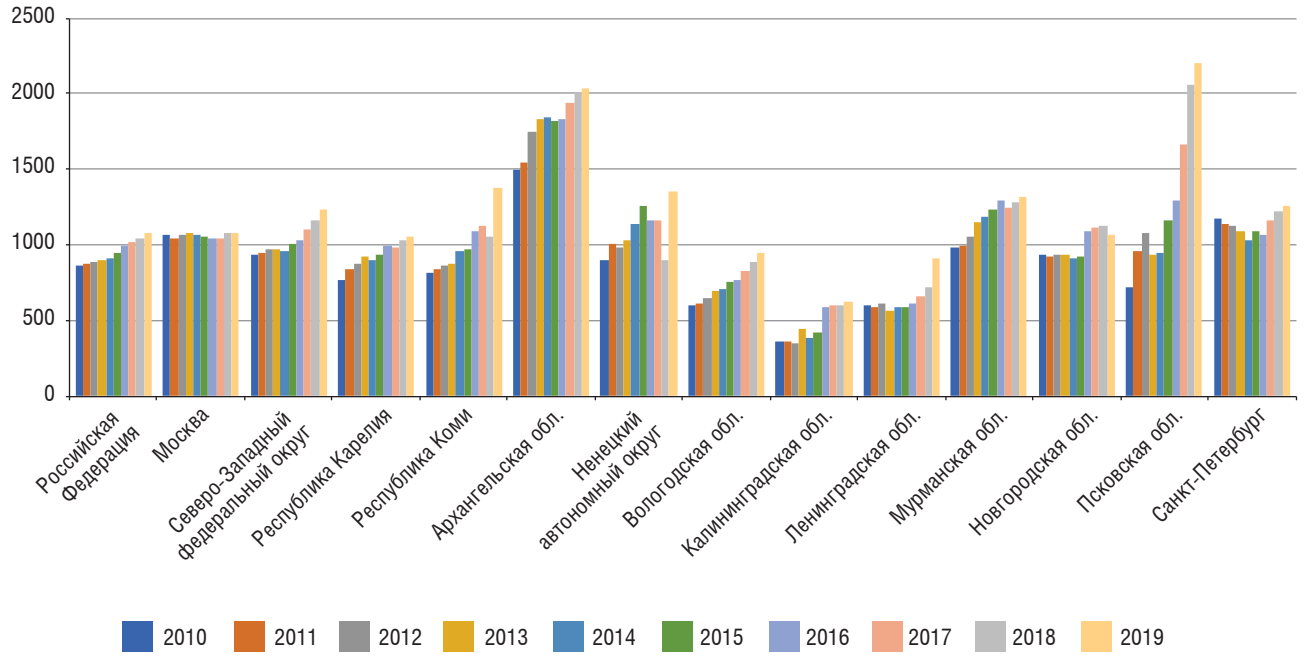


Рис. 2. Общая заболеваемость бронхиальной астмой взрослого населения Российской Федерации, Москвы и регионов Северо-Западного федерального округа в 2010–2019 гг. (на 100 тыс. взрослого населения)

доступность квалифицированной пульмонологической помощи.

В доступной литературе нет данных о показателях смертности от БА взрослого населения субъектов СЗФО, поэтому можно ориентироваться на данные всего населения субъектов СЗФО, учитывая, что общая статистика числа умерших от БА незначительно больше статистики числа взрослых умерших от БА. Так, например, в 2017 г. в СЗФО от БА умерло только 2 детей: 1 — в СПб и 1 — в Ленинградской области, и в то же время взрослых от БА умерло 95.

Всего в РФ в 2019 г. было зарегистрировано 1130 случаев смерти от БА (в 2018 г. — 1251 случай, в 2017 г. — 1355 случаев). Анализ динамики имеющихся в сборниках МЗ данных о смертности от БА среди населения России показал, что за период с 2010 по 2017 г. уровень смертности снизился на 43,8%. Среди населения СЗФО в целом снижение составило 41,7% (табл. 5).

Наиболее высокий уровень смертности от БА отмечен в 2010 г. — 1,6 случая на 100 тыс. населения, наиболее низкий — в 2016 г. (0,5 случаев). Сравнительный анализ показал, что уровень смертности от БА в 2017 г. среди населения России на 22,2% выше, чем среди населения СЗФО (РФ — 0,9 на 100 тыс. населения, СЗФО — 0,7). Субъектами наибольшей смертности от БА среди населения СЗФО в 2017 г. являлись: Ленинградская область — 1,5 на 100 тыс. населения, Республика Коми — 1,2 на 100 тыс. населения и Республика Карелия — 1,0 на 100 тыс. населения. Обращает на себя внимание резкое снижение смертности от БА за 2010–2017 гг. в Мурманской (на 90,9%), Вологодской (на 81,3%), Новгородской (на 81,3%), и в Псковской областях (на 64,7%), что свидетельствует о принятых мерах по улучшению медицинской помощи при тяжелой БА в этих субъектах СЗФО.

На рис. 3 показано, что при общей тенденции снижения общей смертности от БА в субъектах СЗФО в 2010–2017 гг. наблюдаются неравномерные скачкообразные изменения этих показателей практически во всех субъектах СЗФО, причем эти скачки не синхронизированы в большинстве случаев ни по регионам, ни по годам. Можно отметить, что в 2010 и в 2014 гг. пики смертности были отмечены в Республике Карелия, в Вологодской и Ленинградской областях. Вполне возможно, что это было связано с лесными пожарами и задымленностью территорий в эти годы. Требуется дальнейшее углубленное изучение причин этих скачков показателей смертности от БА.

Заключение

Сравнительный анализ за 2010–2019 гг. выявил, что уровни как общей, так и впервые выявленной заболеваемости БА взрослого населения СЗФО могут быть оценены как невысокие по общемировым критериям. Продолжает существовать разрыв данных между официальной и эпидемиологической статистикой распространенности БА в России. Динамика основных эпидемических показателей по заболеваемости БА в субъектах СЗФО в целом имеет тенденцию к росту. Их уровень в ряде субъектов значительно выше среднего

Таблица 5

Общая смертность по причине бронхиальной астмы населения Российской Федерации, Москвы и регионов Северо-Западного федерального округа в 2010–2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Субъекты Федерации	2010	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Прирост в 2017 к 2010 г., %
Российская Федерация	1,6	1,3	1,2	1,2	1,1	1	0,9	–43,8
Москва	1,1	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6	–45,5
Северо-Западный федеральный округ	1,2	0,9	0,7	0,9	0,7	0,6	0,7	–41,7
Республика Карелия	0,9	0,6	0,6	1,6	0,5	0,5	1	11,1
Республика Коми	1,4	0,9	1	0,8	0,9	0,8	1,2	–14,3
Архангельская область	0,7	0,8	0,4	0,7	1,1	0,5	0,5	–28,6
Вологодская область	1,6	0,9	0,8	1,3	0,9	0,7	0,3	–81,3
Калининградская область	0,7	1,1	1,1	1,7	1,1	1,3	0,7	0,0
Ленинградская область	1,9	0,9	0,7	1,6	0,8	0,8	1,5	–21,1
Мурманская область	1,1	0,5	0,8	0,4	0,8	0,5	0,1	–90,9
Новгородская область	1,6	0,5	0,2	0,8	0,8	0,3	0,3	–81,3
Псковская область	1,7	2,9	2	1,5	2,3	0,9	0,6	–64,7
Санкт-Петербург	0,9	0,8	0,5	0,5	0,3	0,4	0,6	–33,3

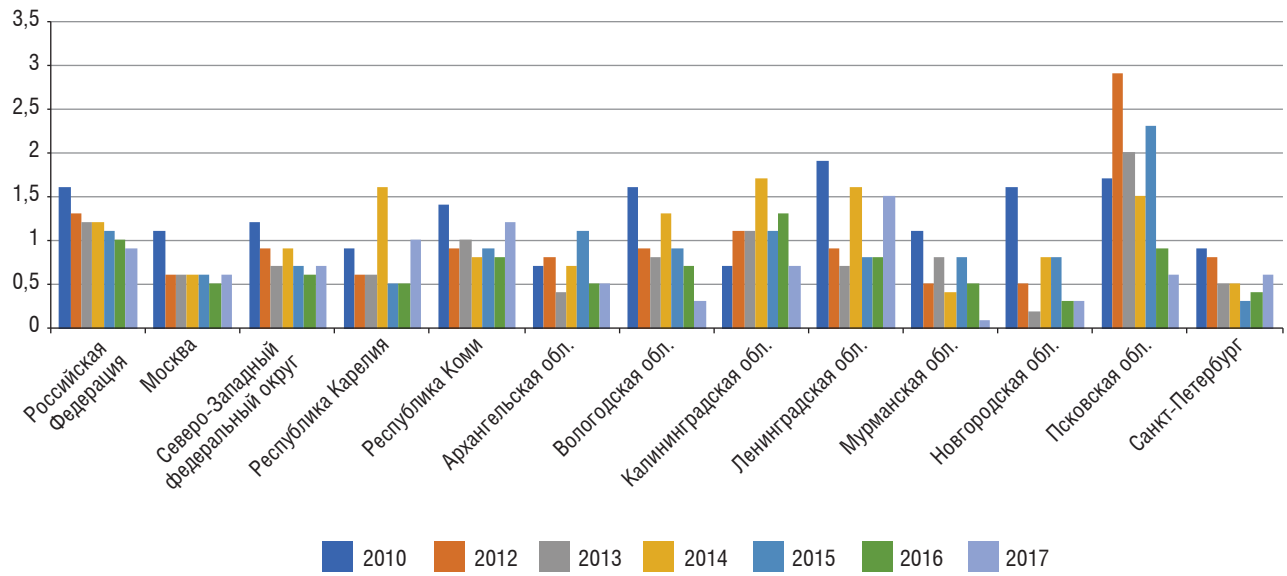


Рис. 3. Общая смертность по причине бронхиальной астмы населения Российской Федерации, Москвы и регионов Северо-Западного федерального округа в 2010–2017 гг. (на 100 тыс. населения)

по Российской Федерации. Наиболее стабильно неблагополучная обстановка наблюдается в Ненецком автономном округе, Архангельской и Псковской областях. Улучшается ситуация в Калининградской и Вологодской областях. В Санкт-Петербурге наметилась тенденция к росту заболеваемости БА в последние годы.

Сравнительно более высокие показатели заболеваемости БА взрослого населения ряда субъектов СЗФО обусловлены как наличием общепризнанных факторов, способствующих развитию данной патологии (факторы, связанные с экологией, загрязненностью внешней среды, воздуха и климатогеографические особенности), так и улучшением диагностики БА, в том числе и за счет повышения качества постдипломного образования врачей СЗФО по профилю «Пульмонология».

Список литературы

1. *Илькович М.М., Суховская О.А., Илькович Ю.М., Шкляревич Н.А.* Болезни органов дыхания в Санкт-Петербурге в 2007 году (анализ состояния и тенденции). Болезни органов дыхания 2008; (1): 3 [*Il'kovich M.M., Sukhovskaya O.A., Il'kovich Yu.M., Shklyarevich N.A.* Diseases of the respiratory system in St. Petersburg in 2007 (analysis of the state and trends). Bolezni organov dykhaniya 2008; (1): 3 (In Russ.)].
2. *Нечаева О.Б.* Оценка результативности медицинской помощи при болезнях органов дыхания. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2014 [*Nechaeva O.B.* Evaluation of the effectiveness of medical care for respiratory diseases. M.: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2014 (In Russ.)].
3. *Титова О.Н., Куликов В.Д.* Заболеваемость и смертность от болезней органов дыхания взрослого населения Санкт-Петербурга. Медицинский альянс 2017; (3): 42 [*Titova O.N., Kulikov V.D.* Incidence and mortality from diseases of the respiratory organs of the adult population of St. Petersburg. Medicinskij al'yans 2017; (3): 42 (In Russ.)].
4. *Титова О.Н., Козырев А.Г., Суховская О.А.* Влияние различных факторов риска на течение и прогноз бронхиальной астмы. Врач 2013; (6): 85–87 [*Titova O.N., Kozyrev A.G., Sukhovskaya O.A.* Influence of various risk factors on the course and prognosis of bronchial asthma. Doctor 2013; (6): 85–87 (In Russ.)].
5. *Титова О.Н., Куликов В.Д.* Динамика показателей заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения Санкт-Петербурга. Медицинский альянс 2017; (1): 59–67 [*Titova O.N., Kulikov V.D.* Dynamics of the rates of bronchial asthma morbidity in the adult population of St. Petersburg. Medicinskij al'yans 2017; (1): 59–67 (In Russ.)].
6. *Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В.* Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. Пульмонология 2018; 28 (3): 341–358 [*Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V.* Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. Pulmonologiya 2018; 28 (3): 341–358 (In Russ.)]. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2016). https://ria.ru/society/20090505/169660444.html
8. Пульмонология: Национальное руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Pulmonology: National leadership. Pod red. A.G. Chuchalina. M.: GEOTAR-Media, 2016. http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437872.html3 (In Russ.)].
9. *Пивоварова Г.М., Лакеенков Н.М., Коломенская Т.В., Козар Я.В.* Анализ первичной заболеваемости астмой и астматическим статусом среди населения федеральных округов Российской Федерации (2008–2018 гг.). Электронный сборник научных трудов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова 2020. С. 189–196 [*Pivovarova G.M., Lakeenkov N.M., Kolomenskaya T.V., Kozar Ya.V.* Analysis of the primary incidence of asthma and status asthma among the population of the federal districts of the Russian Federation (2008–2018). Electronic collection of scientific papers of the V All-Russian scientific-practical conference with international participation. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 2020; 189–196 (In Russ.)].
10. *Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А.* Пассивное курение и болезни органов дыхания. Медицинский альянс 2016; (3): 73–77 [*Titova O.N., Kulikov V.D., Sukhovskaya O.A.* Passive smoking and respiratory diseases. Meditsinskii al'yans 2016; (3): 73–77 (In Russ.)].
11. *Козырев А.Г., Суховская О.А.* Оценка статуса курения у больных бронхиальной астмой. Болезни органов дыхания 2009; (1): 18 [*Kozyrev A.G., Sukhovskaya O.A.* Evaluation of smoking status in patients with bronchial asthma. Bolezni organov dykhaniya 2009; (1): 18 (In Russ.)].
12. *Березин И.И.* Загрязнение атмосферного воздуха как фактор развития болезней дыхательной системы. Здоровье населения и среда обитания 2018; 1 (298): 7–10 [*Berezin I.I.* Air pollution as a factor in the development of diseases of the respiratory system. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya 2018; 1 (298): 7–10 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 30.06.2021 г.

Сведения об авторах:

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

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

УДК 616.72-018.3-003.93 doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-40-49

Регенеративная реабилитация при повреждениях хрящевой ткани (обзор литературы)

С.Г. Щербак[1,2], О.В. Шнейдер[2], С.В. Макаренко[1,2], Т.А. Камилова[2], А.С. Голота[2]

[1] Санкт-Петербургский государственный университет
[2] Городская больница № 40, Санкт-Петербург

Regenerative rehabilitation in injuries of cartilaginous tissue (review)

S. Scherbak[1,2], O. Shneider[2], S. Makarenko[1,2], T. Kamilova[2], A. Golota[2]

[1] St. Petersburg State University
[2] City Hospital N 40, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Обзорная статья посвящена анализу современного состояния регенеративно-реабилитационного лечения в ортопедии, возможностям восстановления функциональной хрящевой ткани, утраченной в результате старения, травм или болезней. Представлен обзор основных методов и подходов, позволяющих проводить эффективные регенеративно-реабилитационные мероприятия. Изучение молекулярно-генетических основ механотрансдукции и механотерапии позволит идентифицировать гены и молекулы, уровни экспрессии которых могут служить биомаркерами эффективности регенеративно-реабилитационных мероприятий. Эти механизмы представляют собой потенциальные терапевтические мишени для стимуляции регенерации хряща. Основное внимание обращается на выбор индивидуального подхода, как при проведении фундаментальных научных исследований, так и разработке программ реабилитации. Все это позволит значительно улучшить результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: хрящ, реабилитация, регенерация, остеоартроз, физиотерапия, механотрансдукция, механотерапия, молекулярно-генетический механизм

Summary

The review article is devoted to the analysis of the current state of regenerative and rehabilitative treatments in orthopedics, the possibilities of restoring the functioning of cartilaginous tissue lost due to aging, injuries or diseases. An overview of the main methods and approaches to enable effective regenerative and rehabilitation measures is given. The study of the molecular genetic basis of mechanotransduction and mechanotherapy will allow to identify genes and molecules, the expression levels of which can serve as biomarkers of the effectiveness of regenerative-rehabilitation measures. These mechanisms are potential therapeutic targets for stimulating cartilage regeneration. The focus of the article is on the choice of an individual approach, both when conducting basic scientific research and developing rehabilitation programs. All this will significantly improve patient outcomes.

Key words: cartilage, rehabilitation, regeneration, osteoarthritis, physiotherapy, mechanotransduction, mechanotherapy, molecular genetic mechanism

Введение. Регенеративная реабилитация

Регенеративная медицина и реабилитационная медицина стремятся восстановить функционирование ткани, утраченной в результате старения, травм или болезней. В большинстве случаев они применяются последовательно, с регенеративным компонентом, предшествующим физиотерапии. За последнее десятилетие стало очевидно, что эта дихотомия неверна и что клинические результаты намного лучше, когда приемы регенеративной и реабилитационной медицины объединяются на ранней стадии. Протоколы реабилитации доставляют клинически значимые биофизические стимулы, характер которых варьируется в зависимости от области применения. Реабилитационная медицина может предоставлять различные физические стимулы, среди них механическая стимуляция имеет наиболее очевидное отношение к ортопедии.

Реабилитационные стратегии усиливают регенеративные процессы путем стимуляции клеточных механотрансдуктивных путей. Это привело к включению реабилитационных стратегий в сферу регенеративной медицины. По определению Общества по исследованиям и обучению в области регенеративной реабилитации (The Alliance for Regenerative Rehabilitation Research and Training), регенеративная реабилитация — это «интеграция принципов и подходов из областей реабилитационной науки и регенеративной медицины» [1]. Концепция влияния биофизических сигналов на функцию стволовых клеток и регенерацию тканей непосредственно связана с реабилитационной медициной — клинической областью, которая объединяет физические стимулы и функциональные результаты. В некоторых случаях «предварительная реабилитация» или выполнение программы упражнений до хирургической травмы могут стимулировать стресс-реакцию ткани и оптимизировать способность к восстановлению. Физиотерапия имеет множество медиаторов, значимых для регенерации тканей. Регенеративную реабилитацию можно рассматривать как подход к трансляционной механобиологии, в которой механические сигналы направляют дифференцировку и функционирование клеток с помощью реабилитационных процедур. Физическая терапия — незаменимый инструмент интеграции технологий регенеративной медицины с реабилитацией.

Механотрансдукция и механотерапия хрящевой ткани

Почти каждое физиотерапевтическое вмешательство в ортопедической реабилитации включает в себя механические силы, создаваемые с помощью лечебной физкультуры (ЛФК). W.R. Thompson и соавт. определяют термин «механотерапия» как «любое вмешательство, которое использует механические силы с целью изменения молекулярных путей и индукции клеточного ответа, усиливающего рост, моделирование, ремоделирование или восстановление тканей» [2].

Биомеханические сигналы играют важную роль в развитии и гомеостазе опорно-двигательного аппарата. Морфогенез является каскадом биомеханических сигнальных трансдукций, которые индуцируют молекулярные события, способствующие формированию тканей. Взаимодействие сжимающих, растягивающих и сдвиговых сил организует экспрессию генов в клетке. Хотя почти все исследованные типы клеток демонстрируют значимые ответы на биомеханические стимулы, точные паттерны экспрессии генов охарактеризованы недостаточно. Природа и время приложения сил, а также биохимические и физические свойства внеклеточного матрикса (ВКМ), окружающего клетки, одинаково важны для клеточных реакций. При изучении клеточного механочувствительного механизма наибольшее внимание сосредоточено на оси передачи сигналов ВКМ–интегрин–цитоскелет. Интегрины — трансмембранные рецепторы, которые соединяются вне клетки с белками ВКМ и внутри клетки с цитоскелетом, состоящим в основном из актиновых филаментов. Цитоскелет обеспечивает структурную целостность путем создания динамического баланса между противодействующими силами сжатия и растяжения. Любое изменение соотношения сил в ВКМ, к которому прикреплена клетка, приводит к конформационным изменениям цитоскелета, изменяющим структуру хроматина и модулирующим транскрипционную активность генов через прямые связи между цитоскелетом и ДНК или посредством взаимодействий между интегринами и внутриклеточными сигнальными молекулами. Кроме того, нарушение механического гомеостаза одной клетки может быть перенесено в соседние клетки через адгезионные комплексы [2].

Многие типы клеток реагируют на механические раздражители: хондроциты, фибробласты, стволовые клетки и др. Механизмы клеточной чувствительности и реагирования на механические нагрузки — это взаимодействия типа клетка–клетка, клетка–матрикс и клетка–просвет посредством рецепторов клеточной поверхности, интегринов, адгезионных комплексов и активируемых растяжением ионных каналов [3]. Механотрансдукция как преобразование механических стимулов в клеточный и молекулярный ответ представляет собой основной компонент адаптивной способности тканей в ответ на механические раздражители и подразумевает наличие в клетке механизма для восприятия сигнала [2].

Цитоскелет клетки может генерировать и реагировать на силы, действующие на клеточную мембрану и побуждающие клетки деформироваться, мигриро-

вать, пролиферировать или воздействовать на свое окружение в соответствии с механическими сигналами, которые они получают от своего окружения. Механочувствительные рецепторы клеточной поверхности (активированные растяжением ионные каналы, интегрины и рецепторы факторов роста) получают и передают биохимические и механические сигналы, влияющие на поведение клеток [3].

Активируемые растяжением ионные каналы — это трансмембранные белки, которые создают в клеточной мембране поры для прохождения кальция и других катионов. Механически индуцируемое натяжение мембраны открывает ионные каналы, чтобы обеспечить ремоделирование цитоскелета и подвижность клеток. Рецепторы факторов роста ассоциируются с другими механочувствительными рецепторами в клеточной мембране и передают сигналы, которые влияют на структуру и функцию цитоскелета, повышая или понижая уровень генетической активности определенного набора генов, от которого зависит выбор между ростом, дифференцировкой и гибелью клеток. Пути сигнальной трансдукции от рецептора до трансляции белка реагируют на механическое возмущение.

Как только клетка обнаружила местный механический стимул, сигнал должен быть преобразован в биохимический ответ. Преобразованный в биохимический сигнал механический стимул передается либо в ядро, либо в эффекторные клетки. Поскольку существует множество потенциальных механосенсорных механизмов, есть также множество сигнальных путей, которые модулируют экспрессию панели механочувствительных генов. Нарушения механотрансдукции приводят к развитию ряда костно-мышечных расстройств, от остеоартроза до мышечной дистрофии и саркопении. Идентификация молекул, участвующих в механотрансдукции, может выявить новые мишени для терапевтического вмешательства при расстройствах механотрансдукции и стимуляции регенерации костно-мышечных тканей [2].

Хрящ является механочувствительной тканью, то есть он может воспринимать и реагировать на биомеханические сигналы. Существует три типа хрящевых тканей, которые воспринимают биомеханические раздражители: гиалиновый (суставной) хрящ, фиброхрящ и эластичный хрящ. Гиалиновый хрящ представляет собой бессосудистую ткань, присутствующую на суставных поверхностях, которая поглощает нагрузки и рассеивает силы трения, возникающие в суставах. Фиброхрящ и эластичный хрящ васкуляризированы. Эластичный хрящ обеспечивает гибкость тканям, фиброхрящ также принимает участие в поглощении нагрузок и облегчении плавных движений суставов. Молекулярный подход показал, что специфические биомеханические стимулы и клеточные взаимодействия генерируют внутриклеточные сигналы, которые являются мощными индукторами или супрессорами провоспалительных и репаративных генов в хондроцитах. Статические и динамические биомеханические силы больших величин индуцируют провоспалительные гены и ингибируют синтез матрикса. Напротив, динамические биомеханические сигналы низких/физиологических величин являются мощными противовоспалительными сигналами, которые ингибируют индуцированную интерлейкином-1β транскрипцию провоспалительных генов и отменяют индуцированное IL-1β/TNF-α ингибирование синтеза матрикса. Факторы транскрипции ядерного фактора NF-κB идентифицированы как ключевые регуляторы опосредованного биомеханическими сигналами про- и противовоспалительного действия, в частности регулируют экспрессию цитокиновых генов, пресекая сигнальный каскад NF-κB. Эти данные дают представление о том, как биомеханические сигналы регулируют воспалительную и репаративную транскрипцию генов, подчеркивая их потенциал в усилении способности хондроцитов сдерживать воспаление в пораженных суставах [4].

Основной функцией хондроцитов является поддержание гомеостаза ВКМ для механической поддержки суставов. Каждый хондроцит размещен в хондроне, тонком перицеллюлярном матриксе внутри ВКМ суставного хряща, который считается механической единицей хряща. Хондрон передает множество силовых сигналов между ВКМ и хондроцитом: напряжение сдвига, осмотическое и гидростатическое давление, сжатие, растяжение. Все они специфически регулируют генетические реакции при физиологической нагрузке на суставы. Динамическое, циклическое сжатие и гидростатическое давление усиливают синтез белков ВКМ — аггрекана и коллагена типа II, в то время как статическое сжатие подавляет, напряжение сдвига вызывает большее усиление транскрипции и синтеза белков ВКМ протеогликана и коллагена в хондроцитах, чем компрессионная нагрузка, а чрезмерное сжатие имитирует действие провоспалительного цитокина IL-1β и индуцирует быструю ядерную транслокацию фактора NF-κB, что приводит к артритным изменениям [3].

Хондроциты хряща представляют собой механочувствительные клетки, которые могут воспринимать механические сигналы и реагировать на них путем преобразования физических сигналов в биохимические события, регулируя молекулярные сети. Эти клетки синтезируют гликозаминогликаны и богатый коллагеном типа II ВКМ, необходимые для поддержания, укрепления и регенерации здорового хряща. Физическая активность жизненно важна для поддержания целостности и гомеостаза хряща в здоровых суставах.

Упражнения низкой интенсивности являются мощным регулятором транскрипции генов, которые участвуют в улучшении общего состояния хряща и способствуют профилактике воспаления, подобного тому, которое наблюдается в начале остеоартроза (ОА). Во время воспаления повышенная активность провоспалительных генов ставит под угрозу способность хондроцитов синтезировать ВКМ, приводя к потере целостности хряща и развитию ОА. Адекватные физические нагрузки (регулярные аэробные упражнения) полезны при ОА, снижают уровень цитокинов и их рецепторов в плазме и суставах, уменьшают боль и увеличивают подвижность суставов у пациентов с ОА. Помимо положительного воздействия на воспаленные суставы, физические упражнения считаются анаболической терапией для хряща — увеличивают содержание гликозаминогликанов в синовиальной жидкости, улучшают функцию суставов и работу мышц, задерживают появление симптомов у пациентов с высоким риском ОА [5].

Пористый структурированный ВКМ хряща — это вязкоупругий материал, который состоит из жесткого органического коллагенового компонента и агрегированных протеогликанов, интегрированных с гидратированным интерстициальной жидкостью компонентом. Только 5% объема суставного хряща занимают резидентные хондроциты, остальной объем хряща занят ВКМ и интерстициальной жидкостью. Комбинация сигналов, генерируемых потоком жидкости, связанных с матриксной механотрансдукцией, индуцирует сложную последовательность сигнальных каскадов и в конечном счете зависимый от биомеханических сигналов транскрипционный ответ. Сеть фибриллярного коллагена, особенно коллагена типа II (COL2), и отрицательно заряженных аггреканов (ACAN) определяет матриксную сигнальную трансдукцию, необходимую для стимуляции хондроцитов, которая позволяет регулировать динамическую жесткость, а также сопротивляемость силам трения суставного хряща в физиологических условиях. Биомеханические сигналы, генерируемые во время движения суставов, являются важными компонентами способности клеток и тканей поддерживать гомеостаз, а также регенерировать и восстанавливаться после повреждений [4].

Экспрессия генов в хондроцитах при сжатии зависит от величины, частоты и продолжительности приложенных сжимающих сил. Динамическое сжатие хрящевых эксплантатов при малых значениях (3–5% деформации), прерывистое или периодическое, приводит к циклическим изменениям давления, деформации и потока жидкости в хряще. Экспрессия гена *COMP* (cartilage oligomeric matrix protein) в хондроцитах при динамическом сжатии показала, что направление, ориентация и периодичность приложенных сил, а также период культивирования влияют на профиль экспрессии хондроцитарных генов. Динамическое сжатие усиливает экспрессию анаболических генов, таких как *ACAN*, *COL2A1* и *TIMP3* (tissue inhibitor of metalloproteinase 3), подавляя при этом экспрессию генов матриксных металлопротеиназ (MMP). Важно подчеркнуть, что слабые сжимающие силы являются противовоспалительными по своей природе. Когда хондроциты, посеянные в скаффолд из агарозного гидрогеля, стимулировали экзогенным IL-1β, компрессия с 15%-ной деформацией подавляла экспрессию генов *ADAMTS4* и *ADAMTS5* (аггреканазы 1 и 2), но не *MMP3*. Сжатие также предотвращает подавление гена *ACAN* при наличии воспаления, ингибирует экспрессию IL-1β-индуцибельных нитрооксидсинтетазы (INOS/NOS2A) и циклооксигеназы 2 (COX2)/PTGS2 (prostaglandin G/H synthase 2) и активирует синтез простагландинов и клеточное деление в присутствии или в отсутствие IL-1β. Интересно, что воздействие на хондроциты динамического сжатия более высоких величин всего за 1 ч может оказаться травмирующим, вызывая образование оксида азота, COX2/PTGS2, простагландина E2 (PGE2) и MMP1 и ингибируя экспрессию мРНК декорина. Аналогичным образом, длительное (24–48 ч) сжатие является катаболическим фактором — существенно подавляет экспрессию ACAN и COL2A1 и усиливает экспрессию MMP3, MMP9, MMP13 и ADAMTS4, вызывая разрушение хряща. В отличие от динамической нагрузки, статическое сжатие неизменно подавляет экспрессию анаболических генов и усиливает экспрессию катаболических (*MMP3*, *MMP9*, *MMP13, ADAMTS4*) и воспалительных (*TNFA*, *COX2*/*PTGS2*, *INOS*/*NOS2A*) генов, активирует IL-1-сигналинг, повышая экспрессию генов IL-1α, IL-1β и NOS2A как в присутствии, так и в отсутствие антагониста рецептора IL-1 (IL-1Ra) [4].

Во время движения сустава, помимо сжимающих сил, хондроциты в хряще подвергаются растягивающим и сдвиговым силам. Изучение растяжимости и сжимаемости хряща показало, что вязкоупругость, зависящая от потока жидкости, доминирует в ответе хряща на сжатие, в то время как внутренняя вязкоупругость твердого матрикса доминирует в ответе на растяжение. Кроме того, динамический модуль сжатия хряща критически зависит от повышенных значений динамического модуля упругости при растяжении, что позволяет предположить, что во время движения сустава возникают растягивающие силы. Хондроциты различают и реагируют на растягивающие силы, как и на сжатие, в зависимости от величины. При низких величинах растягивающие силы действуют как мощные противовоспалительные сигналы и ингибируют транскрипцию IL-1β-, TNF-α- и липополисахарид-индуцированных провоспалительных генов. Однако при высоких/гиперфизиологических величинах эти

сигналы действуют как травматические и индуцируют выработку провоспалительных медиаторов NOS2A, COX2, MMP и оксида азота, независимо от присутствия воспалительного стимула. Динамическое растяжение малой величины (удлинение на 2,5–7,5%) значительно подавляет IL-1β- и TNF-α-зависимую экспрессию INOS/NOS2A, COX2/PTGS2, MMP13 и MMP1, а также продукцию PGE2 и оксида азота в суставных хондроцитах. Циклическое растяжение также ингибирует деградацию хряща, повышая экспрессию мРНК *TIMP2* и *COL2A1* после их IL-1β-зависимой супрессии. Кроме того, циклическое растяжение может усиливать восстановление хряща, облегчая индукцию мРНК *ACAN* и ослабляя или отменяя IL-1β-индуцированную супрессию синтеза протеогликанов, который является важным регулятором восстановления хряща. Таким образом, силы растяжения малых величин оказывают не только противовоспалительные, но и репаративные эффекты. Механические сигналы ингибируют экспрессию провоспалительных генов как в хондроцитах, так и в фиброхондроцитах, порог их чувствительности различается в зависимости от типа клеток. Динамическое растяжение регулирует основной сигнальный путь транскрипционного фактора NF-κB, посредством которого механические сигналы преобразуются в функциональные реакции, чтобы индуцировать или ингибировать транскрипцию провоспалительных генов. Провоспалительный ответ суставных хондроцитов, подвергнутых деформации растяжения высоких величин, сопровождается ядерным импортом NF-κB. И наоборот, биомеханические сигналы меньших значений ингибируют ядерную транслокацию NF-κB и действуют как мощные ингибиторы IL-1β- и TNF-зависимой транскрипции провоспалительных генов [4].

Индуцированное потоком жидкости напряжение сдвига регулирует метаболизм суставных хондроцитов, приводя к высвобождению растворимых медиаторов и макромолекул ВКМ. Вызванные сдвигом экспрессия мРНК *NOS2A* и продукция оксида азота ассоциированы со снижением экспрессии мРНК для белков хрящевого матрикса ACAN и COL2α1. Силы сдвига жидкости индуцируют экспрессию мРНК COX2/PTGS2 и подавляют активность фосфоинозитид-3-киназы PI3K, которая, в свою очередь, связана с модуляцией апоптотических и антиоксидантных путей. При циклическом сдвиге продемонстрирована активация транскрипции генов протеогликанов и *COL2A1*. Эти данные свидетельствуют о том, что биомеханические сигналы, вносимые сдвиговой деформацией хондроцитов, являются важным компонентом гомеостаза хряща [4].

Анализ транскриптома выявил пул дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) в хряще крыс, которые ежедневно выполняли физические упражнения в течение 15 дней, по сравнению с контрольными животными, не подвергшимися физической нагрузке. Анализ ДЭГ выявил изменения экспрессии генов на 15-й день ежедневных упражнений: 644 (2,4%) транскрипта были значимо повышены или понижены более чем в 2 раза по сравнению с контролем. Интерпретация системных функций 644 ДЭГ продемонстрировала, что физические упражнения регулируют в общей сложности 147 дискретных метаболических путей в суставном хряще, контролирующих метаболизм; обработку генетической информации; обработку экологической информации; сигнальную трансдукцию и взаимодействие сигнальных молекул; клеточные процессы; системы организменного уровня. Упражнения изменяют экспрессию от 2 до 33 ДЭГ на этих путях для контроля их активации/супрессии. Многие из этих ДЭГ регулируют более одного метаболического пути на клеточном и организменном уровнях. Например, физическая активность регулирует сигнальный путь PI3K-AKT, который, в свою очередь, регулирует 18 различных путей (ДЭГ *BCL2*, *FGF3*, *FGF14*, *FGF2*, *GNG11*, *HSP90*, *ITGA5*, *PRKCA*, *IL1* и *THBS2*), контролирующих гликолиз, клеточный цикл и другие метаболические пути, что демонстрирует комплексность генной регуляции с помощью упражнений. Физические упражнения активируют ДЭГ, необходимые для биосинтеза ВКМ (*DCN*, *CILP*, *ELN*, *VCAN*, *CHST1*, *CHST3*, *HS3ST1*, *CYTL1* и *FGF2*), ДЭГ ингибиторов ВКМ-деградирующих ферментов (*TIMP4*, *SERPINA1*, *SERPINA3N, SERPINB1A*, *SERPINF1, SERPINB6B*, *AGT*) и подавляют гены протеолитических ферментов — матриксных металлопротеиназ *MMP8*, *MMP9*, *MMP14* и протеогликанолитических ферментов *ADAMTS3*, *ADAMTS14* [5].

Вторая важная функция, которую идентифицировал анализ представленности функциональных групп ДЭГ в хондроцитах, связана с воспалительными/иммунными реакциями — активностью цитокинов, хемотаксисом, В-клеточной регуляцией, процессингом антигенов, пролиферацией лейкоцитов, иммунными эффекторными механизмами, фагоцитозом, острым воспалительным ответом, врожденным иммунитетом, защитой от вирусов, противомикробной активностью. Физические упражнения оказывают противовоспалительное действие, подавляя индукцию генов провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α, IL-8) и матриксных металлопротеиназ в воспаленном хряще. В здоровом хряще упражнения активируют растворимые рецепторы-ловушки IL6RA и IL1R2, блокирующие клеточные ответы на воспалительные цитокины, и хемокины лимфоцитов (CXCL13, который локализует В-клетки в фолликулах, и IL-16 — хемоаттрактант для Т-клеток CD4+). Тренировки подавляют TLR-сигналинг, экспрессию генов компонентов комплемента C1qr1, C3 и C7, хемокинов и их рецепторов, провоспалительных ферментов, ингибируют продукцию простаглан-

динов и лейкотриенов. Эти наблюдения позволяют предположить, что опосредованная физическими упражнениями негативная регуляция провоспалительных сигнальных путей является мощным механизмом защиты хряща от воспаления и возникновения артритных заболеваний.

Некоторые ОА-ассоциированные ДЭГ регулируются физическими упражнениями в здоровом хряще. Например, упражнения подавляют экспрессию генов с повышенной активацией при ОА, таких как *PTGS2*, *MMP9*, *MMP8*, *IGF1*, *COLIA1*, *ADAMTS3*, *ADAMTS14*, которые кодируют белки, участвующие в деградации ВКМ и инициации воспалительных каскадов. И наоборот, упражнения повышают активность многих генов, участвующих в синтезе ВКМ, которые подавлены при ОА, — *CHRDL2*, *TNFRSF11B*, *TIMP4*, *THBS2*, *TGFB1*, *MMP3*, *IL1R1*, *IL1R2CILP* и *BMP5*. Высокая представленность функциональных кластеров, связанных с биосинтезом/ремоделированием ВКМ и иммунным ответом, указывает на то, что основным следствием физической нагрузки является поддержание целостности хряща. Идентификация ДЭГ продемонстрировала, что биосинтез структурных белков ВКМ, факторов роста (FGF2, FGF13 и FGF14) и сигнальных молекул индуцирован физическими упражнениями, одновременно ингибирующими экспрессию нехрящевых ДЭГ (*COL9A2*, *COL9A3*, *COL1A2* и *CTSK*). Таким образом, физические упражнения укрепляют здоровые суставы, активируя метаболические пути, необходимые для выработки ВКМ, ограничения разрушения хряща и поддержания специфичного для хряща тканевого фенотипа для защиты его целостности и структурной прочности [6]. Анализ ДЭГ продемонстрировал, что физические упражнения подавляют экспрессию генов в здоровом хряще, которые активируются при ОА и активируют деградацию ВКМ, провоспалительные сигнальные каскады, а также генов, связанных с активацией остеокластов. Упражнения активируют гены, полезные для синтеза ВКМ, но подавленные при ОА. Эта дифференциальная регуляция генов объясняет положительное влияние физических упражнений на предотвращение/задержку начала и прогрессирования ОА. На молекулярном уровне продемонстрировано, что физические упражнения являются надежным способом сохранения здорового хряща. Упражнения регулируют метаболические реакции на клеточном и на системном уровнях, синхронизируют многочисленные генные регуляторные сети для обеспечения здоровья хряща и предотвращения возникновения артритных заболеваний [5].

Травматическое повреждение и остеоартроз — два распространенных вида повреждения хряща, которые приводят к инвалидности и снижению качества жизни. Благотворное влияние непрерывного пассивного движения во время регенерации хряща давно известно, но его механизмы все еще не ясны. Для анализа биологической роли различных нагрузок на клетки и ткани и лучшего понимания клеточных реакций во время дифференцировки и созревания хондрогенных предшественников в направлении зрелого хондроцита эффективно используются биореакторные системы [7]. Хондрон реагирует иначе, чем хондроцит без его перицеллюлярного матрикса, так как зрелый перицеллюлярный матрикс усиливает реакцию клеток на нагрузку. Вклад изменения механореактивности в различные патологические состояния мало изучен. Один из механизмов, посредством которых старение играет дегенеративную роль в гомеостазе хряща, заключается в снижении механореактивности хондроцитов [8]. Кроме того, режимы нагрузки, достаточные для поддержания гомеостаза хряща, не кажутся достаточными для запуска хондрогенного ответа мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга. Реабилитация более эффективна у активных пациентов, чем у малоподвижных, подтверждая экспериментальные данные о том, что физические упражнения усиливают пролиферативную способность МСК [9].

Нормальный гомеостаз хряща зависит от циклической нагрузки, и это частично сопряжено с активацией связанного с матриксом латентного фактора TGF-β. В нативном хряще он сильно подвержен механическому воздействию в поверхностной зоне, но ферментативно регулируется в более глубоких зонах. Механические силы могут индуцировать хондрогенную дифференцировку МСК костного мозга, таких как те, которые присутствуют в микропереломах [10]. Это связано с выработкой и активацией эндогенного фактора TGF-β [11]. В регенерирующей ткани относительный вклад механической и ферментативной активации изменяется по мере созревания ткани и отложения TGF-β-связывающего ВКМ. При дегенерации хряща TGF-β-сигналинг переключается с полезного сигнального пути ALK-5/SMAD2/3 на вредный ALK-1/SMAD1/5/8 [12].

Фактор TGF-β используется в протоколах регенерации хряща. Время воздействия и доза TGF-β, по-видимому, играют важную роль в этом процессе. Изменение частоты и амплитуды нагрузки модулирует ответ, и это частично связано с механической индукцией и активацией эндогенного латентного TGF-β [11]. Механическая активация TGF-β происходит путем сдвига синовиальной жидкости. Механорегуляцию хондрогенеза из МСК человека исследовали с использованием биореактора, который способен применять сжатие, сдвиг или их комбинацию. Комбинация сжатия и сдвига индуцирует хондрогенез МСК в отсутствие экзогенной сыворотки и факторов роста и может привести к гистологическому результату, сходному с нативным хрящом.

Одно лишь сжатие в тех же условиях не дает результата. Однако хондрогенная дифференцировка МСК, индуцированная механической стимуляцией, не совпадает с индуцированной воздействием экзогенного фактора TGF-β. Несмотря на сходство, механически индуцированный хондрогенез человеческих МСК приводит к образованию молекул, не наблюдаемых с использованием экзогенного TGF-β, таких как ангиопоэтин 2, остеопротегерин и оксид азота [11]. Исследования секретома могут привести к выявлению новых терапевтических мишеней, которые могут улучшить результаты терапии. Неясно, как соотнести нагрузку, прикладываемую в исследованиях *in vitro*, с механическими силами, прикладываемыми к дефекту хряща у пациента. Ведется работа по разработке модели остеохондрального дефекта, которая может подвергаться многоосевой нагрузке. Модели, имитирующие конкретную травму пациента и распределение нагрузки, могут быть использованы для распределения нагрузки в месте травмы и оптимизации протокола реабилитации в каждом конкретном случае.

Новая парадигма поддерживает стремление сохранить и по возможности восстановить мениск, учитывая его важность для структурной целостности коленного сустава и риска раннего остеоартроза, связанного с удалением мениска. Физиотерапия остается первой линией лечения боли в колене, вторичной по отношению к разрыву мениска, и должна проводиться при острой и хронической боли в колене. Кроме того, появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что пожилых пациентов со сложными разрывами мениска и дегенеративным артритом не следует подвергать артроскопической операции. Использование ортобиологических препаратов, таких как обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) и МСК, является перспективным в качестве самостоятельного лечения. Мениск на 72% состоит из воды, а остальные 28% — это коллагены, преимущественно типа I, с небольшим количеством коллагенов типов II, III и V, гликозаминогликаны, ДНК и гликопротеины. Периферическое и глубокое расположение коллагена в основном циркулярное, с расположенными в радиальном направлении волокнами, преимущественно в медиальном и поверхностном направлениях. Такое расположение противодействует сжимающим силам, создаваемым большеберцовой костью и бедром и направленным радиально. Протеогликаны — гидрофильные молекулы, которые способствуют большему содержанию воды и амортизационным свойствам мениска благодаря выделению воды из ВКМ [13].

Острые разрывы мениска особенно часто возникают во время спортивных соревнований, требующих сгибания колена при высоких уровнях активности, что создает самый высокий риск травмы мениска [14]. В хронических состояниях пациенты могут жаловаться на боль в колене, связанную с прерывистым отеком и механическими симптомами. Разрывы мениска классифицируются по структуре, местоположению и толщине, как определено при МРТ или артроскопии [15, 16]. Типы разрывов включают в себя вертикальные (продольные или радиальные), горизонтальные и сложные. Вертикальные продольные разрывы приводят к разрушению поверхностных радиальных коллагеновых волокон наряду с циркулярными волокнами. Продольные разрывы также чаще связаны с травмой и обычно происходят в красно-белых и бело-белых зонах мениска. Горизонтальные разрывы включают в себя разделение мениска на два слоя и часто протекают бессимптомно. Радиальные разрывы встречаются чаще в боковом мениске по сравнению с медиальным мениском и вовлекают циркулярные волокна с последующим разрушением кольцевых напряжений. Сложные или дегенеративные разрывы, как правило, имеют множественные конфигурации и являются наиболее распространенным поражением мениска [17].

Успех заживления мениска может варьироваться в зависимости от возраста пациента, продолжительности времени после травмы и типа разрыва. Периферические разрывы мениска могут заживать спонтанно, хотя отмечается плохое внутреннее заживление, когда место разрыва находится во внутренней части ткани мениска, за пределами красно-красной зоны. Миграция околоменисковой ткани и синовиальных клеток по поверхности мениска к месту разрыва имеет жизненно важное значение для заживления в сосудистой зоне, но терпит неудачу в бессосудистой части мениска, что указывает на то, что эти клетки по своей природе неспособны обеспечить достаточную регенерацию. У пациентов старше 40 лет снижена внутренняя клеточность мениска, что, вероятно, способствует плохому заживлению [13].

Проблемой для эффективного заживления мениска является воспалительная среда, присутствующая в синовиальной жидкости в условиях острых или хронических разрывов мениска [18]. Первичные медиаторы воспаления IL-1β и TNF-α ассоциированы с дегенерацией хряща, костными изменениями и синовиальным воспалением при остеоартрозе, их присутствие подавляет восстановление мениска *in vitro*. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF-α сохраняются через 3 месяца после разрыва мениска, а повышенные уровни IL-6 и TNF-α через 18 лет после менискэктомии коррелируют с рентгенографическим прогрессированием остеоартроза. Кроме того, присутствие деградирующих ферментов (металлопротеиназ и аггреканазы) способствует деградации мениска посредством расщепления протеогликана и коллагена. Модификация этой провоспалительной среды в синовиальной жидкости может смягчать ингибирующее действие провоспалительных цитокинов.

Анаболические факторы роста, такие как TGF-β, IGF-1 (insulin-like growth factor-1), FGF (fibroblast growth factor) и VEGF (vascular endothelial growth factor), способствуют ангиогенезу, хондрогенезу и выживанию клеток в условиях разрыва мениска. Индукция этих факторов роста при регенеративном восстановлении мениска является перспективным направлением текущих исследований [13].

Первоначальное неоперативное лечение разрыва мениска зависит от клинической картины и обычно предназначено для пациентов, у которых нет строго ограниченного диапазона движений, фиксации или нестабильности пораженного коленного сустава. Пациентов, которые считаются хорошими кандидатами на консервативное лечение после острой травмы колена, первоначально лечат с помощью покоя, льда, компрессии и приподнятого положения травмированного колена. После этого физиотерапия может помочь в постепенном разрешении симптомов в течение 6 недель. Терапевтическая программа должна быть сосредоточена на лечении отеков при сохранении диапазона движений в коленном суставе. Позднее программа должна включать в себя укрепление четырехглавой мышцы и подколенного сухожилия, переходя затем к динамическому проприоцептивному тренингу. Общеукрепляющий режим можно поддерживать с помощью велотренажера, ходьбы и, позднее, других спортивных упражнений. Консервативное лечение в сочетании с физиотерапией остается успешным вариантом для уменьшения боли и функционального дефицита после разрыва мениска, но не устраняет разрыв мениска. Исторически пациентам, которые не ответили на консервативное лечение, назначали артроскопическую частичную менискэктомию. Однако эта операция может привести к увеличению нагрузки на сустав, прогрессированию дегенеративного артрита и функциональным ограничениям у пациентов. Использование регенеративных методов лечения, таких как инъекции ОТП, МСК или микрофрагментированной адипозной ткани, может стимулировать заживление мениска отдельно или в сочетании с такими процедурами, как восстановление, замена или трепанация мениска [3].

Остеоартроз коленного сустава представляет собой дегенеративный процесс в ткани хряща, приводящий к боли, скованности и потере подвижности суставов. ОА часто начинается с очагового хондрального или остеохондрального поражения, распространяясь по остальной части сустава [19]. В персонализированной медицине для определения риска заболевания и разработки профилактических и терапевтических режимов используются генетические факторы. Ответ на физические упражнения также зависит от генетических факторов, знание которых поможет лучше понять межиндивидуальные различия в проявлении болезни, боли и реакции на физические нагрузки. Полногеномные исследования ассоциаций (genome wide association studies, GWAS) сравнили 14 883 случаев тяжелого ОА тазобедренного или коленного сустава с 42 938 здоровых лиц европейского происхождения и выявили 15 наиболее значимых локусов в кодирующих и некодирующих областях генома, ассоциированных с ОА тазобедренного или коленного сустава. Биологический вклад многих вариантов этих локусов в развитие ОА неизвестен, поскольку связанные с ними гены и сигнальные пути не полностью охарактеризованы. Однако некоторые из этих локусов играют роль в иммунном ответе, боли, ожирении, развитии и гомеостазе хряща или кости. Локус с геном фактора GDF5 (growth differentiation factor 5) — один из наиболее надежных и изученных. GDF5 важен для развития, гомеостаза и восстановления элементов сустава, его мутации приводят к дисплазии скелета. Т-аллель однонуклеотидного полиморфизма в гене *GDF5* (сайт rs143383, T/C) ассоциирован с повышенным риском ОА тазобедренного и коленного сустава [20]. Ген *COL9A2*, который кодирует одну из трех альфа-цепей коллагена типа IX, связан с дегенерацией поясничного диска и ОА тазобедренного сустава [21].

Суставной хрящ обладает ограниченной способностью к регенерации из-за низкой васкуляризации, а также из-за сниженной митотической активности и способности к миграции хондроцитов. Для успешной регенерации требуются дополнительные репаративные стимулы путем доставки клеток или ростовых факторов [22]. В физиологических условиях суставной хрящ часто одновременно подвергается осевому сжимающему напряжению, поперечному радиальному и окружному растягивающему напряжению и силам сдвига жидкости. Это сложное моделирование может быть воспроизведено в различной степени *in vitro* с использованием эксплантатов хряща, засеянных хондроцитами тканеинженерных скаффолдов и монослойных систем культивирования хондроцитов.

Для лечения очаговых дефектов хряща в коленном суставе применяется регенеративная хирургия хряща, включающая в себя микрофрактурирование и имплантацию аутологичных хондроцитов. Помимо исследований, касающихся различных модификаций хирургической техники и культивирования аутологичных клеток, оптимизация процесса реабилитации стала новым направлением исследований в этой области. Первоначально ключевой проблемой считалась сила четырехглавой мышцы, так как дефицит силы мышц-разгибателей колена сохраняется даже спустя годы после операции по регенерации хряща. При этом мышечная сила четырехглавой мышцы тесно коррелирует с клиническим исходом. Мышечная

слабость является фактором риска развития и прогрессирования остеоартроза. Нелеченные очаговые дефекты хряща повышают риск развития ОА. Слабость четырехглавой мышцы коррелирует с болью в колене и приводит к динамической нестабильности коленного сустава, сопровождающейся увеличением нагрузки на коленный сустав и функциональной инвалидности. Оптимизация силы четырехглавой мышцы у пациентов с очаговыми дефектами хряща в колене приводит к уменьшению симптомов и улучшению функциональных показателей [23].

Время до операции можно использовать для предварительной реабилитации (преабилитации), что может ускорить восстановление после операции и оптимизировать клинический исход. С этой целью составлена научно обоснованная программа PREHAB (Prehabilitation), основанная на данных исследований реабилитации у пациентов с регенеративной хирургией хряща, включая тотальную артропластику коленного сустава. Стандартизированный режим преабилитации PREHAB для пациентов с дефектами на всю толщу хряща коленного сустава, ожидающих регенеративной операции хряща, может служить клиницистам в качестве руководства для ранней реабилитации пациентов. К факторам, на которые преабилитация может оказать позитивное влияние, относятся мышечная сила, боль, аэробная выносливость, общее состояние здоровья, периоперационные осложнения, а также результаты операции, включая выживание пациентов и сохранность имплантатов. Метаанализ влияния общей преабилитации тела на послеоперационные результаты показал, что преабилитация улучшает послеоперационное физическое состояние и сокращает продолжительность пребывания в клинике [24].

При классическом подходе рекомендуется сочетать концентрические, эксцентрические и изометрические упражнения для всех видов сокращения мышц. Следует отдавать предпочтение многосуставным упражнениям из-за их функциональной значимости в повседневной деятельности и сочетанию различных интенсивностей в одном сеансе ЛФК. Вмешательства на основе физических упражнений могут уменьшить боль и улучшить физическую функцию у людей, ожидающих операции по замене тазобедренного сустава. Силовые тренировки пациентов с ОА коленного сустава могут приводить к кратковременному увеличению мышечной силы и функциональных возможностей при выполнении во время низких уровней боли [25].

Заключение

Разработка оптимизированных программ реабилитации для конкретных пациентов на основе знания механизмов механотрансдукции и механотерапии требует интеграции фундаментальных научных открытий для более глубокого понимания эффектов реабилитационных механических воздействий на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. Например, коленный сустав состоит из нескольких тканей — кости, хряща, синовиальной оболочки, мениска, связок и подколенной жировой ткани, которые взаимодействуют и влияют друг на друга. Регенеративно-реабилитационный режим должен учитывать перенос нагрузки через границы между тканями и различные механобиологические реакции каждой ткани. Клеточный сигналинг и механическая связь между физической нагрузкой и клеточными реакциями все еще далеки от полной оценки. Изучение этих основополагающих механизмов позволит идентифицировать молекулярные маркеры эффективности реабилитационных мероприятий и разработать оптимальные протоколы реабилитации для улучшения результатов лечения пациентов.

Список литературы

1. *Ambrosio F., Kleim J.A.* Regenerative rehabilitation and genomics: frontiers in clinical practice. Phys. Ther. 2016; 96 (4): 430–432. doi: 10.2522/ptj.2016.96.4.430.
2. *Thompson W.R., Scott A., Loghmani M.T. et al.* Understanding mechanobiology: physical therapists as a force in mechanotherapy and musculoskeletal regenerative rehabilitation. Phys Ther. 2016; 96 (4): 560–569. doi: 10.2522/ptj.20150224.
3. *Dunn S.L., Olmedo M.L.* Mechanotransduction: relevance to physical therapist practice-understanding our ability to affect genetic expression through mechanical forces. Phys Ther. 2016; 96 (5): 712–721. doi: 10.2522/ptj.20150073.
4. *Knobloch T.J., Madhavan S., Nam J. et al.* Regulation of chondrocytic gene expression by biomechanical signals. Crit. Rev. Eukaryot Gene Expr. 2008; 18 (2): 139–150. PMID: 18304028 PMCID: PMC4967411.
5. *Blazek A.D., Nam J., Gupta R. et al.* Exercise-driven metabolic pathways in healthy cartilage. Osteoarthritis Cartilage 2016; 24 (7):1210–1222. doi: 10.1016/j.joca.2016.02.004.
6. *Pedersen B.K., Saltin B.* Exercise as medicine — evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. Scand J. Med. Sci. Sports 2015; 25 (Suppl. 3): 1–72. doi: 10.1111/sms.12581.
7. *Fahy N., Alini M., Stoddart M.J.* Mechanical stimulation of mesenchymal stem cells: Implications for cartilage tissue engineering. J. Orthop. Res. 2018; 36 (1): 52–63. doi: 10.1002/jor.23670.
8. *Madej W., van Caam A., Davidson E.N. et al.* Ageing is associated with reduction of mechanically induced activation of Smad2/3P signaling in articular cartilage. Osteoarthritis Cartilage 2016; 24 (1): 146–157. doi: 10.1016/j.joca.2015.07.018.
9. *Liu S.Y., He Y.B., Deng S.Y. et al.* Exercise affects biological characteristics of mesenchymal stromal cells derived from bone marrow and adipose tissue. Int. Orthop. 2017; 41 (6): 1199–1209. doi: 10.1007/s00264-017-3441-2.

10. *Neumann A.J., Gardner O.F.W., Williams R. et al.* Human articular cartilage progenitor cells are responsive to mechanical stimulation and adenoviral-mediated overexpression of bone-morphogenetic protein 2. PLoS One 2015; 10 (8): e0136229. doi: 10.1371/journal.pone.0136229.
11. *Gardner O.F., Fahy N., Alini M., Stoddart M.J.* Joint mimicking mechanical load activates TGFbeta1 in fibrin-poly (ester-urethane) scaffolds seeded with mesenchymal stem cells. J. Tissue Eng. Regen. Med. 2017; 11 (9): 2663–2666. doi: 10.1002/term.2210.
12. *Van der Kraan P., Matta C., Mobasheri A.* Age-related alterations in signaling pathways in articular chondrocytes: implications for the pathogenesis and progression of osteoarthritis — a minireview. Gerontology 2017; 63 (1): 29–35. doi: 10.1159/000448711.
13. *Chirichella P.S., Jow S., Iacono S. et al.* Treatment of knee meniscus pathology: rehabilitation, surgery, and orthobiologics. PMR 2018; 11 (3): 292–308. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.08.384.
14. *Maak T., Rodeo S.* Meniscal injuries. In: DeLee J., Drez D., Miller M.D., Thompson S.R., eds. DeLee & Drez's Orthopaedic Sports Medicine: Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2015: 1112–1133.
15. *Jarraya M., Roemer F.W., Englund M. et al.* Meniscus morphology: Does tear type matter? A narrative review with focus on relevance for osteoarthritis research. Semin. Arthritis Rheum. 2017; 46 (5): 552–561. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.005.
16. *Wadhwa V., Omar H., Coyner K. et al.* ISAKOS classification of meniscal tears-Illustration on 2D and 3D isotropic spin echo MR imaging. Eur. J. Radiol. 2016; 85 (1): 15–24. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.10.022.
17. *Fox A.J., Wanivenhaus F., Burge A.J. et al.* The human meniscus: A review of anatomy, function, injury, and advances in treatment. Clin. Anat. 2015; 28 (2): 269–287. doi: 10.1002/ca.22456.
18. *Bigoni M., Turati M., Sacerdote P. et al.* Characterization of synovial fluid cytokine profiles in chronic meniscal tear of the knee. J. Orthop. Res. 2017; 35 (2): 340–346. doi: 10.1002/jor.23272.
19. *Roato I., Belisario D.C., Compagno M. et al.* Concentrated adipose tissue infusion for the treatment of knee osteoarthritis: clinical and histological observations. Int. Orthop. 2019; 43 (1): 15–23. doi: 10.1007/s00264-018-4192-4.
20. *Ozcan S.S., Korkmaz M., Balbaloglu O. et al.* Polymorphisms in the growth differentiation factor 5 (GDF 5) gene in knee osteoarthritis. J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2017; 27 (10): 602–605.
21. *Curtis C.L., Goldberg A., Kleim J.A., Wolf S.L.* Translating genomic advances to physical therapist practice: a closer look at the nature and nurture of common diseases. Physical Therapy 2016; 96 (4): 570–580. doi: 10.2522/ptj.20150112.
22. *Betz V.M., Keller A., Foehr P. et al.* BMP-2 gene activated muscle tissue fragments for osteochondral defect regeneration in the rabbit knee. J. Gene Med. 2017; 19 (9–10). doi: 10.1002/jgm.2972.
23. *Hirschmüller A., Schoch W., Baur H. et al.* Rehabilitation before regenerative cartilage knee surgery: a new prehabilitation guideline based on the best available evidence. Arch. Orthop. Trauma Surg. 2019; 139 (2): 217–230. doi: 10.1007/s00402-018-3026-6.
24. *Santa Mina D., Scheede-Bergdahl C., Gillis C., Carli F.* Optimization of surgical outcomes with prehabilitation. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2015; 40 (9): 966–969. doi: 10.1139/apnm-2015-0084.
25. *Fransen M., McConnell S., Harmer A.R. et al.* Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. Br. J. Sports Med. 2015; 49 (24): 1554–1557. doi: 10.1136/bjsports-2015-095424.

Поступила в редакцию 05.06.2021 г.

Сведения об авторах:

Щербак Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой последипломного образования медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; главный врач Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9; e-mail: b40@zdrav.spb.ru; ORCID 0000-0001-5036-1259;

Макаренко Станислав Вячеславович — ассистент кафедры последипломного образования медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; заместитель главного врача по реабилитации, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации и санаторно-курортному делу Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9; e-mail: st.makarenko@gmail.com; ORCID 0000-0002-1595-6668;

Шнейдер Ольга Вадимовна — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела инновационных и конверсионных программ Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9; e-mail: st.makarenko@gmail.com; ORCID 0000-0002-1595-6668

Камилова Татьяна Аскаровна — кандидат биологических наук, специалист организационно-методического отдела по медицинской реабилитации Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; ORCID 0000-0001-6360-132X;

Голота Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, начальник клинико-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9; e-mail: golotaa@yahoo.com.

УДК 616.36-089-06:616.24/.25–007.253-08 doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-50-58

Мультидисциплинарный подход при лечении больных с билио-плевролегочными свищами

Н.А. Самородов[1], Е.Г. Соколович[2,4], Ж.Х. Сабанчиева[3], И.А. Мизиев[3]

[1] Противотуберкулезный диспансер, Нальчик
[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
[3] Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик
[4] Санкт-Петербургский государственный университет

Multidisciplinary approach in the treatment of patients with bilio-pleuro-pulmonary fistulas

N. Samorodov[1], E. Sokolovich[2,4], Zh. Sabanchieva[3], I. Miziev[3]

[1] Tuberculosis Dispensary, Nalchik
[2] St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology
[3] Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik
[4] St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Послеоперационные билио-плевролегочные свищи встречаются крайне редко, но очень коварны в отношении тяжелых осложнений, которые могут развиться даже через несколько лет после операции. В статье представляется опыт эффективного этапного разобщения билио-плевролегочных свищей, возникших у больных в различные сроки после хирургических вмешательств на печени. **Целью** представленной статьи явилось проведение анализа, разработки и обобщения современных эндоскопических методов лечения у пациентов, имеющих печеночную патологию, осложненную развитием билио-плевролегочных свищей. **Материалы и методы исследования.** Приведены клинические наблюдения за двумя пациентами, поступившими на стационарное лечение в дифференциально-диагностическое отделение ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР в 2020 и 2021 гг. У двоих пациентов после хирургических вмешательств на печени развились плевролегочные осложнения. Тяжесть состояния пациентов при поступлении была обусловлена нарастающей дыхательной недостаточностью вследствие развития двусторонней аспирационной пневмонии, что препятствовало проведению эндотрахеального наркоза и полостных хирургических вмешательств. Пациентам проведена временная эндоскопическая клапанная бронхоблокация в сочетании с селективным дренированием плевральной полости. При оценке состояния больных через 24–48 ч после проведенных вмешательств отмечена положительная клиническая динамика в виде купирования билиофтиза и ликвидации билиоторакса, а при контрольном рентгенологическом обследовании в послеоперационном периоде зафиксировано закрытие билио-плеврального и бронхоплевральных свищей. Таким образом, данный метод позволил купировать аспирационный синдром и добиться клинической стабилизации пациентов, что предоставило возможность подготовить их к радикальным оперативным вмешательствам, направленным на окончательное устранение патологического билио-плевролегочного сообщения. Впервые была использована тактика комплексного этапного подхода к лечению данной категории больных, направленная на временное разграничение порочного билио-респираторного сообщения. В статье предложен алгоритм — то есть

пошаговое обследование и лечение больных с билиоплевролегочными свищами с целью подготовки их к радикальным хирургическим вмешательствам. Предложенный лечебно-диагностический алгоритм может быть рекомендован к применению в медицинских учреждениях, имеющих профильные стационары.

Ключевые слова: билио-плевролегочный свищ, бронхиальная фистула, эмпиема плевры, эндоскопическая клапанная бронхоблокация, торакоцентез

Summary

Post-opbilio-pleuro-pulmonary fistulas are extremely rare, but a serious complication can develope vena few year safter surgery. The article presents the experience of effective stage-by-stage separation of bilio-pleuro-pulmonary fistulas that occurred in patients at various times after surgical interventions on the liver. **The purpose of the article** was to analyze, develop and generalize modern endoscopic methods of treatment in patients with hepatic pathology complicated by the development of bilio-pleuro-pulmonary fistulas. **Materials and methods of the study:** clinical observations of two patients who were admitted for inpatient treatment in the differential diagnostic department of the State Medical Institution «TB Dispensary» of the Ministry of Health of the KBR (Kabardino-Balkarskaya Republic) in 2020 and 2021 are presented. Two patients developed pleuro-pulmonary complications after surgical interventions on the liver. The severity of the patients' condition at admission was due to increasing respiratory insufficiency as a result of the development of bilateral aspiration pneumonia, which prevented endotracheal anesthesia and abdominal surgical interventions. The patients underwent temporary endoscopic valvularbronchoblocking in combination with selective drainage of the pleural cavity. When assessing the condition of patients 24–48 hours after the interventions, positive clinical dynamics, relief of biliophthysis, elimination of biliothorax were noted, and during the control X-ray examination in the postoperative period, closure of the bilio-pleural and broncho-pleural fistulas was noted. Thus, this method allowed to stop the aspiration syndrome and achieve clinical stabilization of patients, which made it possible to prepare them for radical surgical interventions aimed at the final elimination of pathological bilio-pleuro-pulmonary communication. For the first time, the tactics of a complex step-by-step approach to the treatment of this category of patients was used, aimed at temporarily delineating the vicious biliary-respiratory communication. In the article, the algorithm is proposed, step-by-step examination and treatment of patients with biliopleuro-pulmonary fistulas, to prepare patients for radical surgical interventions. The proposed therapeutic and diagnostic algorithm can be recommended for use in medical institutions with specialized hospitals.

Key words: bilio-pleuro-pulmonary fistula, bronchial fistula, empyema of the pleura, valvularendoscopic bronchial block, thoracocentesis

Введение

В хирургии печени сегодня частыми осложнениями являются билиарные. В структуре хирургических осложнений они занимают первое место, что отражается в повышенной частоте сепсиса, печеночной недостаточности и летального исхода, при этом удлиняются сроки госпитализации и восстановления пациентов [1–4]. Под билиарными осложнениями необходимо понимать нарушение герметичности желчных протоков после резекции печени и последующее желчеистечение. Следствием желчеистечения могут быть желчный перитонит, ограниченное скопление желчи (билома), наружный и внутренний свищ [5]. Возможными причинами желчеистечения являются: нераспознанные и неклипированные желчные протоки на поверхности среза, поврежденные при диссекции паренхимы крупные протоки в воротах печени, спазм сфинктера Одди с последующим увеличением внутрипротокового давления, отторжение некротизированных тканей с поверхности среза [6]. Наличие желчи, крови и нежизнеспособных тканей в «мертвом» пространстве после резекции может обеспечить идеальную среду для бактериального роста и ухудшить защитные механизмы. Сочетание уменьшения объема печени и развития внутрибрюшных септических осложнений часто приводит к печеночной недостаточности, имеющей грозный прогноз [7].

Билио-плевролегочный свищ является редким, но тяжелым осложнением, которое может развиться даже через несколько лет после операции [8]. Особую проблему представляет желчеистечение из изолированного участка паренхимы, не имеющего связи с билиарным трактом. Такое желчеистечение не может прекратиться самостоятельно, приводит к формированию билом или стойких свищей, практически всегда требует дополнительных хирургических вмешательств [9, 10]. В клинической картине при этом доминирует легочная симптоматика: кашель с выделением обильной, окрашенной желчью мокроты, пневмония и признаки эмпиемы плевры. Диагноз может быть подтвержден билиарной сцинтиграфией, чрескожной или эндоскопической ретроградной холангиографией, во время поисковой бронхоскопии

или плеврографии, при исследовании слюны на наличие билирубина [11].

Низкая встречаемость подобных послеоперационных осложнений и недостаточная освещенность этой проблемы в литературе побудили нас к написанию данной статьи и иллюстрации собственных клинических наблюдений.

Цель исследования

Разработка, анализ и обобщение современных эндоскопических и хирургических методов лечения у пациентов с билио-плевролегочными свищами.

Материалы и методы исследования

Два клинических случая лечения пациентов с билио-плевролегочными свищами, находящихся на обследовании в дифференциально-диагностическом отделении ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР в 2020–2021 гг.

Клинический случай № 1

Пациент Д. (53 года, работающий) обратился к врачу в мае 2020 г. с жалобами на тошноту и желтушность кожного покрова. Проведена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, при которой выявлено объемное образование в воротах печени. В связи с нарастанием желтухи по срочным показаниям выполнено дренирование желчных протоков: справа — 20 июня 2020 г., слева — 24 июня 2020 г. По дренажам был налажен отток желчи из левого желчного протока до 500–600 мл/сут, из правого протока до 500 мл/сут. С октября 2020 г. появились жалобы на боли в груди справа и откашливание до 500–700 мл желчи в день. Проконсультирован торакальным хирургом: рекомендовано дообследование в дифференциально-диагностическом отделении ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР с целью уточнения диагноза и определения тактики лечения.

Данные объективного осмотра: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Кожный покров с желтоватым оттенком, склеры глаз иктеричны, температура тела 37,2 °С. Периферические лимфоузлы пальпаторно не определяются, отеков нет. Гемодинамически стабилен. Дыхание жесткое с двух сторон, ослабленное справа, множество разнокалиберных хрипов, ЧДД 20–22 в минуту. Перитонеальных симптомов нет, физиологические испражнения в норме. Справа в восьмом межреберье по передне-подмышечной линии и в эпигастральной области установлены катетеры в желчные протоки, по которым истекает густая желчь темно-оранжевого цвета (слева — 600 мл/сут, справа — 100 мл/сут).

Данные лабораторного и инструментального обследования: в клиническом анализе крови при поступлении отмечался незначительный лейкоцитоз до 12×10^9/л с палочкоядерным сдвигом, в биохимическом анализе крови отмечено повышение общего билирубина до 70,6 мкмоль/л, АЛТ и АСТ до 80,0 ед./л. Отклонений от нормы в общем анализе мочи, коагулограмме и на ЭКГ больного не обнаружено.

На рентгенограмме органов грудной клетки от 08.12.2020 г.: справа паракостально осумкованный выпот с уровнем. Над правым куполом диафрагмы дренаж с изогнутым концом. Усиление и фиброзная деформация л/рисунка в прикорневых зонах. Инфильтративные слабоинтенсивные тени в базальных сегментах обоих легких. Средостение не смещено.

При компьютерной томографии органов грудной клетки от 08.12.2020 г.: состояние после инвазивного вмешательства (катетер в правой плевральной полости, трансдиафрагмально проникает в брюшную полость). КТ-данные могут соответствовать полисегментарной двусторонней пневмонии на фоне ограниченного правостороннего гидропневмоторакса (рис. 1, *а*).

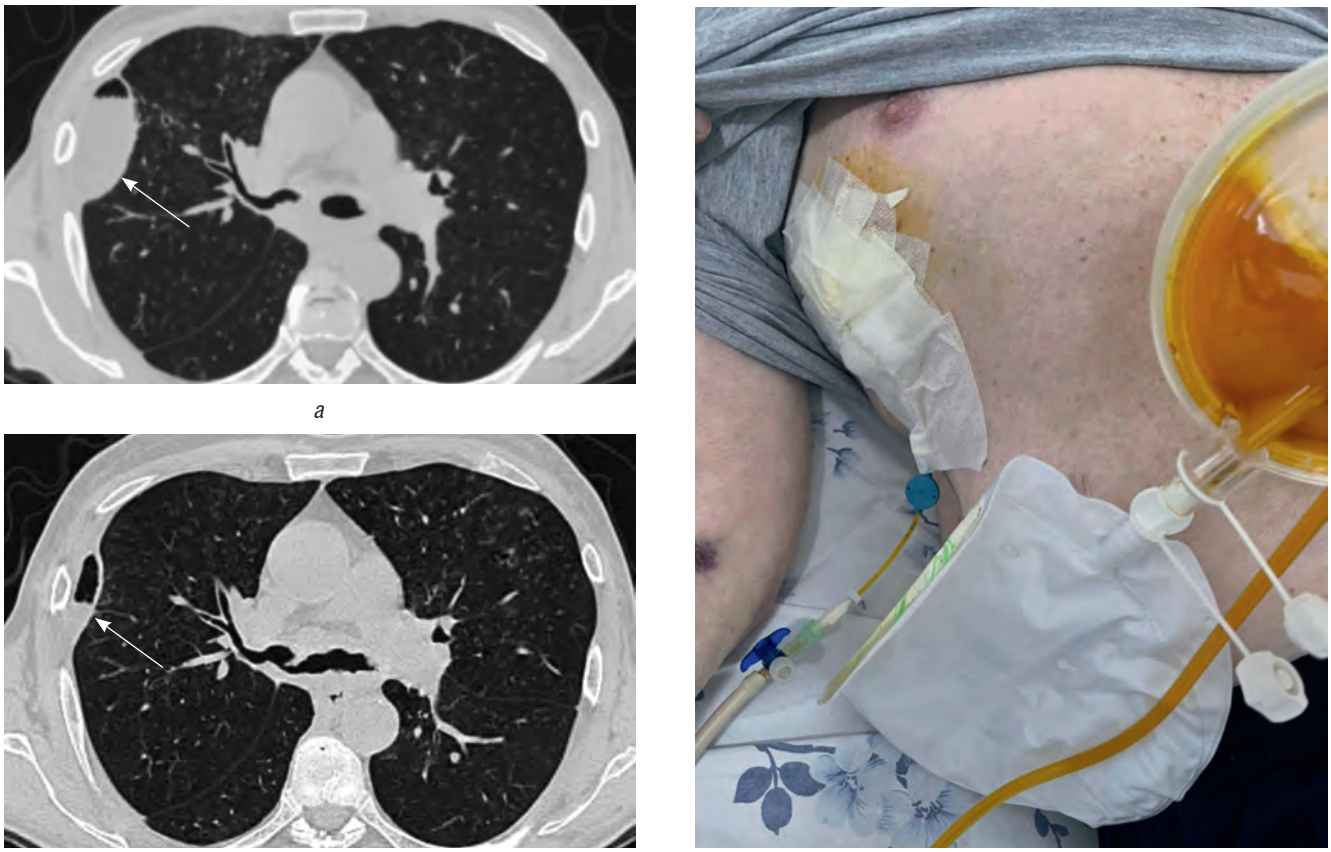
Плевральная пункция справа (08.12.2020): эвакуировано 150 мл желчи темно-оранжевого цвета и 50 мл воздуха, правый холангиостомический катетер удален.

Фибробронхоскопия от 09.12.2020 г.: воспалительно-грануляционные стенозы второй степени нижней трети трахеи, главного и верхедолевого бронхов справа, третьей степени левого главного бронхов. Правосторонний, ограниченный средней и нижней долями, резко выраженный катаральный эндобронхит. Поступление желчи в трахеобронхиальное дерево зафиксировано через Б8 правого легкого.

На основании проведенного обследования у больного констатировано ятрогенное повреждение диафрагмы при проведении чрескожной чреспеченочной катетеризации правых желчных протоков с последующей миграцией катетера в правую плевральную полость и формированием билио-плеврального свища. В дальнейшем продолжительный билиоторакс осложнился правосторонней осумкованной эмпиемой плевры с плевролегочным свищом и, как следствие, появлением билиофтиза.

Лечебные мероприятия в первую очередь были направлены на ликвидацию плевролегочного сообщения, для чего пациенту выполнена эндоскопическая клапанная бронхоблокация бронха базальной пирамиды справа. На втором этапе больному проведено дренирование правой плевральной полости (рис. 1, *б, в*).

Рентгенологическая динамика изменений в органах грудной клетки и вид больного до и после проведенного комплексного лечения представлены на рис. 1.



а

б

в

Рис. 1. МСКТ органов грудной полости (сканы, аксиальная плоскость, «легочное окно») пациента Д. при поступлении (*а*) и после дренирования правой плевральной полости (*б*), фото дренажной системы с налаженным оттоком желчи из плевральной полости (*в*). Стрелками указано скопление желчи в правой плевральной полости

Через два дня после завершения второго этапа лечения пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения у онколога по месту жительства. В условиях возникшей билиарной гипертензии на фоне пережатия плеврального катетера больному удалось провести адекватно чрескожное чреспеченочное дренирование желчных путей и удалить в дальнейшем дренажный плевральный катетер и клапанный бронхоблокатор.

При обследовании больного через 2 мес после проведенного лечения признаков рецидива бронхоплеврального и билио-плеврального свищей не выявлено. Пациент продолжил получать в Городском онкодиспансере паллиативную противоопухолевую химиотерапию ввиду верификации у него внутрипеченочной холангиокарциномы с отдаленным метастазированием.

Клинический случай № 2

Пациент Г. (81 год, пенсионер) перенес операцию на печени в марте 2020 г. по поводу эхинококковой кисты, выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового терапевта. В феврале 2021 г. появились жалобы на одышку и кашель с откашливанием мокроты с примесью желчи, по поводу чего госпитализирован в пульмонологическое отделение Республиканской клинической больницы. Проводилось лечение с диагнозом внегоспитальной двусторонней пневмонии, на фоне чего отмечалась отрицательная клинико-рентгенологическая динамика. В марте 2021 г. больной был переведен в торакальное отделение для исключения рецидива эхинококкоза в нижней доле правого легкого, где после обследования заподозрено наличие билио-плевролегочного свища. Для уточнения диагноза и проведения эндоскопических лечебных мероприятий пациент был направлен в дифференциально-диагностическое отделение ГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» МЗ КБР.

Данные объективного осмотра: состояние при поступлении расценено как среднетяжелое, обусловлено общей слабостью, интоксикацией и дыхательной недостаточностью. Кожный покров бледно-желтого цвета, видимые слизистые оболочки бледно-розовые, температура тела 38,5 °С. Периферические лимфоузлы при пальпации не определяются, отмечается пастозность

голеней и стоп. Гемодинамически: АД=135/90 мм рт.ст., пульс 99 в минуту, ритмичный, повышенного наполнения. При аускультации легких: дыхание резко ослабленное с двух сторон в базальных отделах, множество сухих и влажных хрипов, крепитация плевры справа, частота дыхания 26–30 в минуту. При кашле больного выделяется до 700–800 мл желчи в сутки.

Данные лабораторного и инструментального обследования: в клиническом анализе крови лейкоцитоз до 15×10^9/л с палочкоядерным сдвигом и анемия (гемоглобин 98 г/л), в биохимическом анализе крови отмечено повышение общего билирубина до 56,0 мкмоль/л, АЛТ и АСТ до 70,0 Ед/л. Отклонений от нормы в общем анализе мочи и на электрокардиограмме больного не обнаружено, выявлены незначительные нарушения гемостаза (АЧТВ=45,6 с, МНО=1,9). Сатурация крови 88% в покое при дыхании атмосферным воздухом.

На компьютерной томограмме органов грудной клетки от 26.03.2021 г.: КТ-данные в пользу двусторонней полисегментарной пневмонии с абсцедированием в средней доле правого легкого, осложненной правосторонним ограниченным гидропневмотораксом и плевроабдоминальным свищом; компрессионного стеноза среднедолевого и нижнедолевого бронхов справа; левостороннего малого гидроторакса (рис. 2).

Плевральная пункция справа (26.03.2021): эвакуировано 120 мл желчи светло-желтого цвета с примесью гнойно-геморрагического экссудата и 150 мл воздуха.

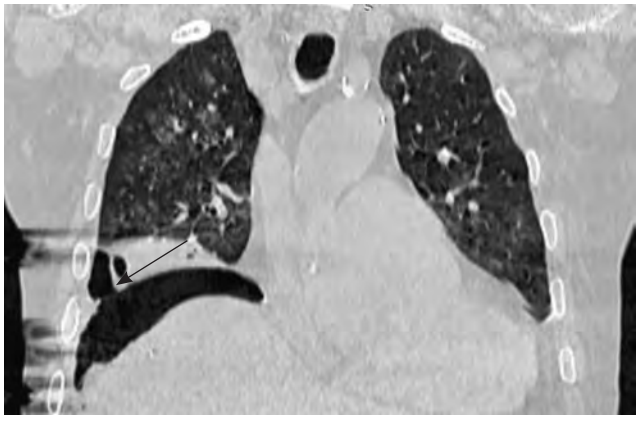
Фибробронхоскопия от 26.03.2021 г.: правосторонний, ограниченный среднедолевым и нижнедолевым бронхами, резко выраженный катаральный эндобронхит. Зафиксировано поступление желчи в трахеобронхиальное дерево из Б4 и Б8 правого легкого.

На основании изучения анамнеза больного и результатов проведенного обследования больному установлен следующий диагноз.

Основной: хроническая послеоперационная поддиафрагмальная билома.

Сопутствующий — ХОБЛ II ст., смешанный тип, течение средней степени тяжести, неполная ремиссия. ХЛС, декомпенсация. Атеросклероз аорты, коронарных и церебральных артерий. Артериальная

а



б

в

Рис. 2. МСКТ органов грудной полости (сканы, «легочное окно») пациента Г. при поступлении в диспансер: *а* — бронхиальный свищ (аксиальная плоскость); *б* — свищевой ход в диафрагме (коронарная плоскость); *в* — плевролегочный свищ (сагиттальная плоскость). Стрелками указаны устья билио-плевролегочных фистул

гипертензия II ст., РССО 4. ХСН 2А ст., ФК 3. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Состояние после эхинококкэктомии из правой доли печени в 2020 г. Послеоперационная грыжа передней брюшной стенки без признаков ущемления.

Осложнения основного заболевания — множественные билио-плевролегочные свищи справа. Рецидивирующий билиофтиз. Двусторонняя полисегментарная аспирационная пневмония с абсцедированием в средней доле справа. Правосторонняя осумкованная (паракостальная, наддиафрагмальная) асептическая (билиарная) эмпиема плевры. ДН II–III ст.

Лечебные мероприятия по-прежнему были направлены на устранение бронхоплеврального свища и отведение желчи из плевральной полости наружу. Опыт, полученный при предыдущем наблюдении, позволил нам более оперативно действовать в сложившейся ситуации согласно использованному ранее двухэтапному лечебно-диагностическому алгоритму.

Особенности оперативного вмешательства и послеоперационного периода

1. С целью устранения бронхоплевральных сообщений решено выполнить одномоментно этапную бронхоокклюзию левого нижнедолевого и среднедолевого бронхов. В условиях медицинской седации, в положении пациента сидя на стуле, после инстилляционной и аэрозоль-анестезии 2% раствором лидокаина носоглотки и гортани, в голосовую щель через носовой ход проведен тубус фибробронхоскопа BF-1T60 («Olympus», Япония). Визуализировано поступление желчи из просветов бронха базальной пирамиды справа и среднедолевого бронха. После этапной санации трахеобронхиального дерева выполнена инстилляционная анестезия (раствор лидокаина 2% 8,0 мл) слизистой оболочки бифуркации трахеи, правого нижнедолевого бронха и шпоры среднедолевого бронха. Эндоскоп удален из дыхательных путей. Через ротоблокатор повторно введен в голосовую щель тубус фибробронхоскопа с надетым на дистальный конец эндобронхиальным резиновым клапаном № 10 («Медланг», Россия; регистрационное удостоверение № ФСР 2011/12768 от 28.12.2011 г.), который установлен в бронх средней доли справа. Аналогичным образом установлен эндобронхиальный клапан № 13 в правый нижнедолевой бронх. При кашле больного лепестки клапана функционируют, пролабируют в просвет промежуточного бронха, миграции бронхоблокатора и поступления желчи в просвет бронхов нет. Выполнена заключительная санация трахеобронхиального дерева. Эндоскоп удален из дыхательных путей.

Учитывая преклонный возраст и отягощенный коморбидный фон больного, а также этапный характер проведенного эндоскопического вмешательства, решено продолжить лечебные мероприятия на следующие сутки. Кроме того, проведение торакоцентеза через 12–24 ч после бронхоблокации упрощает процедуру навигации иглы для пункции плевральной полости ввиду увеличения билиоторакса и позволяет оценить клинический эффект от проведенной окклюзии бронхов.

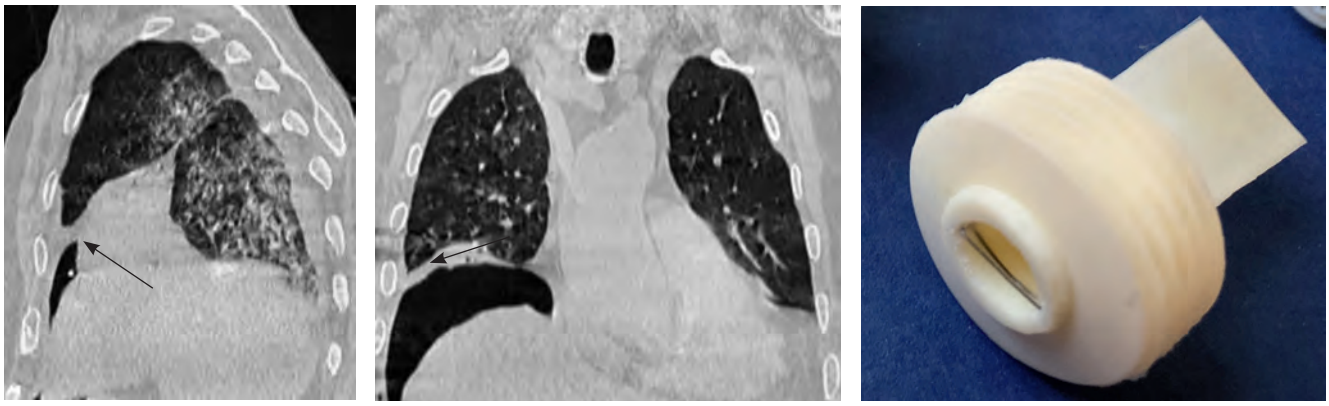
2. На следующие сутки после выполнения эндоскопической клапанной бронхоблокации и купирования билиофтиза пациенту проведено дренирование правой плевральной полости в заранее установленной под контролем рентгеноскопии точке. Для дренирования использовали набор для катетеризации подключичных и яремных вен по методике Сельдингера КПРВ (ЗАО «Медсил», Россия). Применялся катетер длиной 20 см с внутренним диаметром 1,6 мм и наружным диаметром 2,3 мм (7 Fr). В первые сутки после дренирования плевральный катетер подключали к системе активной аспирации в режиме разряжения 20 см вод.ст., начиная со вторых суток проводилось дренирование плевральной полости по Билау. Необходимости в ежедневных перевязках и промывании плеврального катетера не возникало в связи с эмульгирующими свойствами желчного экссудата.

При оценке состояния больного через 24 ч после проведенных вмешательств отмечена положительная клиническая динамика в виде снижения частоты дыхания до 20–22 в минуту, повышения сатурации крови до 92–94% при дыхании атмосферным воздухом, повышения толерантности к физической нагрузке. По плевральному катетеру отмечается желчеистечение до 1000 мл/сут, сброса воздуха нет.

При контрольном рентгенологическом обследовании в послеоперационном периоде зафиксировано закрытие билиоплеврального и бронхоплевральных свищей, развитие ателектаза средней доли и частичной гиповентиляции нижней доли правого легкого, уменьшение остаточной плевральной полости и очагово-инфильтративных изменений в легких (рис. 3).

На вторые сутки после дренирования плевральной полости пациент в стабильном состоянии переведен в профильный стационар для проведения радикального хирургического вмешательства, направленного на окончательное разграничение правой плевральной и брюшной полостей. Судьба данного больного после выписки из диспансера нам неизвестна.

Алгоритм обследования и лечения больных с билиоплевролегочными свищами, использованный нами для подготовки пациентов к радикальным хирургическим вмешательствам, может быть пошагово представлен следующим образом.



а *б* *в*

Рис. 3. МСКТ органов грудной полости (сканы, «легочное окно») пациента Г. от 28.03.2021 г. после проведенного комплексного лечения: *а* — закрытие плевролегочного свища (сагиттальная плоскость); *б* — закрытие свищевого хода в диафрагме (коронарная плоскость). *в* — клапанный бронхоблокатор, использованный для окклюзии нижнедолевого бронха справа. Стрелками указаны ликвидированные устья билио-плевролегочных фистул

1. *Общеклинический минимум.* С целью оценки основных витальных функций организма выполняются клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, электрокардиограмма и обзорная рентгенография органов грудной клетки. По показаниям проводятся консультации профильных специалистов и дополнительное обследование пациента.

2. *Компьютерная томография органов грудной полости.* С целью оценки распространенности патологических изменений в легких и топографо-анатомического взаимоотношения осумкованной билиарной эмпиемы к грудной стенке, а также выявления дефектов в диафрагме и легком проводится мультиспиральная компьютерная томография. При подозрении на интраплевральное или легочное кровотечение компьютерная томография может быть дополнена контрастированием сосудов грудной клетки с целью поиска возможного источника геморрагии.

3. *Поисково-санационная бронхоскопия.* С целью санации трахеобронхиального дерева, поиска бронхоплеврального свища и подбора оптимального размера бронхообтуратора проводится гибкая бронхоскопия с промыванием бронхов теплым изотоническим раствором натрия хлорида. При сомнении в полученных данных локализация источника поступления желчи в просвет бронхов может быть дополнительно уточнена при поисковой бронхоокклюзии с использованием катетера Фогарти или во время проведения селективной бронхографии.

4. *Эндоскопическая бронхоокклюзия.* С целью разграничения трахеобронхиального дерева и плевральной полости выполняется эндоскопическая бронхоокклюзия, для проведения которой мы использовали резиновые клапанные бронхоблокаторы. При отсутствии в арсенале медицинского учреждения клапанных бронхоблокаторов процедура может быть выполнена гемостатической или поролоновой губкой, бронхоблокатором Фогарти или Арндта.

5. *Дренирование плевральной полости.* С целью устранения билиоторакса выполняется торакоцентез с использованием дренажной трубки или катетера. Плевральный катетер устанавливается по нижнему краю осумкованной полости билиарной эмпиемы в максимальной близости к дефекту в диафрагме. При небольшом объеме и щелевидной форме остаточной плевральной полости дренирование лучше проводить под контролем электронно-оптического преобразователя или КТ-навигации.

6. *Плеврография.* С целью анализа непосредственных результатов после проведенного лечебно-диагностического алгоритма проводится рентгеноконтрастное исследование плевральной полости, которое позволяет оценить размеры остаточной плевральной полости, выявить дополнительные функционирующие бронхиальные фистулы, уточнить размеры и протяженность дефекта в диафрагме. Для проведения плеврографии используется водорастворимый рентгеноконтрастный препарат, который вводится через плевральный катетер во время проведения рентгеноскопии.

Результаты исследования

В статье представлен опыт использования предложенного лечебно-диагностического алгоритма у двоих пациентов с плевролегочными осложнениями после хирургических вмешательств на печени. В обоих случаях тяжесть состояния пациентов при поступлении была обусловлена нарастающей дыхательной

недостаточностью вследствие развития двусторонней аспирационной пневмонии, что препятствовало проведению эндотрахеального наркоза и полостных хирургических вмешательств.

Большинство зарубежных авторов предупреждают о неудовлетворительных результатах раннего хирургического вмешательства и трудностях проведения анестезии при билио-плевролегочных фистулах, рекомендуют начинать лечебно-диагностические мероприятия с проведения чрескожной чреспеченочной холангиографии и стентирования желчных протоков (Rose D.M. et al., 1998; Lazarou V. et al., 2019; Lee J. et al., 2019; He Y.F. et al., 2020). Другие авторы, напротив, говорят о неэффективности эндоскопического ретроградного дренирования и стентирования желчных протоков, предлагая сразу выполнять склерозирование билио-плеврального соустья различными клеевыми композициями (Pinsker N. et al., 2018). Некоторые авторы все же отмечают низкую эффективность интервенционных методик и консервативной терапии при развитии послеоперационных билио-плевролегочных осложнений и являются сторонниками радикального хирургического лечения после краткосрочной предоперационной подготовки больных (Xi X.J. et al., 2018; Silva M.J. et al., 2019; Joh H.K. et al., 2020).

В обоих наших наблюдениях достигнута стабилизация состояния больных, что позволило подготовить их к радикальным хирургическим вмешательствам, снизив риски анестезиологического пособия и торакоабдоминальной операции. Впервые была использована тактика комплексного этапного подхода к лечению данной категории больных, направленная на временное разграничение порочного билиореспираторного сообщения. При этом, в отличие от встретившихся в литературе сообщений об успешном применении ретроградной холангиографии, в предложенном нами алгоритме лечебно-диагностические мероприятия сперва направлены на уточнение локализации и ликвидацию бронхоплеврального свища, как наиболее тяжелого осложнения, приводящего к аспирационной пневмонии и респираторной недостаточности. На наш взгляд, холангиография может быть выполнена после устранения жизнеугрожающих состояний — билиофтиза и билиоторакса, к тому же при этом упрощается процедура дренирования желчных протоков за счет развития контролируемой билиарной гипертензии.

Заключение

У обоих пациентов в наших наблюдениях на следующие сутки после завершения эндоскопического и миниинвазивного хирургического этапных вмешательств достигнута выраженная положительная клинико-рентгенологическая динамика в виде нормализации общего самочувствия, купирования билиофтиза, ликвидации билиоторакса и частичного рассасывания очагово-инфильтративных изменений в легких.

Выводы

Таким образом, дифференцированный комплексный подход к обследованию и лечению тяжелой категории пациентов с билио-плевролегочными свищами позволил добиться их временной клинической стабилизации, что предоставило возможность подготовить больных к радикальным хирургическим вмешательствам, направленным на окончательное устранение патологического сообщения между трахеобронхиальным деревом и желчевыводящими путями.

Представленные редкие клинические наблюдения, на наш взгляд, доказывают возможность и эффективность использования эндоскопической клапанной бронхо-блокации в сочетании с селективным дренированием плевральной полости у больных с билио-плевролегочными свищами после хирургических вмешательств на печени, а предложенный лечебно-диагностический алгоритм может быть рекомендован к применению в медицинских учреждениях, имеющих профильные стационары.

Список литературы

1. *Дзидзава И.И., Слободяник А.В., Ионцев В.И.* Осложнения после обширных резекций печени. Вестник Российской военно-медицинской академии 2015; 3: 261–266. [*Dzidzava I.I., Slobodyanik A.V., Iontsev V.I.* Complications after extensive liver resections. Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii 2015; (3): 261–266 (In Russ.)].
2. *Тимошенкова А.В., Кузьмин М.В., Катанов Е.С.* Оценка билиостатических свойств современных топических гемостатических средств, применяемых в хирургии печени. Пермский медицинский журнал 2018; 2: 25–29 [*Timoshenkova A.V., Kuz'min M.V., Katanov E.S.* Evaluation of the biliostatic properties of modern topical hemostatic agents used in liver surgery. Permskij medicinskij journal 2018; (2): 25–29 (In Russ.)]. doi: 10.17816/pmj351102-107.
3. *Чардаров Н.К., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г.* Билиарные осложнения после резекций печени. Хирургия 2010; 8: 61–68 [*Chardarov N.K., Bagmet N.N., Skipenko O.G.* Biliary complications after liver resections. Hirurgiya 2010; (8): 61–68 (In Russ.)].
4. *Erdogan D., Busch O.R.C., Gouma D.J., van Gulik T.M.* Prevention of biliary leakage after partial liver resection using topical hemostatic agents. Dig. Surg. 2007; 24 (4): 294–299. doi: 10.1159/000103661.

5. *Honore C., Vibert E., Hoti E. et al.* Management of exluded segmental bile duct leakage following liver resection. HPB 2009; 11 (4): 364–369. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00062.x.
6. *Koch M., Garden J., Padbury R., Rahbari N.N.* Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. Surgery 2011; 149 (5): 680–688. doi: 10.1016/j.surg.2010.12.002.
7. *Martin E.C., Levy J., Altman R.P., Laffey K.J.* Percutaneous sclerosis of an external biliary fistula. AJR 1985; 144 (3): 481–482. doi: 10.2214/ajr.144.3.481.
8. *Rose D.M., Rose A.T., Chapman W.C. et al.* Management of bronchobiliary fistula as a late complication of hepatic resection. Am. Surg. 1998; 64 (9): 9: 873–876.
9. *Sakamoto K., Tamesa T., Yukio T. et al.* Risk factors and management of bile leakage after hepatectomy World J. Surg. 2016. 40 (1): 182–189. doi: 10.1007/s00268-015-3156-8.
10. *Suleihat A.A.* Biliary-bronchial fistula as a late complication of hepatic resection. Pak. J. Med. Sci. 2008; 24 (5): 757–761.
11. *Yanaga K., Kanematsu T., Sugimachi K., Takenaka K.* Intraperitoneal septic complications after hepatectomy. Ann. Surg. 1986; 203 (2): 148–152. doi: 10.1097/00000658-198602000-00007.

Поступила в редакцию 02.05.2021 г.

Сведения об авторах:

Самородов Николай Александрович — заведующий дифференциально-диагностическим отделением, торакальный хирург противотуберкулезного диспансера; 360004, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Гастелло, д. 55; e-mail: dr.samorodov@gmail.com; ORCID 0000-0002-0013-5752;

Соколович Евгений Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; профессор кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: sokole@mail.ru; ORCID 0000-0003-4794-0588;

Сабанчиева Жанна Хусейновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и профилактической медицины, заместитель директора Университетской клиники Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова; 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; e-mail: sabanchiyeva@mail.ru; ORCID 0000-0002-9103-0648;

Мизиев Исмаил Алимович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской и эндокскопической хирургии, декан медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова; 360004, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; e-mail: yka@kbsu.ru; ORCID 0000-0002-4920-0172.

УДК 616.7-053.2-085 doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-59-70

Применение бисфосфонатов при костной патологии у детей (систематический обзор)

В.В. Петухова[1], А.Ю. Мушкин[1,2], М.М. Костик[3,4]

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
[4] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Bisphosphonate treatment in the bone disorders in children: a systematic review

V. Petukhova[1], A. Mushkin[1,2], M. Kostik[3,4]

[1] St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology
[2] First St. Petersburg State Medical University by IP Pavlov
[3] St. Petersburg State Pediatric Medical University
[4] National Medical Research Center named after V.A. Almazov, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Цель: систематизация данных литературы об эффективности и безопасности применения бисфосфонатов (БФ) при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей. **Материалы и методы исследования.** В соответствии со стратегией PRISMA при глубине ретроспекции 5 лет для анализа отобраны 35 иностранных и отечественных публикаций, включающих данные о 2545 пациентах детского возраста, получавших бисфосфонаты. **Результаты.** Более 80% составили больные с несовершенным остеогенезом и небактериальным остеомиелитом. Применение бисфосфонатов у детей эффективно для увеличения минеральной плотности костной ткани и снижения частоты переломов, улучшения качества жизни пациентов; бисфосфонаты обладают противовоспалительным и анальгезирующим эффектом. Основным побочным эффектом бисфосфонатов у детей является гриппоподобный синдром в ответ на первое введение препарата. В указанной возрастной группе не отмечены тяжелые осложнения, характерные для взрослых (некроз нижней челюсти). **Выводы.** Бисфосфонаты безопасны для применения у детей с несовершенным остеогенезом, небактериальным остеомиелитом и детским церебральным параличом и обеспечивают восстановление минеральной плотности костной ткани. Их более широкое применение требует не только большего количества исследований с высоким уровнем доказательности, но и пересмотра действующих регистрационных документов на препараты согласно современным мировым рекомендациям.

Ключевые слова: бисфосфонаты, дети, памидроновая кислота, памидронат, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, несовершенный остеогенез, небактериальный остеомиелит, детский церебральный паралич

Summary

Background: bisphosphonates use over three decades in a variety conditions in children. However, the evidence of its use is limited. **Aims:** systematic analysis of

publications regarding the effectiveness and safety of bisphosphonates (BPs) in children. **Methods.** PubMed and eLIBRARY were searched for eligible articles of Russian and foreign authors up to February 2021. According the PRISMA strategies, 35 studies (data of 2545 patients) were included into the analysis. **Results.** More than 80% patients suffered from nonbacterial osteomyelitis (NBO) and osteogenesis imperfecta (OI). BPs in children are effective for increasing the bone mineral density for decreased fracture incidence, to reduce bone pain, to relieve inflammation and to improve the quality of patients' life. The most frequently adverse event was the first-dose effect, such as flu-like syndrome. In the age group under study, no severe adverse events characteristic of adults have been seen (mandibular necrosis). **Conclusions.** BPs are efficient and safe in children with OI, NBO and cerebral palsy in order to restore the bone mineral density. Further research is required to strengthen the recommendations made, while the wider use of BPs require revision of current registration documents in accordance with global guidelines.

Key words: bisphosphonate, children, pamidronic acid, pamidronate, osteoporosis, osteogenesisimperfecta, nonbacterial osteomyelitis, cerebral palsy, bone mineral density

Введение

Внедрение в практику новых лекарственных средств регламентируется требованиями законодательств в каждой конкретной стране. С одной стороны, это предотвращает использование препаратов и методик с недостаточно проверенной эффективностью и безопасностью, с другой — может препятствовать быстрому включению в стандарты лечения некоторых лекарственных средств, даже доказавших свою эффективность в ходе хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), но при орфанных или недавно установленных заболеваниях РКИ с большими выборками в принципе не могут быть проведены в короткие сроки. В некоторых странах применение препарата может ограничивать инструкция, оформляемая в момент регистрации на территории страны, то есть тогда, когда данные о новых клинических эффектах еще отсутствуют.

Формальным поводом для настоящего обзора послужила ситуация, связанная с применением бисфосфонатов (БФ) у детей. К БФ относится группа препаратов на основе пирофосфата, ингибирующих костную резорбцию за счет угнетения активности остеокластов, а также влияния на дифференцировку их и их предшественников [1]. БФ проявляют химическое сродство к минералу основного аморфного вещества кости — гидроксиапатиту, поэтому могут продолжительное время сохраняться в местах активного костеобразования, что, по-видимому, обусловливает длительное сохранение эффекта после прекращения лечения [2].

Наиболее изучены и часто применяются в детской практике препараты на основе памидроновой кислоты [3]. БФ являются практически единственным эффективным методом лечения несовершенного остеогенеза (НО), а при некоторых его формах их введение рекомендуется с рождения по жизненным показаниям [4]. В 2018 г. препараты памидроновой кислоты официально включены Американской коллегией детских ревматологов (ACR) в рекомендации по лечению небактериального остеомиелита (НБО) в качестве третьего режима терапии (первые два — ингибиторы TNF-α и метотрексат), а при вертебральной форме — рекомендованы в качестве ведущей линии) [5]. Учитывая влияние БФ на увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), их назначение может быть оправдано при вторичном остеопорозе у детей, в том числе при локальных литических опухолевых и дистрофических поражениях — костных кистах, фиброзной дисплазии, гигантоклеточных опухолях, болезни Пертеса и др. [6–10].

В мире при лечении НО бисфосфонаты успешно применяются более 30 лет [1], однако в соответствующие международные рекомендации они включены только в 2000 г. [11], а в отечественные — в 2014 г. [12]. На территории нашей страны инструкции по применению памидроната (ПМ) утверждены в 2012 г., для золедроната (ЗОЛ) и аледроната (АЛ) — в 2011 г. В этих инструкциях среди показаний к применению ПМ на территории РФ указаны только обусловленная злокачественными опухолями гиперкальциемия, преимущественно остеолитические костные метастазы злокачественных опухолей, множественная миелома и болезнь Педжета, для АЛ — остеопороз у взрослых, а для ЗОЛ — гиперкальциемия и костные метастазы. Абсолютно у всех препаратов детский возраст указан как противопоказание.

Цель обзора

Целью обзора являлась систематизация данных литературы об эффективности и безопасности применения БФ при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей.

Материалы и методы исследования

Стратегия поиска. Источником информации явились полнотекстовые публикации в иностранных и отечественных журналах с глубиной ретроспектив-

ного поиска 5 лет, отобранные по базам данных Национальной медицинской библиотеки США PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) при использовании Mesh-терминов: «Diphosphonates» (термин включает упоминание: Alendronate, Clodronic Acid, Etidronic Acid, Ibandronic Acid, Pamidronate, Risedronic Acid, Technetium Tc-99m Medronate, Zoledronic Acid), «Adolescent», «Child», «Infant» (с исключением публикаций, посвященных взрослым пациентам) и Научной электронной библиотеки eLIBRARY (elibrary.ru) по ключевым словам «Бисфосфонаты», «Дети» (дата последнего обращения — 20.03.2021).

Полная стратегия поиска представлена на рис. 1.

Критериями включения статей в анализ явилось указание:

1) на применение БФ у детей до 18 лет;
2) на описание эффективности и/или побочных эффектов применения БФ.

В соответствии с рекомендациями PRISMA для систематических обзоров [13], первичный отбор публикаций выполняли по названию и аннотации. Из дальнейшего анализа элиминировали публикации, описывающие отдельные клинические случаи и несистематические обзоры литературы, а также публикации по применению препаратов при соматических состояниях, не связанных с патологией опорно-двигательного аппарата (гиперкальциемия и т.п.), и при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе (миодистрофия Дюшена). При выявлении повторяющихся авторов из анализа исключали работы с возможным повторным учетом пациентов, оставляя публикацию, либо содержащую наибольшее число наблюдений, либо наиболее позднюю по времени.

При окончательной оценке 33 полнотекстовых публикаций помимо формальных данных (первый автор; год публикации; страна — по первому автору) для анализа извлечены следующие показатели: количество получавших БФ пациентов, их возраст, патология (заболевание), название препарата, оценка эффективности и осложнений с детализацией (табл. 1, рис. 2, 3).

В ходе анализа учитывали:

1) оценку **МПКТ** на основании двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника до и не ранее чем через год после начала лечения БФ; значение Z-score <–2,0 расценивалось как остеопороз;

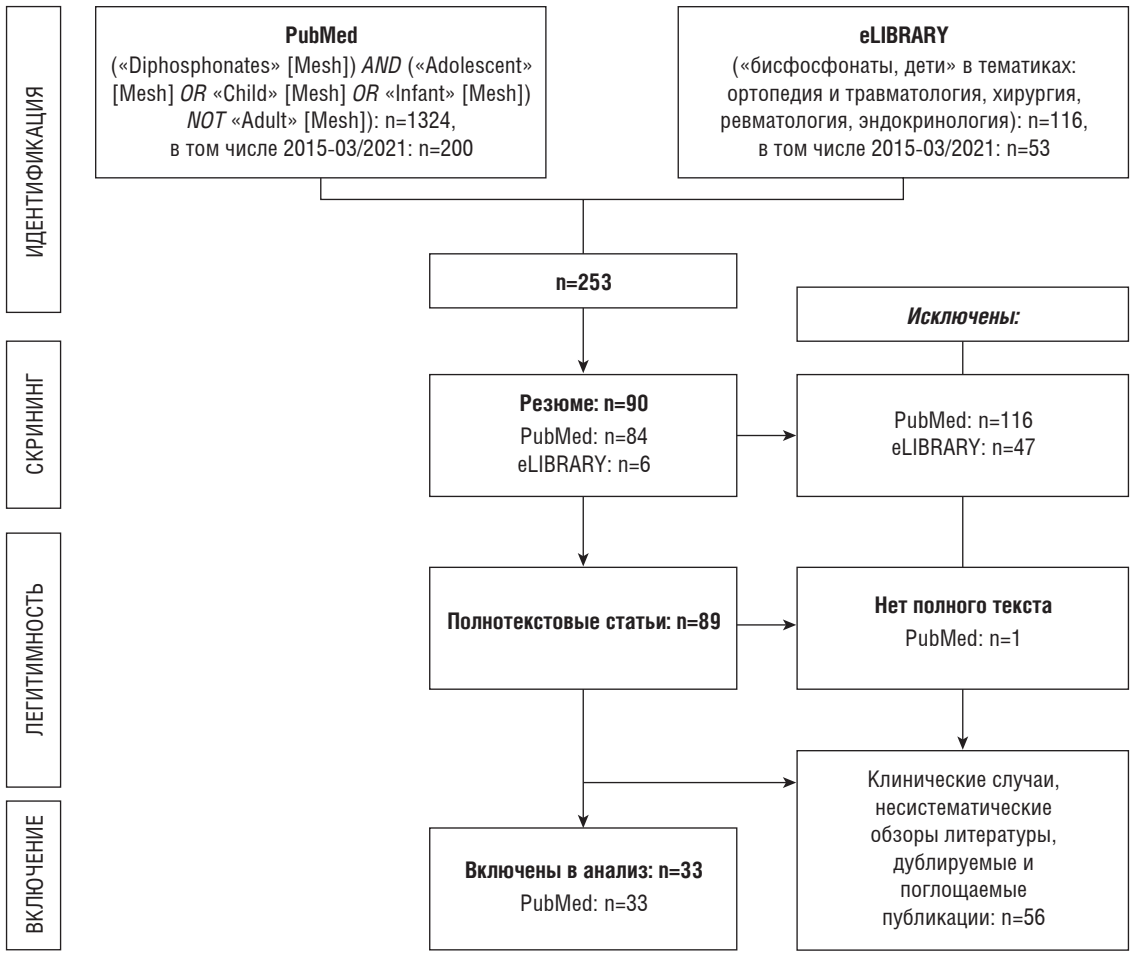


Рис. 1. Стратегия поиска

Таблица 1

Публикации, включенные в систематический обзор

Авторы	Год	Страна	Пациенты, абс. число	Медиана возраста	Патология	Препарат	Эффективность					Осложнения			Характеристика исследования
							увеличение МПКТ	снижение частоты переломов	уменьшение болевого синдрома	ремиссия/частичная ремиссия	повышение качества жизни	реакции острой фазы, лихорадка	гипо(кальци/фосфат)емия	расстройства ЖКТ	
M.J. Kim [3]	2015	Корея	58	Нет данных	ДЦП	ПМ, АЛ	+	–	–	–	–	+	+	+	Метаанализ
F. Lv [17]	2018	Китай	136	6,8	НО	ЗОЛ, АЛ	+	+	–	–	–	+	+	+	2-летнее рандомизированное «open-labe», «head-tohead» сравнительное
J.J. Sinikumpu [4]	2015	Финляндия	274	1,1	НО	ПМ, ЗОЛ, НЕР	+	+	+		+	+	+	+	СО
E.B. Rijks [18]	2015	Нидерланды	519	9,2	НО	ПМ, АЛ, НЕР, олпадронат, ризедронат, ибадронат	+	+	+	–	–	+	–	+	СО
P.J. Simm [2]	2018	Австралия	124	Нет данных	исп. БФ	ПМ, АЛ, ризедронат, этидронат	+	+	–	–	–	+	+	–	Практические рекомендации
N. Nasomyont [19]	2020	США	7	8,1	СМА	ПМ, ЗОЛ	+	+	–	–	–	–	+	–	КИ
M.M. Kostik [20]	2019	Россия	91	6,6	НБО	ПМ	–	–	+	–	–	–	–	–	КИ
M.E. Robinson [21]	2019	Канада	31	10,2	НО	ПМ, ЗОЛ	+	+	–	–	–	–	–	–	КИ
S. Concha [22]	2019	Чили	5	9,5	НБО	Нет данных	–	–	–	+	–	–	–	–	КИ
I. Michałus [23]	2019	Польша	58	8,7	НО	ПМ	–	–	–	–	–	–	+	–	КИ
L.J. Li [24]	2019	Китай	32	9,0	НО	ЗОЛ	+	+	–	–	–	–	+	–	2-летнее проспективное «open-labe»
J. Sułko [25]	2019	Польша	41	9,5	НБО	ПМ	–	–	+	+	–	–	–	–	КИ
C.M. Andreasen [26]	2019	Дания	51	11,3	НБО	ПМ	–	–	–	+	–	–	–	–	КИ

Q. Jia [27]	2019	Китай	16	13,5	ГКО	Нет данных	–	–	–	+	–	–	–	–	КИ
A. Wiedemann [28]	2019	Франция	27	12,0	ДЦП	ЗОЛ	+	+	–	–	–	+	+	–	КИ
M. Kashii [29]	2018	Япония	34	10,9	НО	ПМ	+	–	–	–	–	–	–	–	КИ
R.M. Kreikemeier [30]	2017	США	102	7,5	исп. БФ	ПМ, ЗОЛ	–	–	–	–	–	+	–	–	КИ
O. Marginean [31]	2017	Румыния	9	8,5	НО	ПМ	+	–	+	–	+	–	–	–	КИ
Y. Ata [32]	2017	Япония	11	10,0	НБО	АЛ	–	–	–	+	–	–	–	–	КИ
P. Trejo [33]	2017	Канада	13	7,5	НО	Нет данных	+	+	–	–	–	–	–	–	КИ
A. Schnabel [34]	2017	Германия	8	10,5	НБО	ПМ	–	–	–	+	–	+	+	–	КИ
C. Kumar [35]	2016	Индия	26	6,9	НО	ЗОЛ	–	+	–	–	–	+	+	–	КИ
S. Pastore [36]	2016	Италия	26	9,0	НБО	ПМ	–	–	–	+	–	–	–	–	КИ
I. Saini [37]	2016	Индия	6	7,5	ЮД	АЛ	–	–	–	+	–	–	–	–	КИ
K. Lindahl [38]	2016	Швеция	79	8,6	НО	ПМ	+	+	–	–	–	–	–	–	КИ
A. Sato [39]	2016	Канада	437	11,9	НО	ПМ, ЗОЛ	–	–	–	–	–	–	–	–	КИ
M.A. Siguero [40]	2015	Италия	11	11,5	ОП	АЛ	+	–	–	–	–	–	–	–	КИ
A.E. Al-Agha [41]	2015	Саудовская Аравия	131	11,4	ОП	ЗОЛ	+	+	–	–	+	+	+	–	КИ
G.A. Otaify [42]	2015	Египет	33	8,1	НО	ЗОЛ	+	+	+	–	+	+	+	–	2-летнее проспективное наблюдательное
T. Palomo [43]	2015	Канада	37	2,5	НО	ПМ, ЗОЛ	+	+	–	–	–	–	–	–	КИ
D. Kaiser [44]	2015	Швейцария	5	6,0	НБО	ПМ, ЗОЛ, НЕР				+					КИ
L.M. Sánchez-Sánchez [45]	2015	Мексика	14	7,3	НО	ЗОЛ	+	+	+			+			КИ
A. Biggin [46]	2015	Австралия	17	6,0	НО	ПМ, ЗОЛ	+	+							КИ
В.М. Кенис [47]	2018	Россия	57	9,2	ДЦП	ПМ, ибандронат	+					+	+	+	КИ
В.М. Кенис [48]	2020	Россия	19*	9,8	ДЦП	Ибандронат	+								КИ
			15		ОП, СМГ										

* Пациенты исключены из суммарного числового анализа как потенциально поглощаемые другой публикацией [47]. исп. БФ — применение БФ без детализации патологии; ЮД — ювенильный дерматомиозит; СМА — спинальная мышечная атрофия; ГКО — гигантоклеточные опухоли; ПМ — памидронат; АЛ — алендронат; ЗОЛ — золедронат, НЕР — неридронат; СО — систематический обзор; КИ — клиническое исследование; ОП, СМГ — остеопороз при спинномозговой грыже.

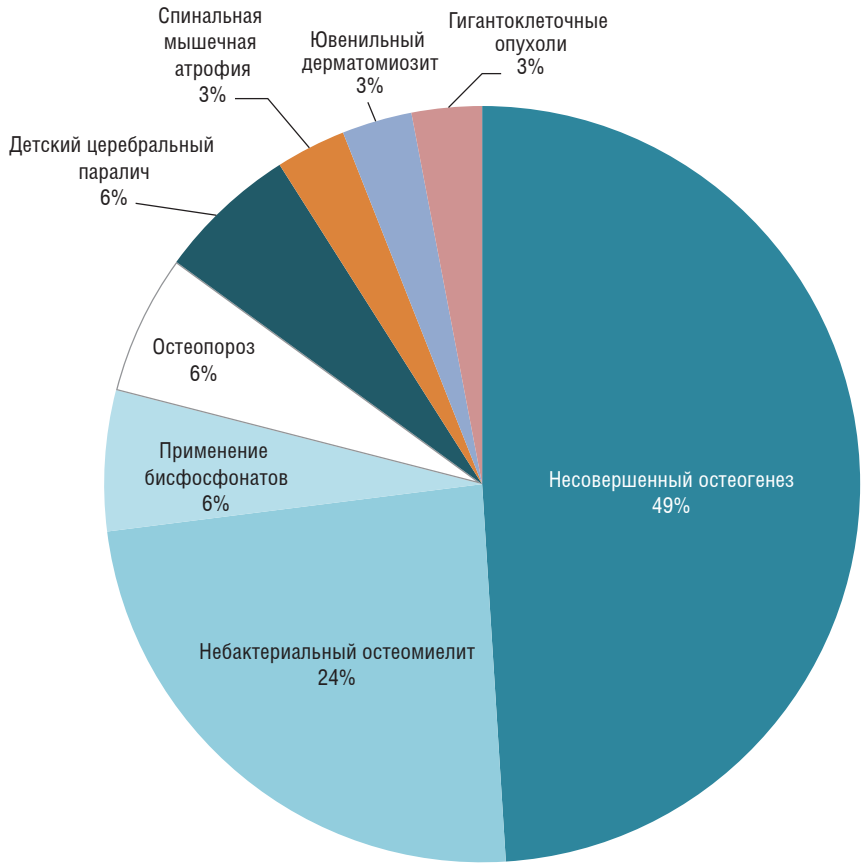


Рис. 2. Распределение публикаций по основной тематике и патологиям (n=35)

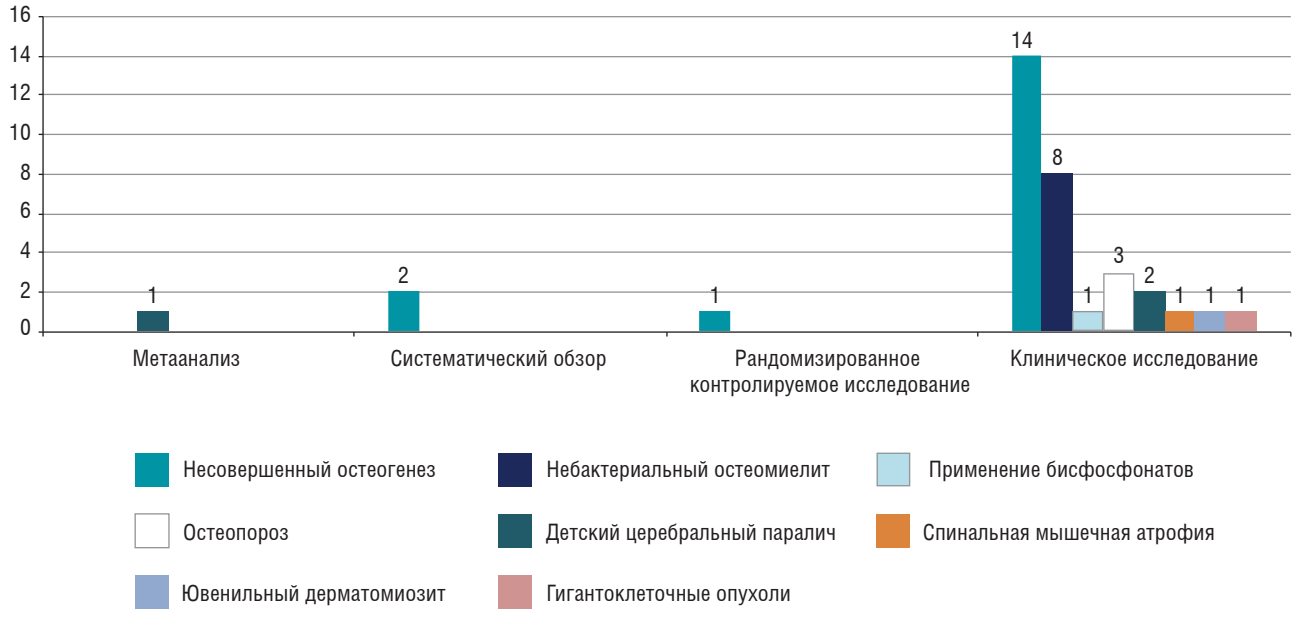


Рис. 3. Распределение публикаций по уровню доказательности и патологии (n=35)

2) динамику **частоты переломов** в течение 1 года до и после начала лечения; результат считали положительным, если переломы длинных трубчатых костей и/или позвонков после начала лечения отсутствовали или их количество снизилось по отношению к аналогичному предшествующему периоду;
3) изменение **качества жизни**, оцененное по визуально-аналоговым шкалам (ВАШ) пациентом и/или родителями до и после лечения БФ.

Оценка доказательности публикаций определялась по шкале GRADE в модификации B.A. Swiglo и соавт. [14]; дополнительные классы рекомендаций указаны в системе SIGN [15] и классификации Оксфордского центра доказательной медицины (OCEBM) [16] (в табл. 2 приведено сопоставление систем). Шкала GRADE рекомендуется системой SIGN не только как более удобная, но и не валидирующая публикации V класса доказательности. При наличии в публикации утверждений различного класса это учитывалось в обзоре.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с указанными критериями, в окончательный анализ вошли 35 полнотекстовых статей (см. табл. 1), включающих данные о 2545 пациентах, средний возраст — 8,6 года (0,01; 18). I классу доказательности соответствуют 2 публикации [3, 17], II — также 2 [4, 18] и III–IV — 31. И эффективность, и побочные эффекты БФ оценены в 18 статьях, исключительно эффективность или побочные эффекты — в 15 и 2 соответственно. Наиболее часто (60,0% публикаций) у детей использовали памидронат, реже — золедронат и алендронат (42,9 и 20,0%); применение других БФ представлено в четырех работах.

Наибольшее число публикаций/детей относится к НО (14 публикаций/1749 детей) и НБО (8 статей/238 пациентов). В зависимости от патологии представлены следующие эффекты применения БФ:

1) при ***остеопорозе***: повышение МПКТ (отмечено в 19 исследованиях); уменьшение частоты переломов (16 публикаций); снижение болевого синдрома (5 исследований) и повышение качества жизни (3 публикации);
2) при ***НБО***: ремиссия/частичная ремиссия (7 исследований); уменьшение болевого синдрома (2 публикации).

Побочные эффекты в виде общей воспалительной реакции на первое внутривенное введение препарата описаны в 12 публикациях. Кроме того, отмечены гипокальциемия (12 исследований) и транзиторные желудочно-кишечные нарушения при приеме внутрь (4 публикации).

Последующие результаты анализа сгруппированы с указанием уровня доказательности (табл. 2).

Оценка эффективности бисфосфонатов

Бисфосфонаты рассматривают как наиболее эффективный метод лечения первичного остеопороза при **несовершенном остеогенезе**. Эти препараты обеспечивают:

1) увеличение МПКТ, что приводит к снижению частоты переломов длинных трубчатых костей и компрессионных переломов (высокое качество, A) [17];
2) уменьшение болевого синдрома и повышение качества жизни пациентов (низкое качество, B) [4, 18];
3) снижение темпа прогрессирования сколиоза [39] и увеличение высоты тел позвонков (очень низкое качество, C);
4) стандартное и модифицированное применение протоколов введения БФ (изменение дозировки и кратности введения в пределах исследования)

Таблица 2

Системы оценки качества публикаций

Класс	GRADE система доказательности (по B.A. Swiglo и соавт. [14])			
	очень низкое качество	низкое качество	среднее качество	высокое качество
	бессистемные клинические наблюдения, очень косвенные доказательства	по крайней мере одно обсервационное исследование, РКИ* с недостатками, косвенные доказательства	сильные РКИ*, объективные обсервационные исследования	хорошо проведенные РКИ, исключительно надежные и объективные обсервационные исследования
Классификация OCEBM	IV	III	II	I
Класс рекомендаций в системе SIGN	C	B	B	A

* РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

Таблица 3

Градация осложнений, зарегистрированных на введение бисфосфонатов у детей

Препарат	Очень часто			Часто				Очень редко			
	реакции острой фазы воспаления, лихорадка, гриппоподобный синдром	расстройства ЖКТ	гипокальциемия	гипофосфатемия	миалгия	головная боль	zebra-линии	ирит, конъюнктивит	замедление консолидации	уменьшение костной массы в дистальном отделе лучевой кости	острая задержка мочи*
Памидронат	hq, A		hq, A	hq, A	hq, A	mq, B	hq, A	vlq, C	vlq, C	vlq, C	vlq, C
Золедронат	hq, A	hq, A	hq, A	hq, A	hq, A					vlq, C	
Аледронат	hq, A	hq, A	hq, A	hq, A	hq, A	mq, B	hq, A	vlq, C	vlq, C		
Неридронат	hq, A		hq, A	hq, A	hq, A	mq, B					

* Острая задержка мочи описана у одного ребенка с ДЦП и сопутствующей неврологической патологией и метаболическими расстройствами. Высокое качество, A — hq, A; среднее качество, B — mq, B; очень низкое качество, C — vlq, C.

имеет сопоставимые результаты (очень низкое качество, C) [43];

5) переход от интенсивной фазы лечения к поддерживающей возможен без снижения эффективности терапии (очень низкое качество, C) [46];
6) отмена препаратов после окончания костного роста в течение 2–4 лет не приводит к снижению МПКТ или увеличению числа переломов (очень низкое качество, C) [21].

В отношении побочных эффектов бисфосфонатов при НО отмечено, что они:

1) возникают у 40–70% пациентов на первое введение препарата, проявляясь гриппоподобным синдромом, транзиторной гипокальциемией и гипофосфатемией, миалгией, а также нарушениями со стороны ЖКТ при приеме внутрь (высокое качество, A) [17];
2) значительно реже встречаются боли в костях [45], анемия и повышение уровня С-РБ крови [23], головная боль [18], уменьшение МПКТ в дистальном отделе лучевой кости [21] (очень низкое качество, C).

БФ, применяемые при терапии **небактериального остеомиелита**, обеспечивают:

1) значительное снижение болевого синдрома при периферических и вертебральных формах, в том числе после первого введения [25] (очень низкое качество, C);
2) достижение ремиссии или частичной ремиссии (очень низкое качество, C).

В качестве *побочных эффектов отмечены* лихорадка, конъюнктивит и гипокальциемия [34] (очень низкое качество, C).

У детей с ***остеопорозом*** разной этиологии БФ эффективны для повышения МПКТ (очень низкое качество, C), снижения частоты возникновения переломов (очень низкое качество, C) и улучшения качества жизни (очень низкое качество, C). В свою очередь, *побочные эффекты* в виде реакции острой фазы воспаления на первое введение препарата имеют до 100% пациентов (очень низкое качество, C); также отмечены гипокальциемия (очень низкое качество, C) и боли в костях [41] (очень низкое качество, C).

При вторичном остеопорозе на фоне ***детского церебрального паралича (ДЦП)*** у детей применение БФ обеспечивает:

1) статистически значимое увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (высокое качество, A) [3];
2) снижение частоты переломов длинных трубчатых костей и компрессионных переломов позвонков (очень низкое качество, C) [2, 28];
3) при этом эффективность внутривенного введения ПМ и перорального применения АЛ сопоставима (очень низкое качество, C) [3].

Побочные эффекты у данной категории больных наиболее часто возникают на первое введение препарата (высокое качество, А); проявляются гриппоподобным синдромом, транзиторной гипокальциемией, нарушениями со стороны ЖКТ при приеме препаратов внутрь (высокое качество, А), а их долгосрочное влияние на опорно-двигательный аппарат детей ограничено формированием zebra-линий в метафизах длинных трубчатых костей (очень низкое качество, С) [3].

Интересны результаты, характеризующие применение БФ у детей при другой, помимо НО и НБО, патологии.

- При ***спинальной мышечной атрофии*** применение БФ эффективно для лечения остеопороза, что сопровождается снижением частоты переломов и увеличением МПКТ (очень низкое качество, С). В свою очередь, *побочные эффекты* характеризуются транзиторной гипокальциемией и гипофосфатемией (очень низкое качество, С) [19].
- При ***ювенильном дерматомиозите*** применение АЛ приводит к прекращению прогрессирования или частичному регрессу периартикулярного и субфасциального кальциноза (очень низкое качество, С) [37].
- При ***гигантоклеточных опухолях*** применение БФ после операции снижает риск рецидива опухоли (очень низкое качество, С) [27].

Побочные эффекты бисфосфонатов

Побочные эффекты наиболее часто применяющихся БФ представлены в табл. 3. Ни в одной публикации не упоминается о таких встречающихся у взрослых осложнениях, как остеонекроз нижней челюсти или атипичный перелом бедра. Однако однозначно исключить их у детей невозможно из-за ограниченного размера выборки и длительности периода наблюдения.

Обсуждение результатов

Систематизация представленных в публикациях данных позволяет сделать следующие обобщения (при этом в рассматриваемых публикациях отсутствуют обратные утверждения).

1. Применение БФ у детей:
   - приводит к увеличению МПКТ;
   - обеспечивает снижение частоты переломов длинных трубчатых костей и компрессионных переломов позвонков;
   - приводит к улучшению качества жизни пациентов.

2. БФ являются препаратами выбора при лечении НО и входят в третью линию терапии НБО, при этом:
   - наиболее изучены эффекты препаратов на основе памидроновой, золедроновой, аледроновой и неридроновой кислот;
   - эффективность внутривенного введения ПМ и приема внутрь АЛ сопоставима.

3. БФ обладают противовоспалительным эффектом при НБО, оказывают аналгезирующее действие и эффективны при вторичных формах остеопороза (например, при детском церебральном параличе).

4. ***Противопоказаниями*** к применению бисфосфонатов являются заболевания, характеризующиеся костным склерозом и повышенной МПКТ, беременность, почечная недостаточность, активный рахит.

5. К ***побочным эффектам***, наиболее часто описанным у детей, относят реакцию острой фазы воспаления на первое введение препаратов, проявляющуюся повышением температуры, диспептические явления, а также гипокальциемию/гипофосфатемию. При приеме препаратов перорально возможны транзиторные нарушения ЖКТ, не требующие отмены терапии.

Проведенный анализ показывает, что, несмотря на невозможность полноценного метаанализа, имеющиеся публикации позволяют рекомендовать использование БФ у детей с НО, НБО и ДЦП. Отсутствие большого количества клинических исследований высокого класса можно объяснить низкой частотой некоторых заболеваний (например, частота НО колеблется от 1 на 10 тыс. [47] до 1 на 20 тыс. новорожденных [48]; предполагаемая распространенность НБО составляет 1–2 случая на 1 млн, поражая в основном детей в возрастной группе от 2 до 17 лет [49]). Проведение слепых плацебоконтролируемых исследований в таких случаях затруднено ввиду этических аспектов. При этом отмечено положительное влияние БФ на снижение частоты патологических переломов, очагов поражения и улучшение качества жизни пациентов.

Следует обратить вниманиеи на то, что на фоне многолетнего опыта применения БФ у детей полностью отсутствуют публикации, посвященные их тератогенному влиянию, при этом беременность остается противопоказанием в соответствующих инструкциях. Возможно, длительная персистенция в организме с обнаружением их следов в моче в течение 8 лет после последнего введения [2] оставляет открытым вопрос о безопасности препаратов у девочек-подростков.

Особый интерес представляет изучение влияния БФ на состояния, не сопровождающиеся системным остеопорозом. Помимо отмеченного выше снижения частоты рецидивов ГКО, нельзя не отметить исключенные из систематического обзора ввиду соответствующих критериев сведения об их положительном эффекте при болезни Горхема–Стаута [50], болезни Пертеса [7, 10] и фиброзной дисплазии [6] — то есть при разных по этиологии состояниях.

Выводы

Бисфосфонаты применяются при различных заболеваниях и состояниях, сопровождающихся снижением МПКТ у детей. Их безопасность доказана на примере таких заболеваний, как НО и НБО, при этом БФ могут применяться у новорожденных, например, при гиперкальциемии [51]. Основными побочными эффектами БФ у детей являются гриппоподобный синдром и гипокальциемия, проявляющиеся во время инфузии и в первые сутки, что требует врачебного наблюдения и мониторинга биохимических показателей.

Данные по ГКО, а также не включенные в систематический анализ публикации, базирующиеся на единичных наблюдениях, позволяют ожидать, что благодаря селективной ингибиции остеокластов возможно расширение перечня патологии, при которой эти препараты могут найти потенциальное применение за счет процессов, сопровождающихся локальной костной резорбцией.

Для повседневного применения БФ в клинической практике требуется не только проведение большего количества исследований с более высоким уровнем доказательности и тщательным анализом отдаленных результатов, но и, по возможности, пересмотр действующих на территории РФ аннотаций к препаратам согласно современной информации и мировых рекомендаций.

Не включенные в систематический анализ публикации, базирующихся на единичных наблюдениях применения БФ при несистемной патологии, сопровождающейся локальной костной резорбцией, позволяют ожидать, что благодаря селективной ингибиции остеокластов возможно расширение перечня заболеваний, при которых эти препараты могут найти потенциальное применение.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 18-515-57001.

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

Вклад авторов: В.В. Петухова — написание статьи, создание графического материала, А.М. Мушкин, М.М. Костик — написание разделов статьи, редактирование текста.

Список литературы

1. *Rauch F., Travers R., Plotkin H., Glorieux F.H.* The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. J. Clin. Invest. 2002; 110: 1293–1299.
2. *Simm P.J., Biggin A., Zacharin M.R., Rodda C.P., Tham E., Siafarikas A., Jefferies C., Hofman P.L., Jensen D.E., Woodhead H., Brown J., Wheeler B.J., Brookes D., Lafferty A, Munns C.F.;* APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. J. Paediatr. Child Health 2018 Mar; 54 (3): 223–233. doi: 10.1111/jpc.13768. PMID: 29504223.
3. *Kim M.J., Kim S.N., Lee I.S., Chung S., Lee J., Yang Y., Lee I., Koh S.E.* Effects of bisphosphonates to treat osteoporosis in children with cerebral palsy: a meta- analysis. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2015 Nov 1; 28 (11-12): 1343–1350. doi: 10.1515/jpem-2014-0527. PMID: 26214607.
4. *Sinikumpu J.J., Ojaniemi M., Lehenkari P., Serlo W.* Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. Injury 2015 Aug; 46 (8): 1440–1446. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.021. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25943292.
5. *Zhao Y., Wu E.Y., Oliver M.S. et al.* Chronic Nonbacterial Osteomyelitis/Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis Study Group and the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Scleroderma, Vasculitis, Autoinflammatory and Rare Diseases Subcommittee. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. Arthritis Care Res. (Hoboken) 2018 Aug; 70 (8): 1228–1237. doi: 10.1002/acr.23462. Epub 2018 Jul 12. PMID: 29112802; PMCID: PMC5938153.
6. *Boyce A.M., Kelly M.H., Brillante B.A. et al.* A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99: 4133–4134.
7. *McQuade M., Houghton K.* Use of bisphosphonates in a case of Perthes disease. Orthop. Nurs. 2005; 24: 393–398.
8. *Simm P.J., O'Sullivan M., Zacharin M.R.* Successful treatment of a sacral aneurysmal bone cyst with zoledronic acid. J. Pediatr. Orthop. 2013; 33: e61–64.
9. *Cornelis F., Truchetet M.E., Amoretti N. et al.* Bisphosphonate therapy for unresectable symptomatic benign bone tumors: A long-term prospective study of tolerance and efficacy. Bone 2014; 58: 11–16.
10. *Logan L., Haider S., Brauer C., Miettunen P.M.* Severe bilateral Legg-Calvé-Perthes resolved with pamidronate in combination with casts, physiotherapy and adductor tenotomy: a pictorial essay over 11 years. BMJ Case Rep. 2019 Sep. 18–19 (7): 1232–1241. doi: 10.1016/j.spinee.2019.02.011.
11. *Antoniazzi F., Mottes M., Fraschini P., Brunelli P.C., Tat L.* Osteogenesis Imperfecta. Paediatric Drugs 2000; 2 (6), 465–488. doi: 10.2165/00128072-200002060-00005.
12. *Белова Н.А., Костик М.М., Буклаев Д.С. и др.* Федеральные клинические рекомендации (протокол) по оказанию медицинской помощи пациентам с несовершенным остеогенезом [Электронный ресурс]. http: //мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-протокол-по-оказанию-медицинской-помощи-пациентам-с-несовершенным-остеогенезом.pdf (дата обращения: 23.06.2021) [*Belova N.A., Kostik M.M., Buklaev D.S. et al.* Federal clinical guidelines (protocol) for the provision of medical care to patients with osteogenesis imperfecta [Electronic resource]. http://morozdgkb.rf/wp-content/uploads/2017/03/Federal-clinical-recommendations-protocol-

for-indication-medical-care for patients with-osteogenesis-imperfecta.pdf (date of access: 06/23/2021) (In Russ.)].
13. *Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., The PRISMA Group*. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009; 6 (6): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed1000097.
14. *Swiglo B.A., Murad M.H., Schunemann H.J. et al.* A case for clarity, consistency, and helpfulness: State-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93: 666–673.
15. SIGN 50: A guideline developer's handbook. Scottish Intercollegiate Guidelines Network ISBN 9781905813 25 4 November 2011.
16. *Howick J., Chalmers I. Glasziou P., Greenhalgh T., Heneghan C., Liberati A., Moschetti I., Phillips B., Thornton H.* The 2011 Oxford CEBM Level of Evidence. Available online: http: //www.cebm.net/index.
17. *Lv F., Liu Y., Xu X., Song Y., Li L., Jiang Y., Wang O., Xia W., Xing X.* Zoledronic acid versus alendronate in the treatment of children with osteogenesis imperfecta: a 2-year clinical study. Endocr. Pract. 2018 Feb; 24 (2): 179–188. doi: 10.4158/EP171910.OR. PMID: 29466057.
18. *Rijks E.B., Bongers B.C., Vlemmix M.J., Boot A.M., van Dijk A.T., Sakkers R.J., van Brussel M.* Efficacy and Safety of Bisphosphonate Therapy in Children with Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review. Horm Res. Paediatr. 2015; 84 (1): 26–42. doi: 10.1159/000381713. Epub 2015 May 23. PMID: 26021524.
19. *Nasomyont N., Hornung L.N., Wasserman H.* Intravenous bisphosphonate therapy in children with spinal muscular atrophy. Osteoporos Int. 2020 May; 31 (5): 995–1000. doi: 10.1007/s00198-019-05227-9. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31788718.
20. *Kostik M.M., Kopchak O.L., Maletin A.S., Mushkin A.Y.* The peculiarities and treatment outcomes of the spinal form of chronic non-bacterial osteomyelitis in children: a retrospective cohort study. Rheumatol. Int. 2020 Jan; 40 (1): 97–105. doi: 10.1007/s00296-019-04479-2. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31754777.
21. *Robinson M.E., Trejo P., Palomo T., Glorieux F.H., Rauch F.* Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Outcomes After Bisphosphonate Discontinuation at Final Height. J. Bone Miner Res. 2019 Dec; 34 (12): 2198–2204. doi: 10.1002/jbmr.3833. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31356699.
22. *Concha S., Hernández-Ojeda A., Contreras O., Mendez C., Talesnik E., Borzutzky A.* Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a multicenter case series. Rheumatol Int. 2020 Jan; 40 (1): 115–120. doi: 10.1007/s00296-019-04400-x. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31375886.
23. *Michałus I., Nowicka Z., Pietras W.A., Nowicka M., Jakubowska-Pietkiewicz E.* Pamidronate administration may result in anaemia in children with osteogenesis imperfecta. Arch. Dis Child. 2019 Sep; 104 (9): 906-907. doi: 10.1136/archdischild-2019-317467. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31243011.
24. *Li L.J., Zheng W.B., Zhao D.C., Yu W., Wang O., Jiang Y., Xia W.B., Li M.* Effects of zoledronic acid on vertebral shape of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. Bone. 2019 Oct; 164–171. doi: 10.1016/j.bone.2019.06.011. Epub 2019 Jun 16. PMID: 31216496.
25. *Sułko J., Ebisz M., Bień S., Błażkiewicz M., Jurczyk M., Namyślak M.* Treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with bisphosphonates in children. Joint Bone Spine. 2019 Nov; 86 (6): 783–788. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.06.005. Epub 2019 Jun 16. PMID: 31216487.
26. *Andreasen C.M., Jurik A.G., Glerup M.B., Høst C., Mahler B.T., Hauge E.M., Herlin T.* Response to Early-onset Pamidronate Treatment in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: A Retrospective Single-center Study. J. Rheumatol. 2019 Nov; 46 (11): 1515–1523. doi: 10.3899/jrheum.181254. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30988129.
27. *Jia Q., Chen G., Cao J., Yang X., Zhou Z., Wei H., Liu T., Xiao J.* Clinical features and prognostic factors of pediatric spine giant cell tumors: report of 31 clinical cases in a single center. Spine J. 2019 Jul; 19 (7): 1232–1241. doi: 10.1016/j.spinee.2019.02.011. Epub 2019 Feb. 15. PMID: 30776487.
28. *Wiedemann A., Renard E., Hernandez M., Dousset B., Brezin F., Lambert L., Weryha G., Feillet F.* Annual Injection of Zoledronic Acid Improves Bone Status in Children with Cerebral Palsy and Rett Syndrome. Calcif. Tissue Int. 2019 Apr; 104 (4): 355–363. doi: 10.1007/s00223-018-0505-2. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30554334.
29. *Kashii M., Kanayama S., Kitaoka T., Makino T., Kaito T., Iwasaki M., Kubota T., Yamamoto T., Ozono K., Yoshikawa H.* Development of scoliosis in young children with osteogenesis imperfecta undergoing intravenous bisphosphonate therapy. J. Bone Miner Metab. 2019 May; 37 (3): 545–553. doi: 10.1007/s00774-018-0952-x. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30187275.
30. *Kreikemeier R.M., Gosnell H., Halbur L.M., Rush E.T.* A retrospective review of initial bisphosphonate infusion in an inpatient vs. outpatient setting for bisphosphonate naïve patients. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2017 Oct 26; 30 (10): 1105–1110. doi: 10.1515/jpem-2016-0318. PMID: 28917085.
31. *Marginean O., Tamasanu R.C., Mang N., Mozos I., Brad G.F.* Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. Drug Des. Devel. Ther. 2017 Aug 28; 2507–2515. doi: 10.2147/DDDT.S141075. PMID: 28894358; PMCID: PMC5584887.
32. *Ata Y., Inaba Y., Choe H., Kobayashi N., Machida J., Nakamura N., Saito T.* Bone metabolism and inflammatory characteristics in 14 cases of chronic nonbacterial osteomyelitis. Pediatr Rheumatol Online J. 2017 Jul 11; 15 (1): 56. doi: 10.1186/s12969-017-0183-z. PMID: 28693592; PMCID: PMC5504748.
33. *Trejo P., Palomo T., Montpetit K., Fassier F., Sato A., Glorieux F.H., Rauch F.* Long-term follow-up in osteogenesis imperfecta type VI. Osteoporos Int. 2017 Oct; 28 (10): 2975–2983. doi: 10.1007/s00198-017-4141-x. Epub 2017 Jul 9. PMID: 28689307.
34. *Schnabel A., Range U., Hahn G., Berner R., Hedrich C.M.* Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. J. Rheumatol. 2017 Jul; 44 (7): 1058–1065. doi: 10.3899/jrheum.161255. Epub 2017 May 1. PMID: 28461645.
35. *Kumar C., Panigrahi I., Somasekhara A.A., Meena B.L., Khandelwal N.* Zoledronate for Osteogenesis imperfecta: evaluation of safety profile in children. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2016 Aug 1; 29 (8): 947–952. doi: 10.1515/jpem-2015-0351. PMID: 27235668.
36. *Pastore S., Ferrara G., Monasta L., Meini A., Cattalini M., Martino S., Alessio M., La Torre F., Teruzzi B., Gerloni V., Breda L., Taddio A., Lepore L.* Chronic nonbacterial osteomyelitis may be associated with renal disease and bisphosphonates are a good option for the majority of patients. Acta Paediatr. 2016 Jul; 105 (7): e328-33. doi: 10.1111/apa.13420. Epub 2016 Apr 24. PMID: 27059298.
37. *Saini I., Kalaivani M., Kabra S.K.* Calcinosis in juvenile dermatomyositis: frequency, risk factors and outcome. Rheumatol. Int. 2016 Jul; 36 (7): 961–965. doi: 10.1007/s00296-016-3467-6. Epub 2016 Mar. 23. PMID: 27007612.
38. *Lindahl K., Kindmark A., Rubin C.J., Malmgren B., Grigelioniene G., Söderhäll S., Ljunggren Ö., Åström E.* Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I, III and IV treated with Pamidronate. Bone 2016 Jun; 11–18. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.015. Epub 2016 Mar. 5. PMID: 26957348.
39. *Sato A., Ouellet J., Muneta T., Glorieux F.H., Rauch F.* Scoliosis in osteogenesis imperfecta caused by COL1A1/COL1A2

mutations — genotype-phenotype correlations and effect of bisphosphonate treatment. Bone 2016 May; 53–57. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.018. Epub 2016 Feb. 27. PMID: 26927310.
40. *Siguero M.A., Del Águila A.V.L., Sereno F.M.T., Marchante F.A.I., Serrano P.R., Barrios E.C.* Efficacy and safety of alendronic acid in the treatment of osteoporosis in children. Farm Hosp. 2015 Nov. 1; 39 (6): 350–354. doi: 10.7399/fh.2015.39.6.9037. PMID: 26618379.
41. *Al-Agha A.E., Hayatalhazmi R.S.* Osteoporosis treatment with zoledronic acid in pediatric population at a university hospital in Western Saudi Arabia. A 13-year experience. Saudi Med. J. 2015 Nov; 36 (11): 1312–1318. doi: 10.15537/smj.2015.11.12590. PMID: 26593164; PMCID: PMC4673368.
42. *Otaify G.A., Aglan M.S., Ibrahim M.M., Elnashar M., El Banna R.A., Temtamy S.A.* Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome: a 2-year prospective observational study. Osteoporos Int. 2016 Jan; 27 (1): 81–92. doi: 10.1007/s00198-015-3216-9. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26138583.
43. *Palomo T., Fassier F., Ouellet J., Sato A., Montpetit K., Glorieux F.H., Rauch F.* Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children With Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings During Follow Up Throughout the Growing Years. J. Bone Miner Res. 2015 Dec; 30 (12): 2150–2157. doi: 10.1002/jbmr.2567. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26059976.
44. *Kaiser D., Bolt I., Hofer M., Relly C., Berthet G., Bolz D., Saurenmann T.* Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. Pediatr Rheumatol Online J. 2015 Jun 19; 25. doi: 10.1186/s12969-015-0023-y. PMID: 26088861; PMCID: PMC4473828.
45. *Sánchez-Sánchez L.M., Cabrera-Pedroza A.U., Palacios-Saucedo G., de la Fuente-Cortez B.* Ácido zoledrónico (zolendronato) en niños con osteogénesis imperfecta [Zoledronic acid (zoledronate) in children with osteogenesis imperfecta]. Gac. Med. Mex. 2015 Mar-Apr; 151 (2): 164–168. Spanish. PMID: 25946526.
46. *Biggin A., Zheng L., Briody J.N., Coorey C.P., Munns C.F.* The long-term effects of switching from active intravenous bisphosphonate treatment to low-dose maintenance therapy in children with osteogenesis imperfecta. Horm. Res. Paediatr. 2015; 83 (3): 183–189. doi: 10.1159/000369582. Epub 2015 Feb. 10. PMID: 25676713.
47. *Кенис В.М., Иванов С.В., Киселева Т.И. и др.* Переносимость и безопасность применения бисфосфонатов у детей с детским церебральным параличом. Детская и подростковая реабилитация 2018; 35 (3): 28–33 [*Kenis V.M., Ivanov S.V., Kiseleva T.I. et al.* Tolerability and safety of bisphosphonates in children with cerebral palsy. Detskaya i podrostkovaya reabilitaciya 2018; 35 (3): 28–33 (In Russ.)].
48. *Кенис В.М., Сапоговский А.В., Прокопенко Т.Н. и др.* Динамика среднесрочных показателей остеоденситометрии у пациентов с детским церебральным параличом и spina bifida, получавших терапию ибандроновой кислотой. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2020; 8 (2): 129–136 [*Kenis V.M., Sapogovskij A.V., Prokopenko T.N. et al.* Dynamics of medium-term parameters of osteodensitometry in patients with cerebral palsy and spina bifida treated with ibandronic acid. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya detskogo vozrasta 2020; 8 (2): 129–136 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PTORS33962.
49. *Glorieux F.H.* Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res. Clin. Rheum 2008; 22: 85–100.
50. *Michell C., Patel V., Amirfeyz R. et al.* Osteogenesis imperfecta. Curr. Orthop. 2007, 21: 236–241.
51. *Chen Z., Cheng L., Feng G.* Bone inflammation and chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Eur. Rev Med. Pharmacol Sci. 2018 Mar; 22 (5): 1380–1386. doi: 10.26355/eurrev_201803_14482. PMID: 29565497.
52. *Ellati R., Attili A., Haddad H., Al-Hussaini M., Shehadeh A.* Novel approach of treating Gorham–Stout disease in the humerus — Case report and review of literature. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016. doi: 20 (3): 426–432.
53. *Militello M.A., Re M.P., Vitaliti G., Finazzo F., Manzoni P., Vitaliti S.M.* Use of Zoledronic Acid in a Neonate with Subcutaneous Fat Necrosis Complicated with Severe, Refractory Hypercalcemia. Am. J. Perinatol. 2019 Jul; 36 (S 02): S134–S138. doi: 10.1055/s-0039-1691777. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31238374.

Поступила в редакцию 05.07.2021 г.

Сведения об авторах:

Петухова Вероника Витальевна — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: nika_add@mail.ru; ORCID 0000-0002-2358-5529;
Мушкин Александр Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; профессор кафедры травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: aymushkin@mail.ru; ORCID 0000-0002-1342-3278;
Костик Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: kostmikhail@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1180-808.

УДК 616.24-002-073.756.8 doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-71-81

Атипичные КТ-проявления саркоидоза легких

А.В. Аверьянов[1], О.И. Балионис[1], В.Н. Лесняк[2]

[1] Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва
[2] Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

Atypical CT manifestations of pulmonary sarcoidosis

A. Averyanov[1], O. Balionis[1], V. Lesnyak[2]

[1] Research Institute of Pulmonology, FMBA of Russia, Moscow
[2] Federal Scientific and Clinical Center for Specialized type of Medical Care and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Саркоидоз — гранулематозное заболевание неустановленной этиологии, при котором в патологический процесс вовлекаются различные органы и ткани. Изменения в легких, медиастинальных и внутригрудных лимфатических узлах встречаются у 90% больных саркоидозом. Рентгенологические проявления саркоидоза легких характеризуются значительной вариабельностью. В статье описаны атипичные компьютерно-томографические (КТ) находки, мимикрирующие под другие болезни легких, такие как опухолевидные инфильтраты, «матовое стекло», ретикулярные изменения, полости, плевральный выпот. Также даны описания очаговых и ретикулонодулярных изменений (изолированные ретикулярные изменения за счет утолщения внутри- и междольковых перегородок наблюдаются примерно у 50% больных саркоидозом, но являются преобладающим КТ-паттерном только у 15–20% больных), зон консолидации, фиброзных изменений. Как правило, саркоидные изменения в паренхиме легких сочетаются с внутригрудной лимфаденопатией, которая встречается у 80% пациентов с саркоидозом. В большинстве случаев изменения носят двусторонний характер. У 10–13% пациентов определяются крупные очаги (8–12 мм в диаметре) однородной структуры с четкими контурами, располагающиеся преимущественно вдоль листков костальной и междолевой плевры, в междольковых перегородках, напоминающих метастатические очаги. У 2,4–4% больных мелкие, типичные для саркоидоза очаги могут отсутствовать, а изменения представлены более крупными узловыми образованиями (>2 см в диаметре) или массами с неровными контурами. Саркоидоз, имитирующий интерстициальную пневмонию, чаще проявляется симптомом «матового стекла», имеющим обычно пятнистую форму, преимущественно в верхних отделах легких. Этот признак встречается у 16–83% пациентов с саркоидозом, чаще в дебюте заболевания и обычно сочетается с очаговыми изменениями в легких и внутригрудной лимфаденопатией. Описаны полостные формы саркоидоза легких. **Заключение.** Проявления саркоидоза легких на КТ многообразны и изменчивы, но можно выделить ряд типичных и атипичных проявлений заболевания. Первые позволяют заподозрить диагноз, который в дальнейшем обычно подтверждается клинически, лабораторно или морфологически. Атипичные радиологические формы саркоидоза легких чаще всего мимикрируют другие заболевания легких и требуют применения инвазивных методов диагностики, а порой и полостных хирургических вмешательств.

Ключевые слова: саркоидоз; компьютерная томография; атипичные проявления

Summary

Sarcoidosis is a granulomatous disease of unknown etiology that affects different organs and tissues. Pulmonary,

mediastinal, and intrathoracic lymph nodes involvement occur in about 90% of patients with sarcoidosis. Radiological manifestations of pulmonary sarcoidosis vary significantly. This article describes focal and reticulonodular changes, as well as consolidation zones and fibrotic changes. Isolated reticular changes due to thickening of intra-, and interlobular septa occur in approximately 50% of sarcoid patients. However, this CT pattern prevails only in 15–20% of patients. As a rule, in 80% of sarcoid patients changes in lung parenchyma are combined with intrathoracic lymphadenopathy. In the majority of cases, these changes are bilateral. In 10–13% of patients, foci 89–12 mm in diameter are detected. These foci have a homogenous structure and a well-defined outline. They locate mainly along costal and interlobar pleura, in interlobular septa, and may resemble metastases. In 2.4–4% of patients, these small foci, typical for sarcoidosis are absent, while the changes are presented by larger nodular masses (>2 cm in diameter) or by masses with fuzzy outlines. Often sarcoidosis mimicking interstitial pneumonia is manifested by the ground-glass opacity of spot-like shape. Abnormalities are located in the upper lobes. This sign occurs in 16–83% of sarcoidotic patients, mainly at the onset of the disease. It usually combines with focal changes in the lungs and intrathoracic lymphadenopathy. Cavitary forms of sarcoidosis are also described. **Conclusion.** There are multiple pulmonary sarcoidosis manifestations on CT, and they vary a lot. The former allows suspecting the diagnosis, which is later confirmed clinically, morphologically, or by lab methods. Atypical radiological forms of lung sarcoidosis often mimic other pulmonary diseases. These forms require invasive diagnostic methods including abdominal surgery.

Key words: sarcoidosis; computed tomography; atypical CT findings

Введение

Саркоидоз — это мультисистемное гранулематозное заболевание неустановленной этиологии, характеризующееся образованием неказеозных гранулем с вовлечением в патологический процесс различных органов [1]. Изменения в легких, медиастинальных и внутригрудных лимфатических узлах встречаются у 90% больных саркоидозом [2, 3]. В соответствии с последним консенсусом Американского торакального общества (2020), диагноз саркоидоза легких устанавливается на основании сочетания характерной клинической и рентгенологической картины, признаков гранулематозного воспаления, подтвержденных гистологически, при исключении альтернативных гранулематозных процессов [4]. Рентгенологические, выявляемые на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), проявления саркоидоза легких характеризуются значительной вариабельностью. Его типичные проявления представлены ниже.

Очаговые и ретикулонодулярные изменения

У 90% больных саркоидозом при вовлечении в процесс легочной паренхимы встречаются очаговые изменения в легких [5]. Очаги, как правило, мелкие (2–4 мм в диаметре), четко очерченные, располагаются симметрично, преимущественно в верхних и средних отделах легких. При саркоидозе чаще наблюдается перилимфатическое распределение очагов, при котором изменения располагаются преимущественно вдоль бронхососудистых пучков, междольковых перегородок и субплеврально, что создает картину неровных контуров анатомических структур и четкообразного утолщения перегородок и стенок сосудов и бронхов (рис. 1).

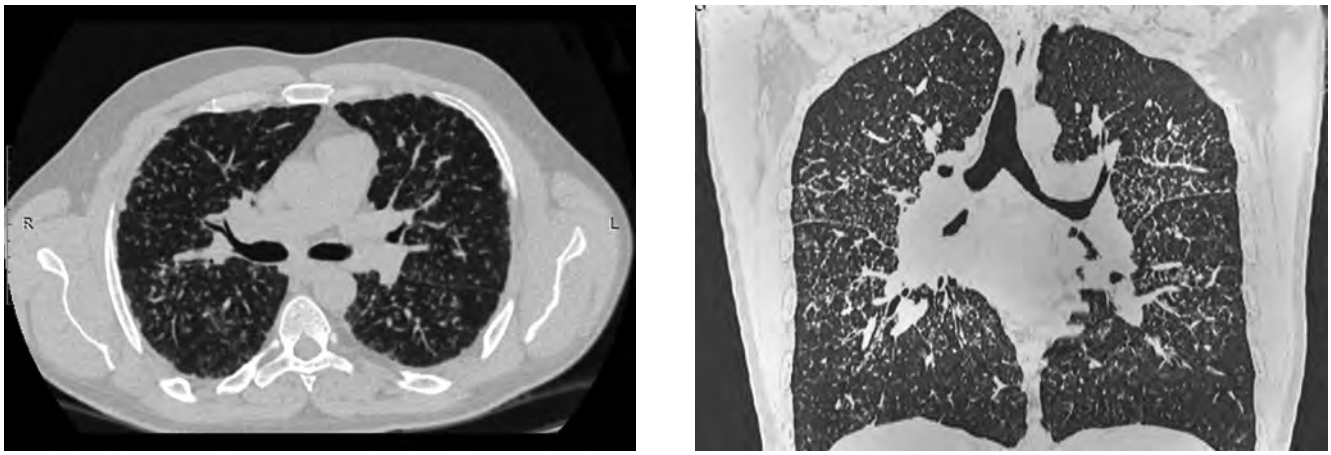
Изолированные ретикулярные изменения за счет утолщения внутри- и междольковых перегородок наблюдаются примерно у 50% больных саркоидозом, но являются преобладающим КТ-паттерном только у 15–20% больных. Изменения чаще субплевральные, превалируют в верхних и средних отделах легких [2].

Зоны консолидации (альвеолярный саркоидоз)

Альвеолярные инфильтраты встречаются у 10–20% больных саркоидозом [6–8], изменения обычно симметричные, двусторонние, локализуются преимущественно в верхних и средних отделах легких. В зонах инфильтрации часто прослеживается симптом воздушной бронхографии (рис. 2).

Фиброзные изменения

Фиброзные изменения описывают у 10–20% больных саркоидозом легких, они формируются, как правило, при длительном течении заболевания [9]. Подобные изменения представлены фиброзными пучками, подтягиванием корней, тракционными бронхоэктазами, симптомом «сотового легкого», неравномерным утолщением междольковых и внутридольковых перегородок.



а *б*

Рис. 1. Характерные КТ-проявления легочного саркоидоза: *а* — множественные мелкие очаги, имеющие перилимфатическое распределение, местами сливающиеся между собой. Прилежание очагов к перибронховаскулярному интерстицию создает картину неравномерного, четкообразного его утолщения. Присутствие большого количества узелков на листках костальной и междолевой плевры придает им мелкобугристый вид. В прикорневых зонах видны пакеты увеличенных лимфатических узлов; *б* — наиболее выраженные изменения при типичных проявлениях саркоидоза регистрируются в верхних и средних долях, сегментах язычка верхней доли левого легкого, что наилучшим образом отображается на мультипланарных, особенно фронтальных, реконструкциях

Изменения максимально выражены в верхних и средних отделах легких (рис. 3).

В 60% случаев формирования фиброза при саркоидозе вокруг сосудов и бронхов формируются участки консолидации и конгломераты, вызывающие смещение бронхов верхних долей кзади, уменьшение объема задних сегментов верхних долей [6]. Кисты, тракционные бронхоэктазы и парафиброзная эмфизема встречаются только при далеко зашедших стадиях саркоидоза. Кистозные изменения в большей степени выражены в верхних долях легких. «Сотовое легкое» при саркоидозе встречается реже, чем при других фиброзирующих интерстициальных заболеваниях; изменения в большей степени выражены в верхних долях легких, однако и нижние доли тоже могут быть вовлечены в патологический процесс, что может напоминать картину идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [10].

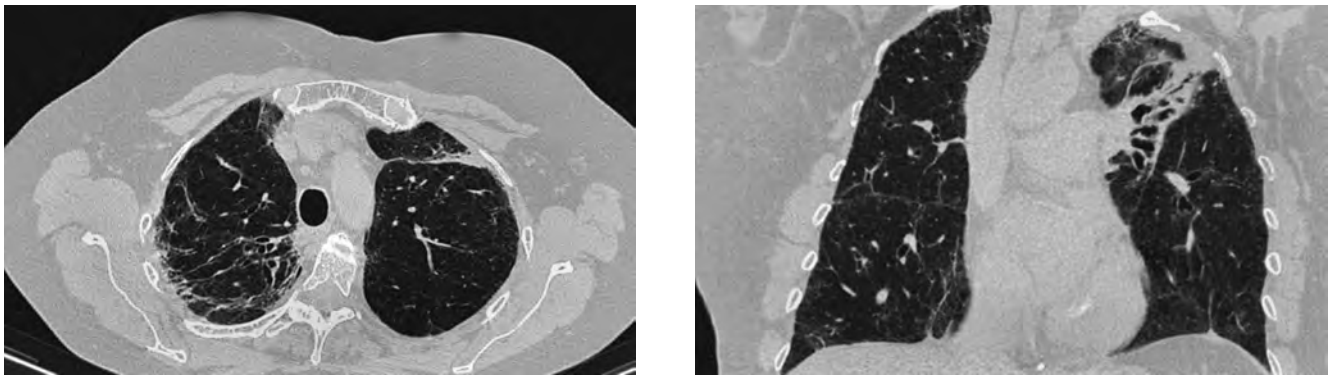
Внутригрудная лимфаденопатия

Как правило, саркоидные изменения в паренхиме легких сочетаются с внутригрудной лимфаденопатией, которая встречается у 80% пациентов с саркоидозом. В большинстве случаев изменения носят двусторонний характер [11, 12]. Чаще всего имеет место увеличение лимфатических узлов корней легких, правой паратрахеальной, трахеобронхиальной групп и лимфоузлов аортопульмонального окна [11]. Увеличение лимфатических узлов корней легких и правой паратрахеальной группы известно как «триада Гарланда». Лимфатические узлы обычно множественные,

Рис. 2. Альвеолярная форма легочного саркоидоза. В периферических отделах S6 нижней доли правого легкого выявляется средних размеров зона консолидации, захватывающая кортикальный и субкортикальный слои, имеющая крупнобугристые очертания, в структуре которого прослеживаются воздушная полоска бронха и точечные скопления воздуха в бронхиолах. Инфильтрат небольших размеров регистрируется также в верхней доле левого легкого, сливной очаг — в верхней доле правого легкого. С обеих сторон, больше в S6 левого легкого, — множественные мелкие перилимфатические очаги. Умеренное расширение корней легких за счет увеличения лимфатических узлов

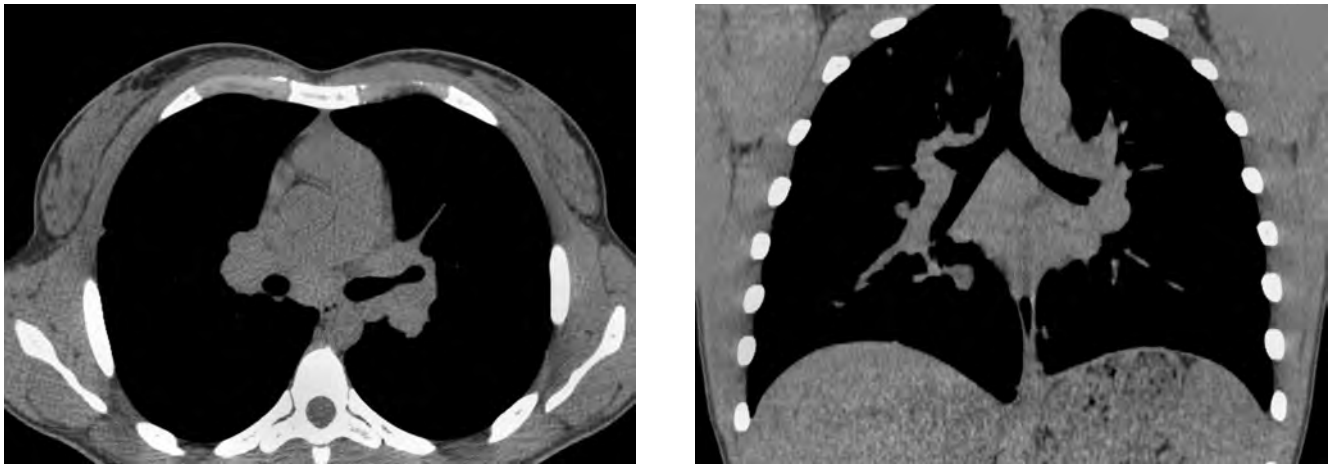
имеют вид псевдоконгломератных образований, однородной структуры, с четкими контурами, без зон некроза, могут содержать кальцинаты (последние встречаются при длительном течении заболевания) (рис. 4).

В случаях описанных выше находок на КТВР у рентгенолога и клинициста обычно не возникает затруднений в трактовке диагноза, особенно если это



а *б*

Рис. 3. Фиброзная форма саркоидоза легких (*а*, *б*). Легкие эмфизематозны на всем протяжении за счет распространенной парасептальной эмфиземы с наличием междолькового линейного фиброза. Нарушение архитектуры верхних долей легких с их объемным уменьшением из-за выраженного фиброза, сопровождающегося грубым расширением бронхов по типу тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов. Утолщение апикальной плевры слева



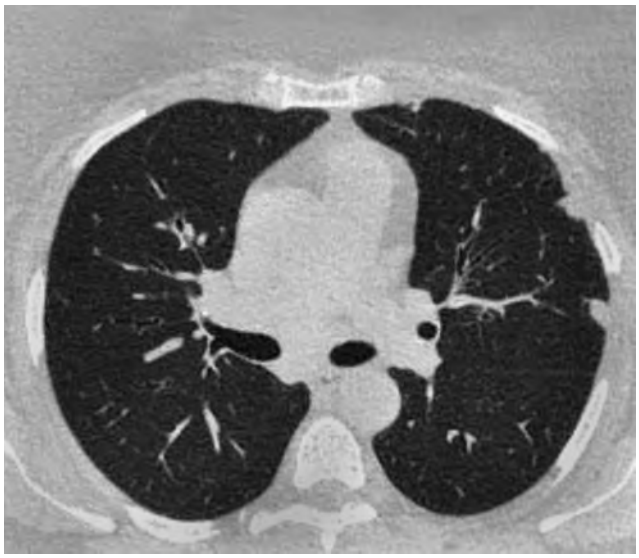
а *б*

Рис. 4. Внутригрудная лимфаденопатия при саркоидозе. Увеличение всех групп внутригрудных лимфатических узлов и узлов бронхиальных групп с образованием псевдоконгломерата (*а*, *б*)

сочетается с другими признаками саркоидоза (синдром Лефгрена, узловатая эритема, синдром Хеерфордта, *lupus pernio*, гиперкальциурия и/или гиперкальцемия с повышением уровня витамина D) и часто не требует морфологической верификации [4]. Однако у некоторых пациентов типичные КТ-признаки саркоидоза легких отсутствуют, а представленные изменения могут мимикрировать другие заболевания. В целом такие пациенты составляют примерно 15% больных саркоидозом легких [13]. Именно эти атипичные КТ-проявления, с которых может манифестировать саркоидоз, мы хотели бы рассмотреть более подробно, основываясь на опыте работы более чем с 150 больными с морфологически подтвержденным диагнозом.

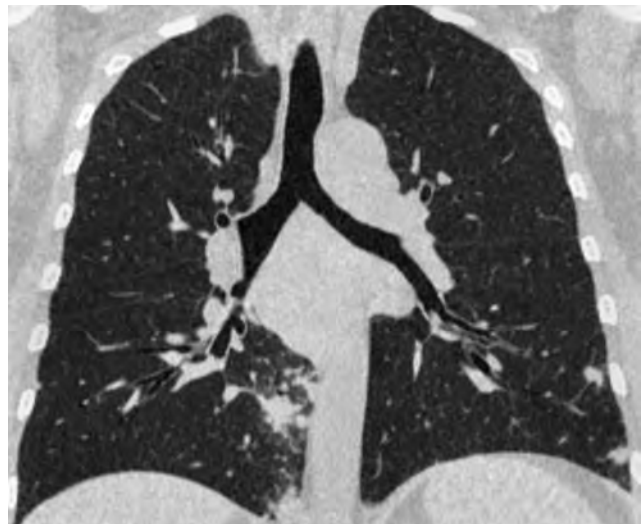
Опухолевидный саркоидоз

Появление очаговых образований в легких всегда включает в дифференциальный ряд опухолевые процессы. У 10–13% пациентов определяются крупные очаги (8–12 мм в диаметре) однородной структуры с четкими контурами, располагающиеся преимущественно вдоль листков костальной и междолевой плевры, в междольковых перегородках, напоминающих метастатические очаги [14]. У 2,4–4% больных мелкие, типичные для саркоидоза очаги могут отсутствовать, а изменения представлены более крупными узловыми образованиями (>2 см в диаметре) или массами с неровными контурами [15, 16]. Подобные изменения чаще носят двусторонний характер и располагаются ближе к периферии [17], в редких случаях характеризуются формированием полостей [18, 19]. Если у пациента имеется предшествующий опухолевый анамнез, такие признаки трактуются обычно как метастатический процесс с последующим назначением химиотерапии без морфологической верификации диагноза. Еще более сложной является ситуация, когда у больного имеется активный опухолевый процесс, проводится



а

б



в

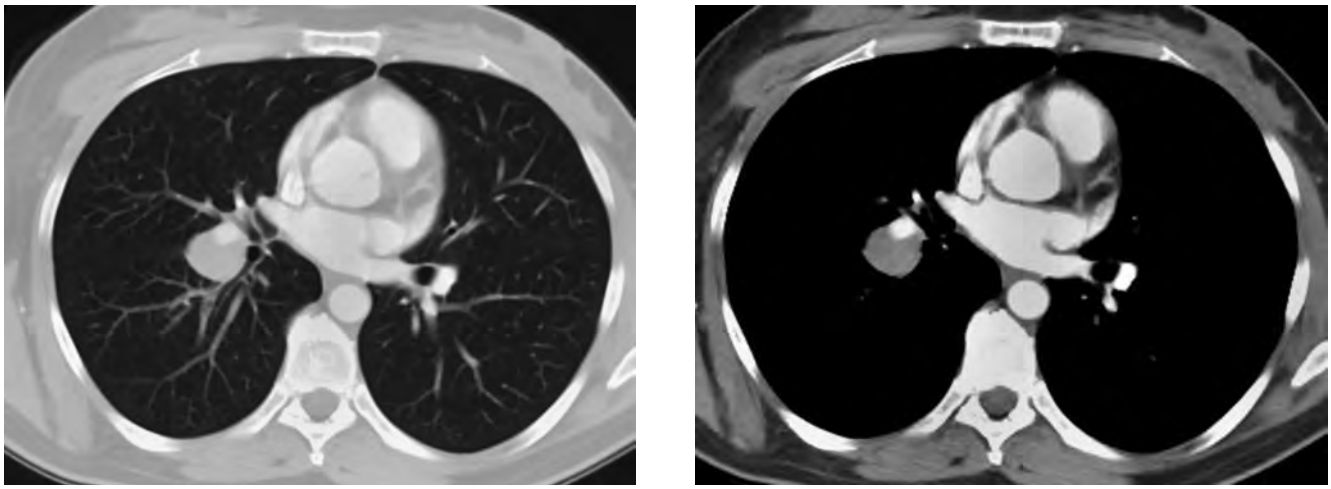
Рис. 5. Псевдоопухолевое поражение паренхимы легких при саркоидозе: *а*, *б* — многочисленные крупные очаги неправильно-округлой формы с лучистыми очертаниями, локализующиеся преимущественно в кортикальных отделах нижних долей; *в* — два крупных сливных очага с нечеткими очертаниями, окруженные многочисленными мелкими перилимфатическими очажками в S10 нижней доли правого легкого. Увеличение лимфатических узлов корней легких. Реконструкция в коронарной проекции

терапия иммуномодулирующими препаратами (в особенности ингибиторами контрольных точек иммунного ответа) и в легких развивается саркоидная грануломатозная реакция на опухоль или лекарство. Тогда даже типичный для саркоидоза легких КТ-паттерн, как правило, расценивается как вторичные опухолевые изменения. Между тем, для метастазов в легкие характерны следующие признаки [20]:

1) преимущественная локализация в нижних и средних отделах легких;
2) в типичных случаях метастазы до 2 см в диаметре имеют шаровидную, реже овальную форму с четкими границами, периферическим случайным распределением;
3) метастазы более 3 см в диаметре часто имеют крупнобугристые, мелковолнистые и спикулообразные контуры;
4) мелкие метастазы обычно располагаются между центрилобулярной легочной артерий и междольковой перегородкой, более крупные часто сдавливают ветви легочных сосудов.

В целом очаги размером менее 5 мм в большинстве случаев имеют доброкачественный характер, с увеличением их размеров вероятность их злокачественного генеза существенно возрастает [21].

Саркоидные очаги, если они локализуются в нижних отделах легких и имеют размеры более 5 мм, практически неотличимы по остальным признакам от метастатического процесса (рис. 5). Помощь в дифференциальной диагностике в таких случаях может оказать ПЭТ-КТ, поскольку метаболизм и накопление радиоактивной фтордезоксиглюкозы в таких образованиях существенно ниже, чем в опухолевых узлах.



а *б*

Рис. 6. Редкий вариант одностороннего поражения лимфатических узлов бронхопульмональной группы при саркоидозе. КТ с контрастированием. Крупный узел в области тела корня правого легкого, почти полностью охватывающий нижнедолевую ветвь легочной артерии, без признаков инвазии (*а*, *б*)

Наиболее редкими и особенно трудными в диагностике бывают узловые локальные формы саркоидоза легких либо одиночные конгломераты лимфатических узлов, мимикрирующие опухоль (рис. 6). Если при этом развивается обтурационный ателектаз, то даже гистологическое присутствие саркоидных гранулем в биопсийном материале может не остановить хирургов в попытке оперативного решения проблемы, поскольку КТ-картина кажется слишком характерной для опухолевого процесса.

Саркоидоз, имитирующий интерстициальную пневмонию

Саркоидоз, имитирующий интерстициальную пневмонию, чаще проявляется симптомом «матового стекла», имеющим обычно пятнистую форму, преимущественно в верхних отделах легких. Данный признак встречается у 16–83% пациентов с саркоидозом [8, 22–24], чаще в дебюте заболевания [25] и обычно сочетается с очаговыми изменениями в легких и внутригрудной лимфаденопатией. В этих случаях заподозрить саркоидоз не представляет особых сложностей. Однако если «матовое стекло» является единственным или доминирующим КТ-признаком болезни, проблема дифференциальной диагностики с интерстициальными пневмониями, становится весьма актуальной (рис. 7). Ранее считалось, что формирование данного радиологического феномена обусловлено активным альвеолитом. В настоящее время полагают, что в его основе лежат множество мельчайших очагов и фиброзные изменения, находящиеся за пределами разрешающей способности КТ и неразличимые по отдельности [26]. Обычно одновременно присутствует несколько фокусов «матового стекла» [27].

Еще одним КТ-симптомом, который может направить мысль врача в сторону несаркоидного интерстициального заболевания легких, является утолщение междольковых и внутридольковых перегородок (ретикулярный паттерн). В целом ретикулярные изменения наблюдаются примерно у 50% больных саркоидозом, но преобладают только у 15–20% больных. Изменения чаще субплевральные, превалируют в верхних и средних отделах легких [2]. Однако встречаются и диффузные ретикулярные изменения. Если другие радиологические признаки саркоидоза легких минимальны или отсутствуют, то утолщение внутри- и междольковых перегородок, особенно в сочетании с «матовым стеклом», часто расценивается как признак интерстициальной пневмонии (пневмонита) (рис. 8, 9).

Полостные формы саркоидоза легких

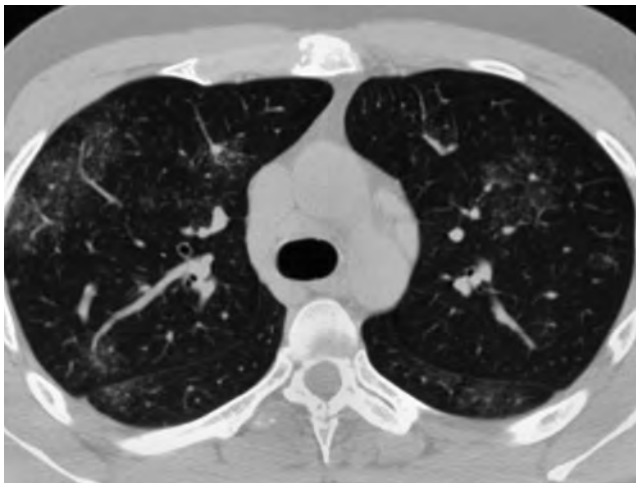
Формирование кистозных или буллезных полостей встречается примерно у 10% пациентов в терминальной стадии заболевания (рис. 10) [28].

Стенки таких полостей выстланы плотной фиброзной тканью [29]. Более редким (менее чем у 0,8% больных саркоидозом) является образование первичных полостей за счет центрального некроза [30], обычно среди молодых пациентов [31]. Стенки таких полостей выстланы сливающимися между собой гранулемами. В этих случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, а также думать о присоединении грибковой инфекции и формировании мицетом, которые

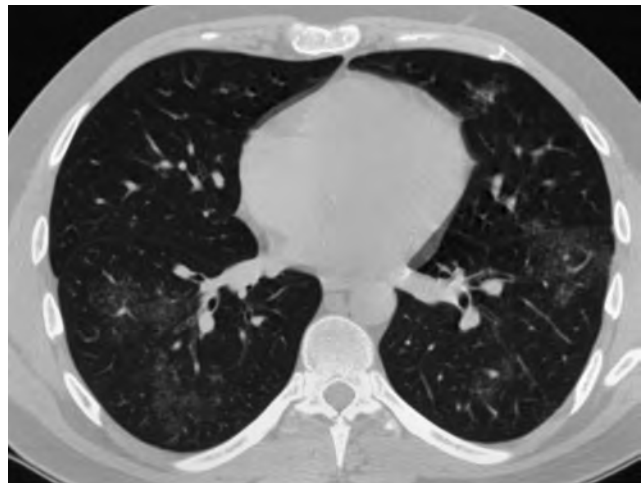
имеют место примерно у 1–3% больных саркоидозом, как правило, при IV рентгенологической стадии саркоидного процесса [32]. Образование мицетом происходит за счет колонизации существующих булл и кист (обычно верхнедолевой локализации) сапрофитными грибами, чаще рода *Aspergillus*. Классическим КТ-симптомом аспергилломы является «симптом погремушки», представляющий собой внутриполостной фокус затемнения за счет мицелия гриба [33]. Появлению мицетомы обычно предшествует утолщение плевры рядом с известной ранее полостью. Общим симптомом у пациентов с аспрегилломами является кровохаркань и редко легочное кровотечение; последнее редко может носить жизнеугрожающий характер. Подобное осложнение является второй по частоте причиной смерти среди пациентов с саркоидозом легких [34].

Плевральный выпот

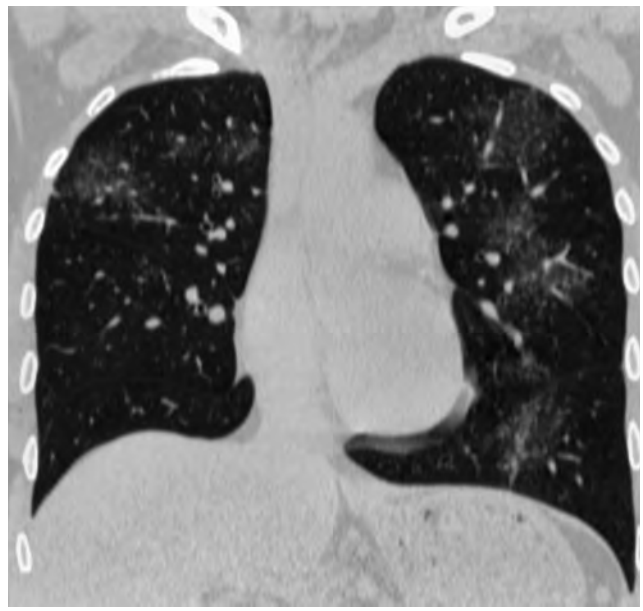
При саркоидозе гранулематозный процесс может развиваться и в листках париетальной и висцеральной плевры, что наряду с блокадой гранулемами путей лимфатического оттока на уровне плевры и междольковых перегородок может приводить к развитию плеврального выпота. Плевральный выпот представляет собой редкое проявление саркоидоза и всегда требует рассмотрения возможной манифестации других заболеваний. В исследовании J.T. Huggins и соавт. из 181 больного саркоидозом с гидротораксом только у 1,1% выпот был связан с развитием саркоидного процесса в плевре, что было подтверждено результатами биопсии [35]. Плевральный выпот может быть экссудатом и транссудатом, чаще



а

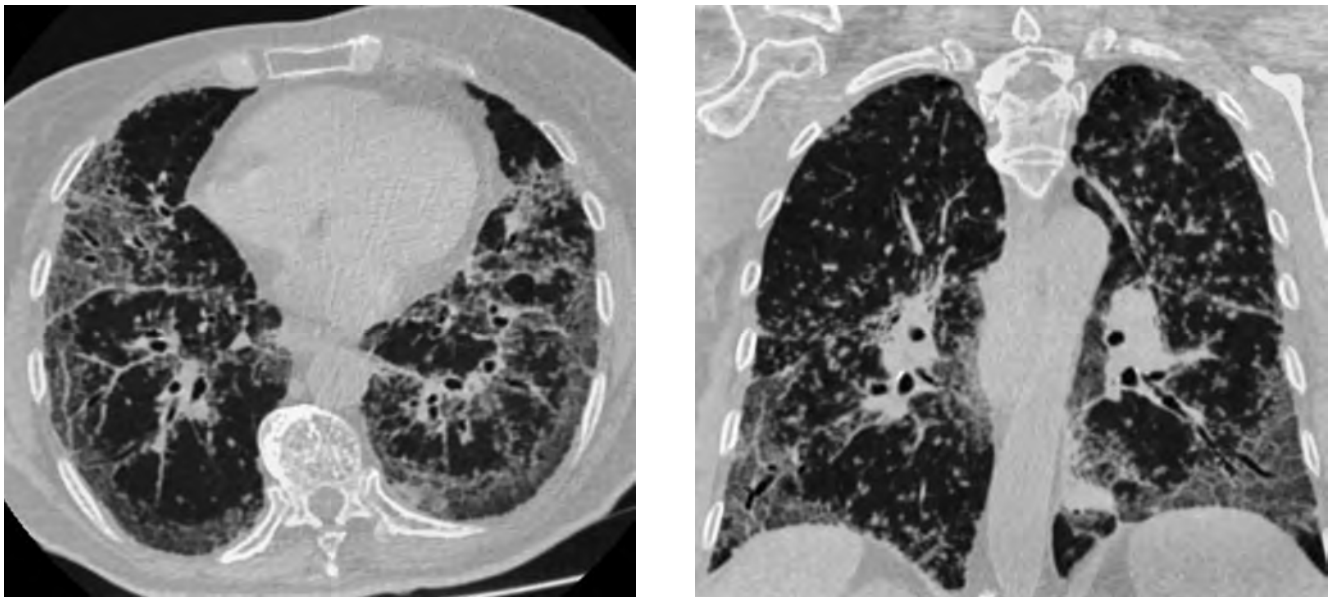


б



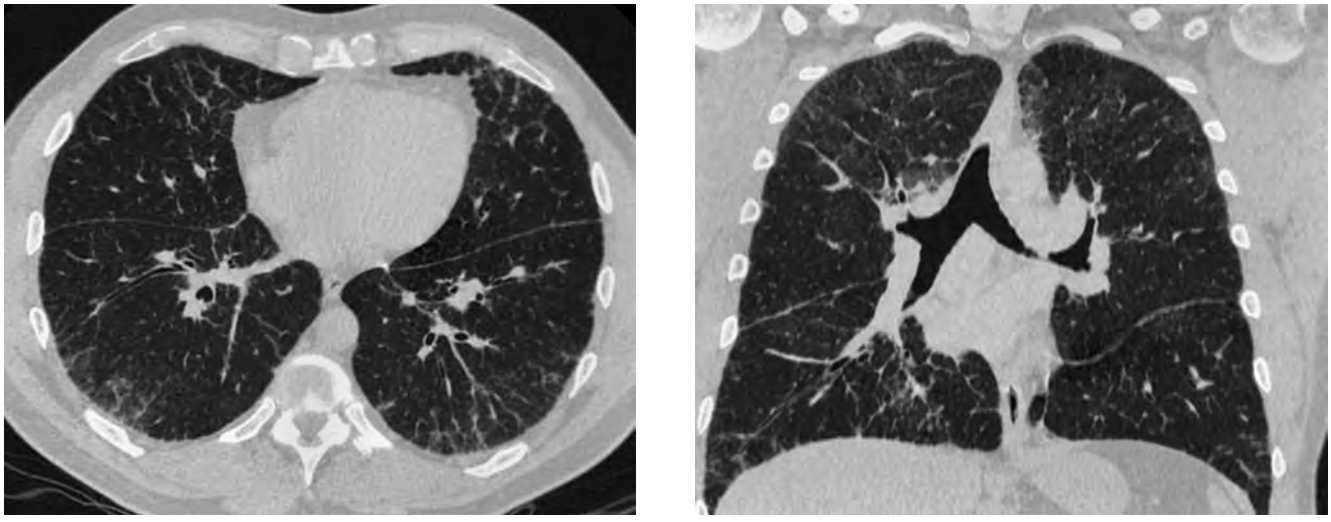
в

Рис. 7. Сакроидоз, мимикрирующий интерстициальную пневмонию. Достаточно обширные зоны «матового стекла» в сочетании с нежным мелкоочаговым поражением и ретикулярными изменениями, представленными преимущественно утолщением внутридолькового интерстиция (*а–в*)



а *б*

Рис. 8. Редкий вариант диффузного интерстициального поражения легких при саркоидозе (*а, б*). Множественные участки сливных ретикулярных изменений на фоне обширных зон матового стекла с тракционными бронхоэктазами с преимущественно заднебазальным распределением, напоминающие хроническую фиброзирующую интерстициальную пневмонию. Множественные мелкие плотные очажки с перилимфатическим распределением, образующие участки интенсивного матового стекла, тяготеющие к бронхососудистым пучкам и плащевому слою нижних долей, увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов



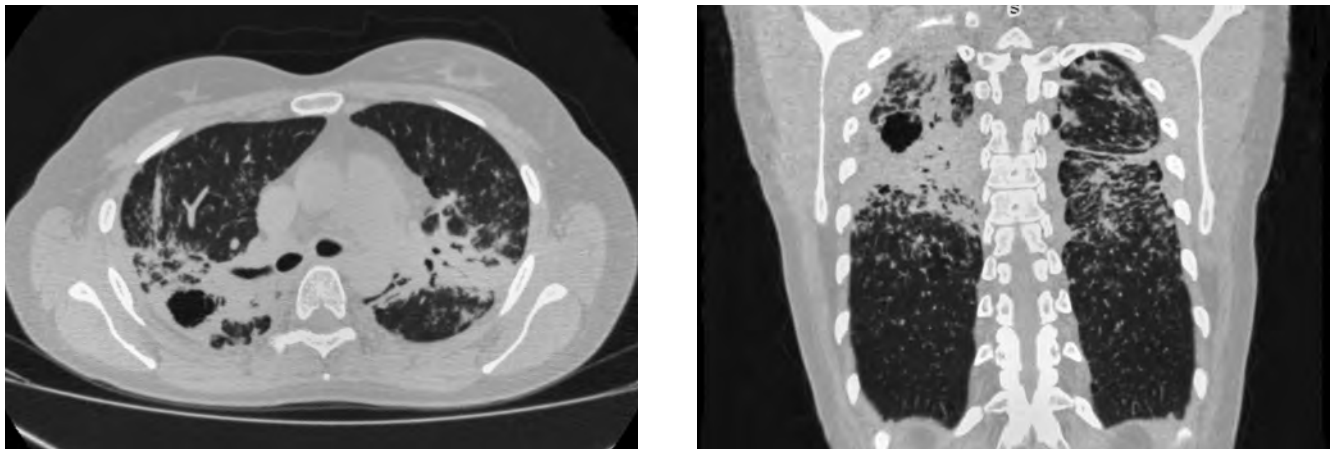
а *б*

Рис. 9. Преобладающие ретикулярные изменения при саркоидозе легких (*а, б*). В КТ-картине доминирует ретикулярный паттерн в виде утолщения внутридольковых и междольковых перегородок как в верхних, так и нижних отделах легких. В корональной реконструкции также заметны разлитые зоны «матового стекла» в верхних долях

правосторонней локализации [36]. Плевральный выпот при саркоидозе, как правило, минимальный, разрешается самостоятельно в течение 6 мес [10], иногда оставляя после себя остаточные плевральные утолщения [37, 38], однако может быть клинически значимым и рецидивирующим. В литературе встречается описание отдельных случаев развития хилоторакса и эозинофильного экссудата при саркоидозе [39–42].

Асимметричная лимфаденопатия средостения

При саркоидозе, как правило, имеет место двустороннее относительно симметричное увеличение внутригрудных лимфоузлов. Односторонние (чаще правосторонние) изменения описаны в 3–5% случаев [37, 43]. Еще реже встречается изолированное



а *б*

Рис. 10. Полостная форма саркоидоза легких (*а, б*). В верхней доле правого легкого — выраженные инфильтративные изменения сливного характера с наличием полости распада, содержащей воздух. В левом легком — зоны консолидации, а также уплотнение легочной ткани вблизи междолевой плевры. Практически во всех отделах регистрируются многочисленные перилимфатические очаги с нечеткими контурами, местами — с тенденцией к слиянию. Утолщена плевра соответственно локализации инфильтративных изменений

увеличение медиастинальных лимфоузлов без увеличения лимфоузлов корней легких [28, 44]. Асимметричное, одностороннее поражение внутригрудных лимфатических узлов, а также вовлечение в патологический процесс необычных групп лимфоузлов чаще встречается у пациентов старше 50 лет [7]. Такие случаи всегда требуют дифференциальной диагностики с онкологическим заболеванием. Довольно часто односторонняя лимфаденопатия встречается лишь в дебюте заболевания и по мере развития болезни становится двусторонней [45].

Существует еще ряд радиологических феноменов, редко встречающихся при саркоидозе легких. Например, симптом «галактики», представляющий собой крупный фокус консолидации, окруженный маленькими сателлитными очагами [46]; симптом «кластера», характеризующийся скоплением большого количества мелких очагов, формирующих более крупный очаг, но без слияния в центре [47], симптомы «гало» и «обратного гало» [48, 49]. Также довольно редкие, но возможные КТ-проявления саркоидоза легких — симптомы «мозаичной плотности» и «воздушных ловушек» за счет неравномерной вентиляции и перфузии легочной паренхимы из-за обструкции мелких воздухоносных путей саркоидными гранулемами. Тем не менее все они не встречаются изолированно от типичных КТ-изменений и поэтому не рассматриваются в данной статье.

Заключение

Проявления саркоидоза легких на КТВР многообразны и изменчивы. Тем не менее можно выделить ряд типичных и атипичных проявлений заболевания. Первые позволяют заподозрить диагноз, который в дальнейшем обычно подтверждается клинически, лабораторно или морфологически. Атипичные радиологические формы саркоидоза легких чаще всего мимикрируют другие заболевания легких и требуют применения инвазивных методов диагностики, а порой и полостных хирургических вмешательств. Однако знание пульмонологами, торакальными хирургами и рентгенологами редких КТ-манифестаций саркоидоза легких может помочь в таких случаях использовать малоинвазивные технологии, такие как трансбронхиальная биопсия легких, эндобронхиальная пункция ВГЛУ под контролем эндо-УЗИ или ПЭТ-КТ, часто позволяющие установить правильный диагноз более щадящими способами.

Список литературы

1. *Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др.* Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению саркоидоза. Пульмонология 2019; 1–47 [*Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Ajsanov Z.R. et al.* Federal clinical guidelines of the Russian Respiratory Society for the diagnosis and treatment of sarcoidosis. Pul'monologija 2019; 1–47 (In Russ.)].
2. *Criado E., Sanchez M., Ramirez J., Arguis P., de Caralt T.M., Perea R.J., Xaubet A.* Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. Radiographics 2010; 30 (6): 1567–1586.
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee,

February 1999. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 736–755.
4. *Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C. et al.* Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020 Apr 15; 201 (8): e26-e51.
5. *McLoud T.C., Epler G.R., Gaensler E.A., Burke G.W., Carrington C.B.* A radiographic classification for sarcoidosis: physiologic correlation. Invest Radiol. 1982; 17 (2): 129–138.
6. *Abehsera M., Valeyre D., Grenier P., Jaillet H., Battesti J.P., Brauner M.W.* Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. AJR Am J. Roentgenol. 2000; 174 (6): 1751–1757.
7. *Conant E.F., Glickstein M.F., Mahar P., Miller W.T.* Pulmonary sarcoidosis in the older patient: conventional radiographic features. Radiology 1988; 169 (2): 315–319.
8. *Remy-Jardin M., Giraud F., Remy J., Wattinne L., Wallaert B., Duhamel A.* Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment. Radiology 1994; 191 (3): 675–680.
9. *Moller D.R.* Pulmonary fibrosis of sarcoidosis. New approaches, old ideas. Am. J. Respir Cell Mol. Biol. 2003; 29 (3): 37–41.
10. *Padley S.P., Padhani A.R., Nicholson A., Hansell D.M.* Pulmonary sarcoidosis mimicking cryptogenic fibrosingalveolitis on CT. Clin. Radiol. 1996; 51 (11): 807–810.
11. *Patil S.N., Levin D.L.* Distribution of thoracic lymphadenopathy in sarcoidosis using computed tomography. J. Thorac Imaging 1999; 14 (2): 114–117.
12. *Sider L., Horton Jr E.S.* Hilar and mediastinaladenopathy in sarcoidosis as detected by computed tomography. J. Thorac Imaging 1990; 5 (2): 77–80.
13. *Dhagat P.K., Singh S., Jain M., Singh S.N., Sharma R.K.* Thoracic Sarcoidosis: Imaging with High Resolution Computed Tomography. J. Clin. Diagn. Res. 2017; 11 (2): TC15-TC18.
14. *Gotway M.B., Tchao N.K., Leung J.W., Hanks D.K., Thomas A.N.* Sarcoidosis presenting as an enlarging solitary pulmonary nodule. J. Thorac Imaging 2001; 16 (2): 117–122.
15. *Kirks D.R., McCormick V.D., Greenspan R.H.* Pulmonary sarcoidosis. Roentgenologic analysis of 150 patients. Am. J. Roentgenol Radium Ther. Nucl. Med. 1973; 117 (4): 777–786.
16. *Sharma O.P., Hewlett R., Gordonson J.* Nodular sarcoidosis: an unusual radiographic appearance. Chest. 1973; 64 (2): 189–192.
17. *Battesti J.P., Saumon G., Valeyre D., Amouroux J., Pechnick B., Sandron D. et al.* Pulmonary sarcoidosis with an alveolar radiographic pattern. Thorax 1982; 37 (6): 448–452.
18. *Edelman R.R., Johnson T.S., Jhaveri H.S., Kim D., Kasdon E., Frank H.A. et al.* Fatal hemoptysis resulting from erosion of a pulmonary artery in cavitarysarcoidosis. AJR Am J. Roentgenol. 1985; 145 (1): 37–38.
19. *Loh G.A., Lettieri C.J., Shah A.A.* Bronchial arterial embolisation for massive haemoptysis in cavitarysarcoidosis. BMJ Case Rep. 2013.
20. Difficult to Diagnose Rare Diffuse Lung Disease. 1st Edition (ed. Alexander Averyanov). Elsevier Academic Press. ISBN 9780128153758. 2020; 383–391.
21. *Murata K., Takahashi M., Mori M. et al.* Pulmonary metastatic nodules: CT-pathologic correlation. Radiology 1992; 182 (2): 331–335.
22. *Grenier P., Chevret S., Beigelman C., Brauner M.W., Chastang C., Valeyre D.* Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis. Radiology 1994; 191 (2): 383–390.
23. *Grenier P., Valeyre D., Cluzel P., Brauner M.W., Lenoir S., Chastang C.* Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. Radiology 1991; 179 (1): 123–132.
24. *Leung A.N., Brauner M.W., Caillat-Vigneron N., Valeyre D., Grenier P.* Sarcoidosis activity: correlation of HRCT findings with those of ^{67}Ga scanning, bronchoalveolar lavage, and serum angiotensin-converting enzyme assay. J. Comput Assist Tomogr. 1998; 22 (2): 229–234.
25. *Brauner M.W., Grenier P., Mompoint D., Lenoir S., de Cremoux H.* Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. Radiology 1989; 172 (2): 467–471.
26. *Ma C., Zhao Y., Wu T.* Predominant diffuse ground glass opacity in both lung fields: a case of sarcoidosis with atypical CT findings. Respir. Med. Case Rep. 2016; 17: 61–63.
27. *Martin S.G., Kronek L.P., Valeyre D., Brauner N., Brillet P.Y., Nunes H. et al.* High-resolution computed tomography to differentiate chronic diffuse interstitial lung diseases with predominant ground-glass pattern using logical analysis of data. Eur. Radiol. 2010; 20 (6): 1297–1310.
28. *Rockoff S.D., Rohatgi P.K.* Unusual manifestations of thoracic sarcoidosis. AJR Am. J. Roentgenol. 1985; 144 (3): 513–528.
29. *Ichikawa Y., Fujimoto K., Shiraishi T., Oizumi K.* Primary cavitarysarcoidosis: high-resolution CT findings. AJR Am. J. Roentgenol 1994; 163 (3): 745.
30. *Mayock R.L., Bertrand P., Morrison C.E., Scott J.H.* Manifestations of sarcoidosis: analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. Am. J. Med. 1963; 35: 67–89.
31. *Rohatgi P.K., Schwab L.E.* Primary acute pulmonary cavitation in sarcoidosis. AJR Am. J. Roentgenol. 1980; 134 (6): 1199–1203.
32. *Pena T.A., Soubani A.O., Samavati L.* Aspergillus lung disease in patients with sarcoidosis: a case series and review of the literature. Lung 2011; 189 (2): 167–172.
33. *Pesle G.D., Monod O.* Bronchiectasis due to asperigilloma. Dis Chest 1954; 25 (2): 172–183.
34. *Israel H.L., Lenchner G.S., Atkinson G.W.* Sarcoidosis and aspergilloma: the role of surgery. Chest 1982; 82 (4): 430–432.
35. *Huggins J.T., Doelken P., Sahn S.A., King L., Judson M.A.* Pleural effusions in a series of 181 outpatients with sarcoidosis. Chest 2006; 129 (6): 1599–1604.
36. *Soskel N.T., Sharma O.P.* Pleural involvement in sarcoidosis. Curr. Opin. Pulm. Med. 2000; 6 (5): 455–468.
37. *Rabinowitz J.G., Ulreich S., Soriano C.* The usual unusual manifestations of sarcoidosis and the "hilar haze" — a new diagnostic aid. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1974; 120 (4): 821–823.
38. *Wilen S.B., Rabinowitz J.G., Ulreich S., Lyons H.A.* Pleural involvement in sarcoidosis. Am. J. Med. 1974; 57 (2): 200–209.
39. *Aberg H., Bah M., Waters A.W.* Sarcoidosis: complicated by chylothorax. Minn Med. 1966; 49 (7): 1065–1070.
40. *Jarman P.R., Whyte M.K., Sabroe I., Hughes J.M.* Sarcoidosis presenting with chylothorax. Thorax 1995; 50 (12): 1324–1325.
41. *Lengyel R.J., Shanley D.J.* Recurrent chylothorax associated with sarcoidosis. Hawaii Med. J. 1995; 54 (12): 817–818.
42. *Vafiadis E., Sidiropoulou M.S., Voutsas V., Giannopoulos T.L., Iordanidis F., Christaki P.* et al. Eosinophilic pleural effusion, peripheral eosinophilia, pleural thickening, and hepatosplenomegaly in sarcoidosis. South Med. J. 2005; 98: 1218–1222.
43. *Romer F.K.* Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes. Dan. Med. Bull. 1982; 29 (1): 27–32.
44. *Hamper U.M., Fishman E.K., Khouri N.F., Johns C.J., Wang K.P., Siegelman S.S.* Typical and atypical CT manifestations of pulmonary sarcoidosis. J. Comput Assist Tomogr. 1986; 10 (6): 928–936.
45. *Al-Jahdali H., Rajiah P., Koteyar S.S., Allen C., Khan A.N.* Atypical radiological manifestations of thoracic sarcoidosis: A review and pictorial essay. Ann. Thorac. Med. 2013; 8: 186–196.

46. *Nakatsu M., Hatabu H., Morikawa K. et al.* Large coalescent parenchymal nodules in pulmonary sarcoidosis: "sarcoid galaxy" sign. AJR Am J. Roentgenol. 2002; 178 (6): 1389–1393.
47. *Ortega H.I., Orcajo A.N., González L.L.* The "sarcoid cluster sign": a new sign in high resolution chest CT. Radiologia 2009; 51 (5): 495–499.
48. *Marchiori E., Zanetti G., Duarte Guimarães M., Hochhegger B.* The reversed halo sign extending the spectrum of atypical radiological manifestations in sarcoidosis. Ann. Thorac. Med. 2014; 9 (1): 48.
49. *Marten K., Rummeny E.J., Engelke C.* The CT halo: a new sign in active pulmonary sarcoidosis. J. Radiol. 2004; 77: 1042–1045.

Поступила в редакцию 24.03.2021 г.

Сведения об авторах:

Аверьянов Александр Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России; 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: averyanovav@mail.ru; ORCID 0000-0003-1031-6933;
Балионис Ольга Игоревна — научный сотрудник лаборатории персонифицированной медицины Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России; 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: balionis.oi@gmail.com; ORCID 0000-0002-8251-4050;
Лесняк Виктор Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий рентгенологическим отделением с кабинетами МРТ Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России; 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: lesnyak_kb83@mail.ru; ORCID 0000-0002-2739-0649.

УДК [616.98: 578.834.11]-08-039.76: 616.2-07 doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-82-88

Роль функционального исследования системы дыхания в оценке эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19

О.И. Савушкина[1,2], А.А. Зайцев[1], М.М. Малашенко[1], А.В. Черняк[2], И.Ц. Кулагина[1], С.А. Чернов[1], Е.В. Крюков[3]

[1] Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва
[2] Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва
[3] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

The role of functional research of the respiratory system in assessing the effectiveness of rehabilitation of patients after COVID-19

O. Savushkina[1,2], A. Zaytsev[1], M. Malashenko[1], A. Chernyak[2], I. Kulagina[1], S. Chernov[1], E. Kryukov[3]

[1] The Main Military Hospital by Academician NN Burdenko, Moscow
[2] Research Institute of Pulmonology, FMBA of Russia, Moscow
[3] Military Medical Academy by SM Kirov, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

COVID-19 — заболевание, проявления которого варьируют от бессимптомного до общих системных проявлений, включая тяжелое интерстициальное поражение легких. **Цель исследования:** оценить динамику функциональных показателей системы дыхания, одышки, качества жизни в процессе медицинской реабилитации (МР) в ранний восстановительный период после COVID-19. **Материалы и методы.** Выполнено обсервационное описательное исследование. Обследовано 30 пациентов, медиана возраста 46 лет, большинство составляли мужчины (90%). Медиана аномалий компьютерной томографии (КТ) в остром периоде — 52,5%. Перед МР у большинства больных имелись поствоспалительные изменения в легких. Медиана первичных функциональных исследований системы дыхания, включающих спирометрию, бодиплетизмографию, диффузионный тест — 15 дней после выписки из инфекционного стационара. Также оценивались выраженность одышки по шкале mMRC и качество жизни по шкале EQ-VAS. Индивидуальные программы МР составлены с учетом анамнеза, клинической картины, результатов легочных функциональных тестов (ЛФТ). **Результаты.** Перед МР в среднем все параметры ЛФТ находились в пределах нормальных значений, за исключением нарушения диффузионной способности легких (ДСЛ) (83% случаев). Вместе с тем у 12 (40%) выявлен рестриктивный, у 3 (10%) — обструктивный, у 1 — смешанный тип вентиляционных нарушений. Выраженность одышки составляла 1–2 балла, качество жизни было снижено (75 баллов из 100). После МР выявлено статистически значимое увеличение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ЖЕЛ, $СОС_{25–75\%}$, трансфер-фактора СО и альвеолярного объема (АО). Среднее увеличение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, трансфер-фактора СО и АО составило 4,5%долж. (150 мл), 6,4%долж.

(270 мл), 7%долж. (323 мл), 5,5%долж. (1,7 мл/мин на мм рт.ст.) и 5,8%долж. (380 мл) соответственно. Также выявлены статистически значимое снижение степени одышки, улучшение качества жизни пациентов. **Вывод.** Улучшение показателей легочной вентиляции и ДСЛ, уменьшение одышки, улучшение качества жизни свидетельствуют об эффективности МР после COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, медицинская реабилитация, легочные функциональные тесты

Summary

COVID-19 is a disease with manifestations ranging from asymptomatic to interstitial pneumonia associated with severe acute respiratory syndrome. **The aim** of the study isto assess the dynamics of the parameters of the pulmonary functional tests (PFTs), dyspnea, quality of life in the process of medical rehabilitation (MR) in the early recovery period after COVID-19. **Materials and methods.** An observational descriptive study was performed. 30 patients were examined, median age 46 years, males (90%). The median of computed tomography (CT) abnormalities in the acute period was 52.5%. Before MR most patients had post-inflammatorychanges in the lungs. The medians of primary PFTs including spirometry, body plethysmography, diffusion test 15 days after discharge from hospital. The severity of dyspnea (mMRC) and quality of life (QoL, EQ-VAS) were also evaluated. Individual MR programs were designed taking into accountcase history, clinical picture, PFTs data. **Results.** Before MR, on average, all PFTs parameters were within the normal range, except for impaired lung diffusion capacity (83% of cases). 12 (40%) had restrictive, 3 (10%) — obstructive, and 1 — mixed type of ventilation disorders. The severity of dyspnea was 1–2, QoL was reduced. After MR, a statistically significant increase in SVC, FVC, FEV_1, FEV_1/SVC, $MMEF_{25–75\%}$, transfer factor CO (DLCO) and alveolar volume (VA) was revealed. The average increase in SVC, FVC, FEV_1, DLCO and VA was 4.5% (150 ml), 6,4% (270 ml), 7% (323 ml), 5.5% (1.7 ml/min/mmHg) and 5.8% (380 ml), respectively. There was also a statistically significant reduction in dyspnea, and an improvement in QoL. **Conclusion.** Improvement in lung function, reduction of dyspnea, improvement in QoL indicates the effectiveness of MR after COVID-19.

Key words: COVID-19, rehabilitation, pulmonary functional tests

Введение

COVID-19 — это новое инфекционное заболевание, спектр проявления которого варьирует от бессимптомного до общих системных проявлений, включая тяжелое интерстициальное поражение легких, ассоциированное с тяжелым острым респираторным синдромом. Повреждение легких является одной из основных причин госпитализации в связи с COVID-19. Разумно предположить, что у пациентов после лечения в стационаре по поводу COVID-19 могут быть выявлены в первую очередь функциональные нарушения системы дыхания, для коррекции которых требуются терапевтические и реабилитационные вмешательства в период реконвалесценции. Вместе с тем, учитывая системные проявления COVID-19, такие как поражение миокарда, которое наблюдается примерно у 30% госпитализированных пациентов, тромбоэмболические осложнения, обусловливающие неблагоприятный прогноз заболевания, опорно-двигательные осложнения, которые могут являться причиной усталости, мышечной слабости и полиневропатии, следует иметь в виду, что большинству пациентов после COVID-19 потребуется комплексная программа медицинской реабилитации (МР) [1–3]. Однако исследований, посвященных последствиям перенесенного COVID-19 и их коррекции, все еще недостаточно.

Известно, что в основе патогенеза развития осложнений при COVID-19 лежат ДВС-синдром и тромбоваскулит. Не вызывает сомнений утверждение, что своевременная МР, инициировать которую целесообразно в течение 30 дней после окончания острой фазы заболевания [4], может улучшить прогноз и качество жизни пациентов, перенесших COVID-19 [5].

С точки зрения функционального состояния системы дыхания при проведении анализа чувствительности в рамках метаанализа R. Torres-Castro и соавт. [6] показали, что в период реконвалесценции после COVID-19 распространенность нарушения диффузионной способности легких (ДСЛ) составляет 39% [доверительный интервал (ДИ) 24–56%; p<0,01; индекс гетерогенности (I^2) 86%], рестриктивных вентиляционных нарушений — 15% (ДИ 9–22%; p=0,03; I^2=59%), обструкции дыхательных путей (ДП) — 7% (ДИ 4–11%; p=0,31; I^2=16%). В этой связи исследование ДСЛ является ключевым фактором в долгосрочном прогнозе состояния здоровья пациентов, перенесших COVID-19.

Цель исследования

Целью настоящего исследования было оценить динамику функциональных показателей системы дыхания, а также одышки и качества жизни в процессе медицинской реабилитации в ранний восстановительный период течения COVID-19.

Материалы и методы исследования

Выполнено обсервационное описательное исследование. Полное обследование завершили 30 пациентов, которые прошли курс лечения в Ковидном центре Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко. Медиана продолжительности лечения в инфекционном стационаре составила 15 (интерквартильный размах (QR) 13–20) дней. В группе с медианой возраста 46 (QR 42–57) лет, большинство были мужчины (27 пациентов, 90%), из них 16 (53%) — некурящие, 14 (47%) — бывшие курильщики. Тринадцать (43%) пациентов имели в анамнезе сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (6 случаев, 20%), сахарный диабет (2 случая, 7%), по 1 пациенту имели бронхиальную астму, саркоидоз органов дыхания, псориаз, гломерулонефрит и варикозное расширение вен. У всех пациентов было установлено поражение легких различной степени тяжести, вызванное новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Медиана аномалий компьютерной томографии высокого разрешения (КТ) в остром периоде заболевания составила 52,5% (КТ 3). В то же время у 15 пациентов поражение легких составило менее 50% (КТ 1-2), у остальных 15 — более 50% (КТ 3–4).

На момент начала МР у большинства пациентов имелись остаточные поствоспалительные изменения в легких (КТ 1), обусловленные COVID-19. Медиана первичных функциональных исследований системы дыхания, включающих спирометрию, бодиплетизмографию и диффузионный тест, составила 15 (QR 6–29) дней после выписки из инфекционного стационара. Кроме того, оценивались выраженность одышки по шкале mMRC (Modified medical research council) и качество жизни по визуальной аналоговой шкале EQ-VAS.

Индивидуальные программы медицинской реабилитации (ИПМР) были составлены с учетом анамнеза и клинической картины каждого пациента и были направлены на продолжение улучшения вентиляции легких, газообмена, дренажной функции бронхов, ускорение процессов рассасывания зон отека и/или уплотнения легочной ткани, профилактику возникновения ателектазов, спаечного процесса, преодоления стресса, нормализацию сна, повышение уровня неспецифической резистентности организма. Лечебно-реабилитационные вмешательства включали фармакологическую терапию (прежде всего кортикостероиды) по медицинским показаниям, дыхательную гимнастику, физиотерапию, а именно: массаж грудной клетки с коррекцией мышечных триггеров и миофасциальным релизом дыхательных мышц, галотерапию, магнитную терапию, инфракрасную лазерную терапию (далее лазеротерапия), электростимуляцию мышц. С учетом возможного формирования фиброза легочной ткани и плевродиафрагмальных спаек в ИПМР были включены процедуры фонофореза гидрокортизона [7, 8].

Индивидуальные программы МР составлялись с учетом результатов функционального исследования системы дыхания. Так, при изменении ДСЛ назначалась лазеротерапия с целью улучшения микроциркуляции легочной ткани, уменьшения агрегации тромбоцитов, повышения тромборезистентности, уменьшения проницаемости сосудов и экссудации противовоспалительного действия. Лазеротерапия активно сочеталась с назначением низкочастотной магнитотерапии с целью активации локального кровоснабжения и метаболизма, торможения выброса гистамина и других факторов воспаления из тучных клеток и базофилов, повышения содержания гепарина в крови и тканях, улучшения локального транскапиллярного обмена. При рестриктивном типе вентиляционных нарушений в ИПМР были включены такие процедуры, как массаж грудной клетки с коррекцией мышечных триггеров и миофасциальным релизом дыхательных мышц, при обструкции дыхательных путей (ДП) — импульсные синусоидально-модулированные токи (СМТ) на грудную клетку [7, 8].

Количество различных физиотерапевтических процедур составило 4–5 в день (продолжительность физиотерапии колебалась от 6 до 14 дней), по окончании которых спирометрия, бодиплетизмография диффузионный тест, а также оценка степени одышки и качества жизни были выполнены повторно.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест были выполнены на оборудовании MasterScreen (Viasys Healthcare/Erich Jager, Германия) с учетом отечественных и зарубежных требований к их проведению [9–11]. Диффузионную способность легких исследовали по монооксиду углерода (CO) методом однократного вдоха с задержкой дыхания с использованием RGA анализатора быстрого реагирования [12].

Проанализированы такие функциональные показатели, как спокойная жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, $ОФВ_1$/ЖЕЛ, $СОС_{25–75}$ — средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ ($СОС_{25–75}$), а также общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ) и его отношение к ОЕЛ (ООЛ/ОЕЛ), функциональная остаточная емкость легких (ФОЕЛ), общее бронхиальное сопротивление ($Raw_{общ}$) методом бодиплетизмографии. Кроме того, при проведении диффузионного теста анализировались трансфер-фактор CO (DLCO),

его отношение к альвеолярному объему (АО) — константа Крога (КК) и АО.

При анализе функциональных показателей системы дыхания должные значения вычисляли по формулам Европейского сообщества стали и угля (ECCS, 1993) [13] в зависимости от пола, роста и возраста пациента. Результаты выражали в процентах от должного значения (%долж.): фактическое значение/должное значение ×100%.

Статистическая обработка данных проводилась с применением программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки нормальности распределения переменных был использован критерий Шапиро–Уилка. Количественные переменные, которые были распределены по нормальному закону, представлены в виде средних значений (M) и стандартного отклонения от среднего (SD), распределение которых отличалось от нормального — в виде значений медиан (Me) и интерквартильного размаха (QR), номинативные переменные — количеством пациентов (n). Сравнение показателей двух групп проводили с применением непараметрического Т-критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Корреляционный анализ выполнен с использованием ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования

Результаты проведенного исследования представлены в табл. 1–3.

До начала МР в среднем все параметры легочных функциональных тестов находились в пределах нормальных значений, за исключением нарушения ДСЛ (в 83% случаев), которая составила 64%долж. Вместе с тем у 12 (40%) пациентов выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений (ОЕЛ <80%долж., $ОФВ_1$/ЖЕЛ >70%), у 3 (10%) — обструкция ДП ($ОФВ_1$/ЖЕЛ <70%, ОЕЛ >80%долж.), и у 1 пациента — смешанный тип нарушения вентиляции ($ОФВ_1$/ЖЕЛ <70% и ОЕЛ <80%долж.). Выраженность одышки — от легкой до умеренной степени, качество жизни было снижено и составило 75 баллов из 100.

При повторных обследованиях, которые проводились с интервалом в 8 (QR 6–12) дней, было выявлено статистически значимое увеличение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ЖЕЛ, $СОС_{25–75}$, трансфер-фактора СО и АО. Среднее увеличение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, трансфер-фактора СО и АО составило 4,5%долж. (150 мл), 6,4%долж. (270 мл), 7%долж. (323 мл), 5,5%долж. (1,7 мл/мин/мм рт.ст.) и 5,8%долж. (380 мл) соответственно. Кроме того, выявлено статистически значимое снижение степени одышки и улучшение качества жизни пациентов.

Обсуждение результатов

Более года весь мир борется с новым инфекционным заболеванием COVID-19, каждый день пандемии которого приносит новые сюрпризы, новые загадки, новые вызовы. Вначале основная задача заключалась в том, чтобы выяснить пути распространения вируса SARS-CoV-2, варианты лечения COVID-19, возможности профилактики заражения новой коронавирусной инфекцией. Был достигнут значительный прогресс в отношении лечения COVID-19, предотвращения цитокинового шторма. Однако остаются вопросы, касающиеся долгосрочных последствий COVID-19. Так, обратил на себя внимание странный феномен: у значительного числа людей, перенесших острую стадию COVID-19, симптомы, такие как одышка, утомляемость, нарушение сна, тревога и депрессия и ряд других, сохраняются в течение несколько недель или даже месяцев после выписки из инфекционного стационара.

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов, выраженность одышки и качество жизни до и после медицинской реабилитации

Показатель	До медицинской реабилитации, Me (QR)	После медицинской реабилитации, Me (QR)	p
Пол, мужчины, абс. число (%)	27 (90)		–
Возраст, лет	46 (42–57)		–
Рост, м	176,5 (171–182)		–
Индекс массы тела, кг/м^2	30,2 (26,4–32,7)		–
Некурящие/экс-курильщики, абс. число (%)	16 (53)/14 (47)		–
Одышка, mMRC, баллы	1,5 (1–2)	1 (0–2)	<0,001
Качество жизни, EQ-VAS, баллы	75 (60–80)	90 (75–95)	<0,001

Примечание: данные представлены как медиана (нижний квартиль–верхний квартиль).

Таблица 2

Показатели спирометрии и диффузионного теста до и после медицинской реабилитации

Параметр	До медицинской реабилитации, M±SD	После медицинской реабилитации, M±SD	p
ЖЕЛ, %долж.	86±23	90±21	0,001
ФЖЕЛ, %долж.	88±23	92±22	<0,001
$ОФВ_1$, %долж.	88±21	94±19	<0,001
$ОФВ_1$/ЖЕЛ, %	79±10	82±6	0,02
$СОС_{25–75}$, %долж.	88±24	98±23	0,002
Трансфер-фактор СО, %долж.	64±22	69±23	<0,001
КК, %долж.	88±17	88±15	0,76
АО, %долж.	74±20	80±20	<0,001

Примечание: данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение. ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за первую секунду; $СОС_{25–75}$ — средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ; КК — константа Крога; АО — альвеолярный объем.

Таблица 3

Показатели бодиплетизмографии до и после медицинской реабилитации

Параметр	До медицинской реабилитации, Me (QR)	После медицинской реабилитации, Me (QR)	p
ОЕЛ, %долж.	89 (69–96)	84,5 (72–94)	0,1
ФОЕЛ, %долж.	77 (68–101)	80 (74–93)	0,6
ООЛ, %долж.	83,5 (74–107)	85 (66–101)	0,2
ООЛ/ОЕЛ, %	96,5 (87–105)	88 (81–98,5)	0,020
$Raw_{общ}$, кПа/л в секунду	0,24 (0,2–0,29)	0,23 (0,21–0,29)	0,4

Примечание: данные представлены как медиана (нижний квартиль-верхний квартиль). ОЕЛ — общая емкость легких; ФОЕЛ — функциональная остаточная емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких.

Вследствие этого появилось новое понятие — *постковидный синдром*. Поскольку новый коронавирус SARS-CoV-2 относится к семейству уже известных коронавирусов, таких как SARS-CoV и MERS и имеет большое генетическое сходство с обоими этими патогенами, есть основания полагать, что и последствия заболеваний, обусловленных этими вирусами, будут схожи. Основным функциональным осложнением после перенесенных SARS-CoV и MERS было нарушение ДСЛ, выявленное у 35% пациентов через 6 [14] и у 23,7% пациентов через 12 мес после госпитализации по поводу SARS-CoV [15]. Вместе с тем J.C. Ngai и соавт. выявили нарушение ДСЛ у 52% пациентов, а также снижение качества жизни у большинства обследованных пациентов через 24 мес после SARS-CoV [16].

Согласно нашему собственному исследованию частота нарушения ДСЛ, рестриктивный тип вентиляционных нарушений и обструкция ДП на 48-й день от начала COVID-19 составили 52; 11,4 и 4,5% соответственно [17], что согласуется с данными Y. Huang и соавт. — 52,6; 12,3 и 10,5% соответственно [18].

Однако в настоящем исследовании частота выявления функциональных нарушений системы дыхания была выше, что связано с тем, что на МР были направлены в первую очередь пациенты с более тяжелым течением COVID-19, а также с сопутствующими заболеваниями, прежде всего с сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистой патологией.

Поскольку нарушение ДСЛ в стадии реконвалесценции COVID-19 является в том числе следствием фибротических изменений легочной ткани, то ИПМР пациентов, перенесших COVID-19, должны быть направлены в том числе на предотвращение развития фиброза легких. Основным функциональным показателем, который позволяет отслеживать в динамике это осложнение, является параметр DLCO. Оценка его

величины играет большую роль в разработке ИПМР и определения их эффективности.

Мы осознаем, что наше исследование ограничено небольшим объемом выборки и является описательным. Однако выделить группу сравнения на данном этапе проведения исследования не представилось возможным, поскольку МР пациентов, перенесших COVID-19, является обязательным этапом их лечения согласно «Временным методическим рекомендациям по медицинской реабилитации пациентов при новой коронавирусной инфекции COVID-19» Министерства здравоохранения Российской Федерации [8].

Вывод

Наше исследование показало, что пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются в терапевтических и реабилитационных вмешательствах для улучшения функционального состояния системы дыхания и качества жизни. Полученное статистически значимое улучшение показателей легочной вентиляции и диффузионной способности легких, а также уменьшение одышки и улучшение качества жизни пациентов свидетельствуют об эффективности медицинской реабилитации пациентов после COVID-19.

Список литературы

1. *Frota A.X., Vieira M.C., Soares C.C.S., da Silva P.S. et al.* Functional capacity and rehabilitation strategies in COVID-19 patients: current knowledge and challenges. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2021; 54: e07892020. doi: 10.1590/0037-8682-0789-2020.
2. *Torres-Castroa R., Solis-Navarroa L., Sitjà-Rabert M., Vilaró J.* Functional Limitations Post-COVID-19: A Comprehensive Assessment Strategy. Arch. Bronconeumol. 2021; 57 (S1): 7–8. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.025.
3. *Rivera-Lillo G., Torres-Castro R., Fregonezi G. et al.* Challenge for Rehabilitation After Hospitalization for COVID-19. ACRM. 2020; 101: 1470–1472. doi: 10.1016/j.apmr.2020.04.013.
4. *Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P. et al.* The Stanford Hall consensus statement for postCOVID-19 rehabilitation. Br. J. Sports Med. 2020; 54: 949–959. doi: 10.1136/bjsports–2020-102596.
5. *Liu K., Zhang W., Yang Y. et al.* Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. Complement Ther. Clin. Pract. 2020; 39: 101166. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
6. *Torres-Castro R., Vasconcello-Castilloa L., Alsina-Restoyc X. et al.* Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Pulmonology 2020; S2531-0437 (20)30245-2. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
7. Физиотерапия: национальное руководство. Под ред. Г.Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 864 [Physiotherapy: national guidelines. Pod red. G.N. Ponomarenko. M.: GEOTAR-Media, 2014; 864 (In Russ.)].
8. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции COVID-19» версия 2 от 31.07.2020. https://www.edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/VMR_medreabilitacija_COVID_versija2.pdf [Temporary guidelines «Medical rehabilitation for a new coronavirus infection COVID-19» version 2 of 07/31/2020. URL: https://www.edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/VMR_medreabilitacija_COVID_versija2.pdf (In Russ.)].
9. *Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др.* Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. Пульмонология 2014; (6): 11–24 [*Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N.* Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. Pulmonologiya 2014; (6): 11–24 (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189–2014-0-6-11-24.
10. *Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al.* ATS/ERS Task Force. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019; 200 (8): e70–e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
11. *Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur. Respir. J. 2005; 26 (3): 511–522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005.
12. *Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al.* 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur. Respir. J. 2017; 49: pii: 1600016. doi: 10.1183/13993003.00016-2016.
13. *Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
14. *Ng C.K., Chan J.W.M., Kwan T.L. et al.* Six month radiological and physiological outcomes in severe acute respiratory syndrome (SARS) survivors. Thorax 2004; 59: 889–891. doi: 10.1136/thx.2004.023762.
15. *Hui D.S., Wong K.T., Ko F.W. et al.* The 1-Year Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome on Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in a Cohort of Survivors. CHEST 2005; 128: 2247–2261. doi: 10.1378/chest.128.4.2247.
16. *Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al.* The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. Respirology 2010; 15: 543–550. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
17. *Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др.* Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19. Медицинский алфавит 2020; (25). Современная функциональная диагностика (3): 7–12 [*Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V. et al.* Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase. Medicinskij alfavit 2020; (25). Sovremennaja funkcional'naja diagnostika (3): 7–12 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2020-25–7-12.
18. *Huang Y., Tan C., Wu J. et al.* Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. Respir. Res. 2020. 21 (1): 163. doi: 10.1186/s12931-020-01429-6.

Поступила в редакцию 21.04.2021 г.

Сведения об авторах:

Савушкина Ольга Игоревна — кандидат биологических наук, заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко; 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3; старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института пульмонологии ФМБА России; 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru; SPIN-код: 2988-8700; Author ID 964904; ORCID 0000-0002-7486-4990;

Зайцев Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, главный пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко; 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: a-zaicev@yandex.ru; SPIN-код: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID 0000-0002-0934-7313;

Малашенко Мария Михайловна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением физиотерапии Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко; 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3; mail: mar-malashenko@yandex.ru;

Черняк Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института пульмонологии ФМБА России; 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: achi2000@mail.ru; SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID 0000-0002-2001-5504;

Кулагина Ирина Цалиховна — кандидат медицинских наук, заведующая 20 пульмонологическим отделением Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко; 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: irina-kulagina@mail.ru; ORCID 0000-0002-5387-5244;

Чернов Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, герой труда, главный терапевт Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко; 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: chernov.s.a@mail.ru;

Крюков Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; SPIN-код: 3900-3441; Author ID: 879052; ORCID 0000-0002-8396-1936.

УДК 616.921.5036.21:613.84 doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-89-95

Курительное поведение в период пандемии COVID-19

П.К. Яблонский, О.А. Суховская, М.А. Смирнова, В.С. Васильев

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Change in smoking behaviour during COVID-19 pandemic

P. Yablonskiy, O. Sukhovskaya, M. Smirnova, V. Vasil'yev

St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Цель исследования: изучить статус курения во время пандемии COVID-19 у абонентов, обратившихся на «горячую линию» Министерства здравоохранения Российской Федерации. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы обращения (18–74 лет) на «горячую линию» Минздрава России с января 2020 по июнь 2021 г. Абонентам задавались вопросы о статусе курения (число выкуриваемых в день сигарет, степень никотиновой зависимости) до и во время пандемии COVID-19; оценивались мотивация к отказу от ТК. Предлагалось месячное телефонное сопровождение (звонки в день отказа и на 3, 7, 14, 21 и 30-й дни). Эффективность отказа оценивали через 30 дней и 6 мес после дня отказа от курения. **Результаты и их обсуждение.** Число тех, кто обращался для помощи в отказе от потребления табака, увеличилось на 40% в марте и на 59% в апреле–августе 2020 г. по сравнению с началом 2020 г. (p<0,05). 65% респондентов предприняли попытку отказаться от табака. Значительно увеличилось число абонентов, которые отказывались от табака не только ради сохранения здоровья, но и по экономическим причинам (35%), из-за отсутствия курящей компании (10%). В 29,4% случаев курящие снизили потребление табака, в 23,2% случаев увеличили, в 47,4% случаев статус курения остался без изменений. В случае стресса, страха за свое здоровье и жизнь курящие достоверно чаще увеличивали число выкуриваемых в день сигарет по сравнению с предыдущим уровнем табакокурения до пандемии (RR 1,72; 95% ДИ 0,752–4,130). При дистанционной работе (46,3%) курящие выкуривали в день меньшее число сигарет (17,8±1,4, p<0,05) по сравнению с очной формой работы. Шансы снизить число выкуриваемых в день сигарет при переходе на работу на дому составляют: OR 1,967 (95% ДИ 0,757–5,109). Эффективность 30-дневного и 6-месячного воздержания не зависела от сроков назначения дня отказа от курения (до пандемии, в первые месяцы эпидемии или в первой половине 2021 г.). **Заключение.** Исследование показало, что во время пандемии страх за свое здоровье увеличивает риски повышения числа выкуриваемых в день сигарет. При дистанционной форме работы курящие чаще изменяли свое курительное поведение.

Ключевые слова: COVID-19, табакокурение, отказ от потребления табака, мотивация к отказу от курения

Summary

Aim: Study the smoking status during the COVID-19 pandemic among the subscribers of Quitline of the Russian Federation. **Materials and methods.** Smokers' (18–74 years of age) presentations to the Quitline from January 2020 to June 2021 have been reviewed. Subscribers were asked questions on smoking status (number of cigarettes per day, nicotine dependence) prior and during COVID-19 pandemic; motivation to stop tobacco smoking. Were offered 1-month phone follow-up (calls on the day of quitting, and then on days 3, 7, 14, 21 and 30). The effectiveness of quitting smoking was assessed after 30 days and after 6 months from the day of stopping smoking. **Results and discussion.** The number of those who called to seek help in quitting smoking rose 40% in March and 59% in April — August 2020 compared to beginning of 2020 (p<0.05). 65% made an attempt to stop smoking. The number of subscribers grew who were quitting smoking

not only for the sake of health, but also for economic reasons (35%), and because of the lack of smoking company (10%). Among those who called the Quitline during the COVID-19 pandemic in an attempt to become tobacco-free, 29.4% decreased consumption of tobacco, 23.2% increased it, and 47.4% remained without any change in terms of smoking status. When stress and fear were present in the face of new coronavirus infection, the smokers significantly more often started smoking more cigarettes a day compared to previous levels (RR 1.72 95% CI 0.752-4.130). When working from home (46.3%), the smokers smoked less cigarettes a day (17.8±1.4, p<0.05) compared to work in the office. The chances to decrease the number of cigarettes when shifting to home-office mode are: OR 1.967 (95% CI 0.757–5.109). The effectiveness of 30-days and 6-months abstinence did not depend on when the decision to stop smoking was made (prior to pandemic, in its first months, or in the first half of 2021). **Conclusion.** The study demonstrated that during the pandemic the fear for own health in the face of a new coronavirus infection raised the risks of more cigarettes a day. When working from home, the smokers changed their smoking behavior more often.

Key words: COVID-19, tobacco smoking, stop consuming tobacco, motivation to quit smoking

Введение

Пандемия COVID-19 способствовала мобилизации здравоохранения во всем мире, поиску факторов, влияющих на заболеваемость и смертность при этой инфекции. Новая информация о заболевании публикуется ежедневно, появляются данные о возникновении и течении COVID-19, предлагаются новые схемы лечения, переписываются клинические рекомендации.

Один из первых систематических обзоров о влиянии табакокурения (ТК) на патогенез и исходы при новой коронавирусной инфекции был опубликован в самом начале пандемии — в марте 2020 г. [1]. В статье был сделан вывод, что ТК, скорее всего, ассоциировано с неблагоприятными исходами COVID-19. На июль 2021 г. в базе PubMed только по ключевым словам «tobacco and COVID-19, smoking and COVID-19» определяется уже свыше 1900 статей. В большинстве работ подчеркивается связь ТК с неблагоприятным прогнозом заболевания [2]. В частности, анализ статуса курения пациентов во время эпидемии COVID-19 в Китае показал, что у курильщиков (по сравнению с некурящими) в 1,4 раза чаще определялись тяжелые симптомы COVID-19, они в 2,4 раза чаще нуждались в интенсивной терапии, в искусственной вентиляции легких [1]. В другой работе приводятся данные о том, что в 57% случаев курящие и в 40% случаев пользователи электронных средств доставки никотина (ЭСДН) имели более тяжелые симптомы COVID-19 по сравнению с теми (22%), кто никогда не курил [3].

Есть несколько факторов, способствующих неблагоприятному течению COVID-19 у курящих: состояние постоянной интоксикации вследствие попадания токсичных веществ табачного дыма; развитие ассоциированных с ТК заболеваний, которые являются дополнительными факторами неблагоприятных исходов COVID-19 (сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, диабет и др.); увеличение рецепторов вазопротективного ангиотензина 2 (ACE-2) и др. [2, 4]. Кроме того, поднесение сигареты ко рту увеличивает вероятность контакта руки и слизистых оболочек, способствует увеличению рисков передачи вируса.

11 мая 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступила с заявлением о том, что у курильщиков больше шансов тяжелого течения COVID-19 [5].

Результаты исследований мотивации к отказу от ТК и успешности воздержания от табака противоречивы. В одной из работ 2020 г. участники отвечали на вопросы по употреблению табака, причинам отказа от курения, насколько они обеспокоены за свое здоровье, здоровье других людей и насколько, по их мнению, использование табака или электронных средств доставки никотина (ЭСДН) увеличивает риск заболеваемости и тяжелого течения COVID-19 [6]. Респонденты сообщили о высоком уровне беспокойства по поводу COVID-19 (в среднем 7,9 баллов из 10 возможных) для своего собственного здоровья и 8,4 балла — по поводу здоровья других людей; большинство опрошенных полагало, что ТК и ЭСДН увеличивают риск нежелательных последствий заболевания COVID-19 (r=0,69; p<0,001). Мотивация к отказу снизилась в 16,2% случаев для ТК и в 14,2% случаев для ЭСДН, осталась прежней в 48,2% в обоих случаях и увеличилась на 35,6% для ТК и 37,6% для ЭСДН. Кроме того, участники в 22,9% случаев сообщили о попытках отказа от ТК и в 21,2% — от ЭСДН, чтобы снизить риск вреда от COVID-19. Изменения в использовании ТК и ЭСДН были схожими: в 28,3% (ТК) и 24,9% (ЭСДН) случаев уменьшилось потребление табака или никотина, в 41,4% (ТК) и 46,0% (ЭСДН) оно осталось без изменений; в 30,3% (ТК) и 29,1% (ЭСДН) увеличилось их использование в период пандемии COVID-19 [6]. Одним из факторов, способствующих увеличению числа

выкуриваемых в день сигарет был стресс, вызванный новой коронавирусной инфекцией.

В других работах также подчеркивалось, что пандемия COVID-19 вызывала стрессовые реакции: страх, тревогу, панические атаки и дезадаптивное поведение [7–9], а волнение и стресс способствуют большему числу выкуриваемых сигарет, рецидивам ТК [10].

Цель исследования

Целью исследования было изучить статус курения во время пандемии новой коронавирусной инфекции у абонентов, обратившихся на «горячую линию» по коронавирусу Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы и методы исследования

Проанализированы обращения курящих (18–74 лет) на «горячую линию» Минздрава России [по отказу от табака, здоровому образу жизни (ЗОЖ) и коронавирусу — 8 (800) 200-02-00] с января 2020 г. по июнь 2021 г. в сопоставлении с 2012–2019 гг. При звонке на номер 8 (800) 200-0-200 абонент попадал на голосовое меню, и ему предлагалось выбрать тематику звонка: коронавирус (набрать «0»), помощь в отказе от табака (набрать «1»), вопросы ЗОЖ (набрать «2»). В случае невозможности выбора (0, 1 или 2) абонент мог дождаться ответа оператора, и тогда его звонок принимал оператор по ЗОЖ. Абонентам, которые звонили по поводу отказа от табака, предлагалось месячное телефонное сопровождение (сессия консультаций в первый месяц отказа). Консультации включали подготовку к отказу от табакокурения (ТК), в день отказа и на 3, 7, 14, 21 и 30-й дни. Эффективность отказа оценивали через 30 дней и 6 мес после дня отказа от курения. Абонентам задавались вопросы о статусе курения до и во время пандемии COVID-19 (сколько сигарет выкуривали до и во время пандемии; о попытках отказа от ТК, о максимальном периоде воздержания; виде работы (в офисе или дистанционно); оценивались мотивация к отказу от ТК, степень никотиновой зависимости — тест Фагерстрома, число выкуриваемых в день сигарет).

Результаты и их обсуждение

В связи с пандемией COVID-19 резко увеличилось число звонков на «горячую линию», в первую очередь по вопросам новой коронавирусной инфекции (рис. 1, 2).

Число тех, кто обращался для помощи в отказе от потребления табака, увеличилось на 40% в марте и на 59% в апреле–августе 2020 г. (в среднем 9900 обращений) по сравнению с январем–февралем 2020 г. (в среднем 6203 обращения, $p<0,05$). В последующие месяцы число обращений вернулось к прежнему уровню с небольшим снижением в декабре 2020 г. и январе–марте 2021 г. (в среднем 5149 обращений) и увеличением в мае 2021 г. В июне 2021 г. число обратившихся граждан резко возросло (в 2,4 раза) по сравнению с январем–февралем 2020 и 2021 гг. Увеличение обращений в мае–июне 2021 г., скорее всего, обусловлено проводимой антитабачной пропагандой, публикациями в СМИ в связи с Всемирным днем без табака [11], в 2020 г. она была менее заметной, и основной темой выступлений в СМИ был COVID-19.

Абонентов, которые выражали желание отказаться от ТК, тестировали для определения никотиновой зависимости (НЗ), мотивации к отказу от ТК. Курящим предлагалось месячное телефонное сопровождение при отказе от ТК для оказания поддержки, совместной выработки замен курительного поведения, обучения

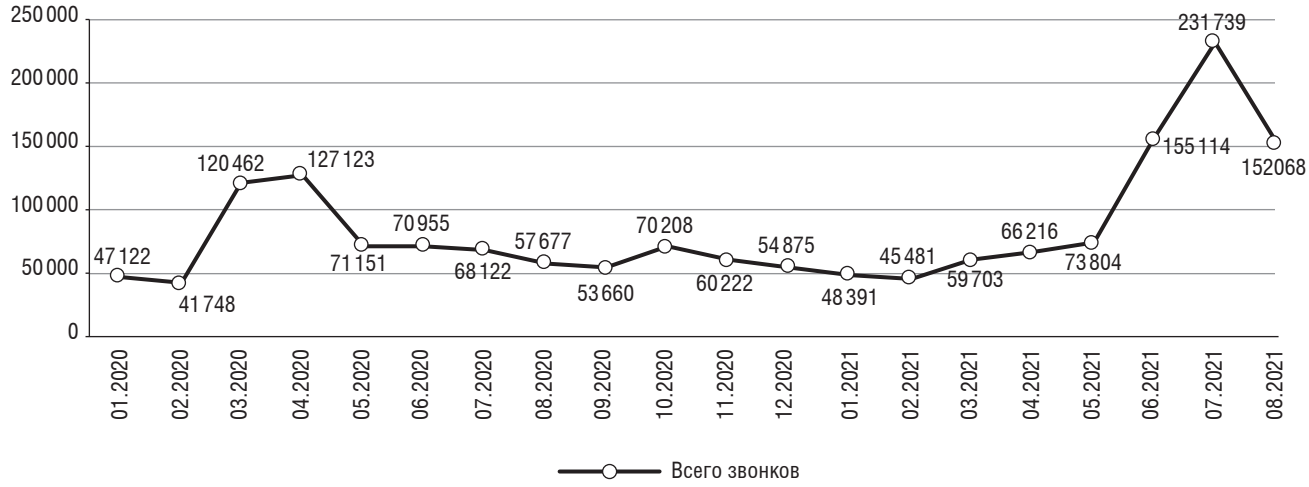


Рис. 1. Число обращений на «горячую линию» 8 (800) 200-0-200 в январе–апреле 2020 г.

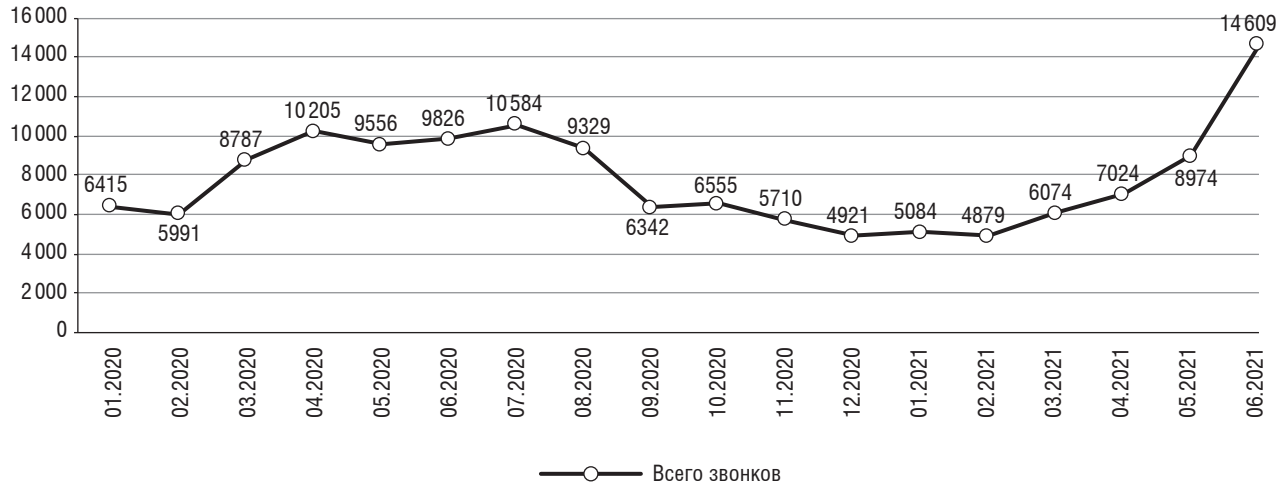


Рис. 2. Число звонков на линию по отказу от табака в период с 01.01.2020 по 30.06.2021 г.

дыхательным техникам, снятия напряжения и стресса для преодоления желания курить, для предотвращения рецидивов ТК; их информировали об эффективных методах отказа и лечения НЗ [12]. Число тех, кто согласился на месячное сопровождение, примерно оставалось одинаковым в 2020–2021 гг. (от 800 в ноябре 2020 — марте 2021 г. до 1279 в июле 2020 г.). В среднем число граждан, которых консультировали в первый месяц отказа от табака, составило 1029 человек в месяц, что обусловлено, в первую очередь, штатными возможностями «горячей линии».

Большинство обратившихся в период 2020–2021 гг. были мужчинами (65%), что было характерным и в 2012–2019 гг. (мужчины обращались в 65–82% случаев). 33,8% имели среднее, 35,0% — среднее специальное, 5,0% — высшее и 26,2% — неполное среднее образование ($p>0,05$ по сравнению с 2012–2019 гг.). Возраст абонентов был от 18 до 74 лет (в среднем 38,0±4,1 года). 40,0% были холостыми, 41,3% состояли в браке, 10,0% были разведены, 8,8% были вдовами или вдовцами ($p>0,05$ по сравнению с 2012–2019 гг.). Стаж курения был от 1 года до 52 лет (в среднем 19,4±2,3 года); число выкуриваемых в день сигарет — от 2 до 60 штук в день (в среднем 19,0±2,0 сигареты), мотивация к отказу от ТК определялась от 1 до 8 баллов (в среднем 6,9±0,5 балла), степень НЗ — от 1 до 10 баллов (в среднем 5,1±0,5 балла) ($p>0,05$ по сравнению с 2012–2019 гг.).

Из всех абонентов, обратившихся на линию по отказу от табака в 2020–2021 гг., 65% назначили день отказа от ТК и предприняли попытку отказа от ТК. Основными причинами отказа были забота о здоровье (75%, $p>0,05$ по сравнению с 2012–2019 гг.), экономические причины (35%), отсутствие курящей компании (10%). В 2012–2019 гг. процент тех, кто отказывался по экономическим причинам, был от 4 до 19% ($p<0,05$), фактор «отсутствие курящей кампании» назывался в единичных случаях ($p<0,05$).

Сравнительная оценка статуса курения и курительного поведения до и во время пандемии у одних и тех же респондентов была проведена при выборочном исследовании 95 абонентов в возрасте от 18 до 74 лет, обратившихся на «горячую линию» помощи в отказе от табака и никотина в 2020–2021 гг.

До пандемии число выкуриваемых в день сигарет в среднем составляло 20,5±1,9 шт./день, во время пандемии — 19,7±2,0 шт./день ($p>0,05$). В 29,4% случаев курящие снизили потребление табака, в 23,2% случаев — увеличили, в 47,4% случаев статус курения остался без изменений.

Характеристика групп по изменению курительного поведения в пандемию приведена в таблице.

Как видно из представленной таблицы, в группе, снизившей число выкуриваемых в день сигарет во время пандемии (1-я группа), по сравнению с теми, у кого не изменилось курительное поведение (2-я группа), возраст и длительность ТК были меньше, степень НЗ и мотивации к отказу от ТК (МОК) не различались.

В группе увеличения потребления табака (3-я группа) по сравнению со 2-й группой отмечались меньшее число выкуриваемых в день сигарет до пандемии и меньшая длительность ТК. Анализ числа выкуриваемых в день сигарет в 3-й группе показывает большой разброс данных, особенно до пандемии. Так, при среднем значении 11,4±2,6 сигареты в день курящие в 18,2% случаев выкуривали 1–2 сигареты в день до пандемии (во время пандемии они увеличили потребление в среднем до 11 сигарет в сутки), в 22,7% случаев — 20 и более сигарет в день, в 59,1% — от 6 до 20 сигарет в сутки. В случае исключения тех, кто выкуривал 1–2 сигареты в день, число выкуриваемых в день сигарет до пандемии у курящих 3-й группы, тем

Таблица

Характеристика групп по статусу курения в период пандемии COVID-19

Показатель	1-я группа, n=28 (снизили потребление)	2-я группа, n=45 (не изменили потребление)	3-я группа, n=22 (увеличили потребление)
Возраст, лет	32,5±2,7*	41,1±2,2	35,9±4,3
Число выкуриваемых в день сигарет до пандемии, шт.	19,9±2,2	22,6±1,8	11,4±2,6* **
Число выкуриваемых в день сигарет во время пандемии, шт.	11,7±1,7*	22,6±1,8	19,9±3,5**
Длительность табакокурения, годы	13,9±2,7*	23,2±2,0	15,3±3,5*
Никотиновая зависимость, баллы	4,8±0,5	5,4±0,4	4,4±0,7
Мотивация к отказу от табакокурения, баллы	7,3±0,2	6,9±0,2	6,5±0,5

* Различия достоверны (p<0,05) по сравнению со 2-й группой; **различия достоверны (p<0,05) по сравнению с 1-й группой.

не менее, оставалось ниже, чем в 1-й и 2-й группах (в 3-й группе — 14,8±1,1; p<0,05).

Результаты аналогичного исследования в Польше также показали, что 40% респондентов во время пандемии не изменили число выкуриваемых в день сигарет, 45,2% стали курить больше [13]. В нашем исследовании число тех, кто увеличил потребление табака, меньше (23,2%), что может быть связано с особенностью выборки: опрос был проведен среди тех, кто позвонил на «горячую линию» по коронавирусу и отказу от табака.

Респондентам были заданы вопросы об их обеспокоенности за свое здоровье и здоровье близких людей в связи с COVID-19, наличии госпитализаций или тяжелого течения заболевания у респондентов.

Среди тех, кто боялся заболеть COVID-19 (22,1%, из них 78% мужчин и 22% женщин от 18 до 70 лет; средний возраст 35,5±3,7 года), число выкуриваемых в день сигарет до пандемии составило 21 шт./в день (20,9±1,8), во время пандемии — 22 шт./день (22,3±2,0), p>0,05. В 19% случаев респонденты уменьшили число выкуриваемых в день сигарет, в 28,5% случаев увеличили потребление, в 52,5% случаев статус курения остался без изменений. У тех, кто не испытывал страх перед заболеванием (60%, из них 69% мужчин и 31% женщин в возрасте от 18 до 74 лет; средний возраст 39,9±4,0 года, p>0,05 по сравнению с группой курящих, испытывающих страх перед заболеванием), потребление сигарет уменьшилось в 24,5% случаев (p>0,05), увеличилось — в 15,7% случаев (p<0,05), осталось без изменений — в 59,8% случаев (p>0,05). Число выкуриваемых в день сигарет до пандемии составило 20,8±2,1 шт./день (p>0,05), во время пандемии — 19,7±1,7 шт./день (p>0,05).

Таким образом, в случае стресса, страха за свое здоровье и жизнь вследствие новой коронавирусной инфекции курящие достоверно чаще увеличивали число выкуриваемых в день сигарет по сравнению с предыдущим уровнем ТК. Относительный риск (RR) увеличения потребления сигарет при этом составил 1,762 (95% ДИ 0,752–4,130).

Среди тех, кто регулярно приходил на работу в офис, учреждение, кампанию (53,7%), число выкуриваемых в день сигарет во время пандемии составило 21,8±1,9 шт./день, при этом они снизили потребление сигарет в 23,5% случаев, увеличили — в 15,7%, оставили без изменений — в 60,8% случаев. При дистанционной работе (46,3%) курящие выкуривали в день 17,8±1,4 шт./день (p<0,05 по сравнению с очной формой работы), уменьшили число выкуриваемых в день сигарет в 38,6% случаев (p>0,05), увеличили — в 25% случаев (p<0,05), оставили без изменений — в 36,4% случаев (p<0,05).

Таким образом, для кого-то отсутствие курящей компании на работе, нахождение дома способствовали снижению потребления табака (в 38,6% случаев против 23,5% при очной форме работы), а в 25% случаев, напротив, одиночество и отсутствие альтернативных видов деятельности дома побуждали к более интенсивному курению. При дистанционной форме работы курящие чаще изменяли число выкуриваемых в день сигарет (снижали или повышали): RR 1,597 (95% ДИ 1,035–2,465). Необходимо акцентировать внимание курящих на том, что дистанционный формат работы и учебы дает уникальный шанс снизить потребление табака и отказаться от ТК. Шансы снизить число выкуриваемых в день сигарет при переходе на работу «на дому» составляют OR 1,967 (95% ДИ 0,757–5,109).

В одной из работ по изучению курительного поведения во время пандемии COVID-19 приводятся различные причины изменения потребления табака и никотина. Некоторые курящие считали, что пребывание дома дает им больше свободы курить, не беспокоясь об ограничениях на курение на рабочем месте. Для других респондентов пребывание дома способствовало отказу от ТК: они старались не выходить из дома, чтобы пойти в магазин за сигаретами, не было общения, употребления алкоголя в барах, ресторанах и кафе. Кроме того, некоторые участники опроса упомянули, что ношение маски в общественных местах также мешало им курить [14].

Успешность отказа от ТК до и во время пандемии была исследована на примере 30-дневного и 6-месячного наблюдения в 2020 г. и в первой половине 2021 г. (в анализ были включены 9074 респондента).

Среди тех, кто отказался от ТК в январе–марте 2020 г. (когда в России официальные данные по заболеваемости были низкими и была надежда на быстрое завершение эпидемии), 30-дневный период воздержания был зарегистрирован в 44,2% случаев, 6-месячного воздержания удалось достичь в 26,9% случаев. С мая 2020 г. не курили не менее 30 дней абоненты в 43% случаев ($p>0,05$ по сравнению с I кварталом 2020 г.), 6 мес и более — в 24,7% ($p>0,05$ по сравнению с I кварталом 2020 г.). При дате отказа от ТК в январе–марте 2021 г. воздержание от табака в течение 30 дней отмечалось в 51% случаев ($p>0,05$ по сравнению с I кварталом 2020 г.), 6-месячное — в 25,2% случаев ($p>0,05$ по сравнению с I кварталом 2020 г.). Эти данные свидетельствуют, что на «горячую линию» помощи в отказе от табака обращаются и готовы принять помощь в отказе от ТК (обучиться и применять методы самопомощи при синдроме отмены) примерно тот же процент наиболее мотивированных к отказу от ТК граждан, как и в предыдущие годы (2021–2019).

Выводы

1. Пандемия COVID-19 вызвала резкое увеличение обращений граждан на «горячую линию» по отказу от табака с марта по август 2020 и с мая 2021 г. Из всех абонентов, обратившихся на «горячую линию» в 2020–2021 гг., 65% предприняли попытку отказаться от табака.
2. Значительно увеличилось число абонентов, которые отказывались от табака не только ради сохранения здоровья, но и по экономическим причинам (35%), из-за отсутствия курящей компании (10%).
3. Среди тех, кто обратился на «горячую линию» в отказе от потребления табака в период пандемии COVID-19, в 29,4% случаев курящие снизили потребление табака, в 23,2% случаев увеличили, в 47,4% случаев статус курения остался без изменений.
4. В случае стресса, страха за свое здоровье и жизнь вследствие новой коронавирусной инфекции курящие достоверно чаще увеличивали число выкуриваемых в день сигарет по сравнению с предыдущим уровнем табакокурения.
5. При дистанционной работе курящие выкуривали в день меньшее число сигарет по сравнению с очной формой работы, достоверно чаще изменяли свое курительное поведение, при этом шансы снизить число выкуриваемых в день сигарет при переходе на дистанционный формат работы увеличиваются в 1,967 раза.
6. Эффективность 30-дневного и 6-месячного воздержания не зависела от сроков назначения дня отказа от курения (до пандемии, в первые месяцы эпидемии или в первой половине 2021 г.).

Список литературы

1. *Vardavas C., Nikitara K.* PMC7083240 COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. Tob. Induc. Dis. 2020; 18 (3): 20. doi: 10.18332/tid/119324.
2. *Яблонский П.К., Суховская О.А., Смирнова М.А.* Влияние табакокурения на заболеваемость и исходы COVID-19. Медицинский альянс 2020; 8 (2): 93–97 [*Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A.* Impact of tobacco smoking on the incidence and outcomes of COVID-19. Medicinskij al'yans 2020; 8 (2): 93–97 (In Russ.)] doi: 10.36422/23076348–2020-8-2-93-97.
3. *Kalan M.E., Ghobadi H., Ben Taleb Z. et al.* Characteristics of Hospitalized Adult Smokers and Never-Smokers With COVID-19 Tob. Induc. Dis. 2020 May 28; 18: 46. doi: 10.18332/tid/122759.
4. *Суховская О.А.* Коронавирус 2019-NCOV. Медицинский альянс 2019; 7 (4): 106–108 [*Sukhovskaya O.A.* Coronavirus 2019-NCOV. Medicinskij al'yans 2019; 7 (4): 106–108 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2019-7-4-106-108.
5. WHO: Geneva, 2020. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf.
6. *Klemperer E.M. et al.* Change in tobacco and electronic cigarette use and motivation to quit in response to COVID-19 .Nicotine and Tobacco Research 2020; 22 (9): 1662–1663. doi: 10.1093/ntr/ntaa072.
7. *Shuja K.H., Aqeel M., Jaffar A., Ahmed A.* COVID-19 Pandemic and Impending Global Mental Health Implications. Psychiatr. Danub. 2020; 32 (1): 32–35. doi: 10.24869/psyd.2020.32.
8. *Dubey S., Biswas P., Ghosh R. et al.* Psychosocial impact of COVID-19. Diabetes Metab. Syndr. 2020 Sep-Oct; 14 (5): 779–788. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.035.
9. *Deng J., Zhou F., Hou W., Silver Z., Wong C.Y., Chang O., Huang E., Zuo Q.K.* The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2021 Feb; 1486 (1): 90–111. doi: 10.1111/nyas.14506.

10. *McKee S.A. et al.* Stress decreases the ability to resist smoking and potentiates smoking intensity and reward. Journal of psychopharmacology 2011; 25 (4): 490–502.
11. *Суховская О.А., Трофименко А.В.* Всемирный день борьбы с курением. Медицинский альянс 2017; (2): 80–82 [*Sukhovskaya O.A., Trofimenko A.V.* World No Tobacco Day. Medicinskij al'yans 2017; (2): 80–82 (In Russ.)].
12. *Суховская О.А., Смирнова М.А.* Совместное применение варениклина и когнитивно-поведенческой терапии методом телефонного консультирования при оказании помощи в отказе от табакокурения. Медицинский совет 2015; (11): 109–113 [*Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A.* Combined use of varenicline and cognitive-behavioral therapy by telephone counseling in helping to quit smoking. Medical Council 2015; (11): 109–113 (In Russ.)].
13. *Sidor A., Rzymski P.* Dietary choices and habits during COVID-19 lockdown: experience from Poland. Nutrients 2020; 12 (6): 1657. doi: 10.3390/nu12061657.
14. *Joyce A.A., Styklunas G.M. , Rigotti N.A. et al.* Quit Experiences among Primary Care Patients Enrolled in a Smoking Cessation Pilot RCT Early in the COVID-19 Pandemic. International Journal of Environmental Research and Public Health 2021; 18 (3): 1011. doi: 10.3390/ijerph18031011.

Поступила в редакцию 01.07.2021 г.

Сведения об авторах:

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

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

Смирнова Мария Александровна — врач-терапевт центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ktcniif@mail.ru; ORCID 0000-0003-2707-7975;

Васильев Владимир Сергеевич — психолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ktcniif@mail.ru.

УДК 614.23

doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-96-101

Теоретический подход и экспериментальные методы изучения патогенеза туберкулеза: к 95-летию со дня рождения Э.Н. Беллендира

А.Л. Чужов[1,2], Б.М. Ариэль[1], М.С. Сердобинцев[1]

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
[2] Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3, Санкт-Петербург

Theoretical approach and experimental methods for studying the pathogenesis of tuberculosis: to the 95th anniversary of the birth of E.N. Bellendir

A. Chuzhov[1,2], B. Ariel[1], M. Serdobintsev[1]

[1] St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology
[2] Interdistrict Petrogradsko-Primorsky TB Dispensary N 3, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Статья посвящена жизненному и научному пути Эдуарда Николаевича Беллендира (1926–2010) и приурочена к 95-летней годовщине со дня его рождения.

Ключевые слова: Эдуард Николаевич Беллендир, Петр Георгиевич Корнев, внелегочный туберкулез, патогенез

Summary

The article is devoted to the life and scientific path of Eduard N. Bellendir (1926–2010) and is dedicated to the 95th anniversary of his birth.

Key words: Eduard N. Bellendir, Peter G. Kornev, extrapulmonary tuberculosis, pathogenesis

> Прошлое науки — не кладбище с могильными плитами над навеки похороненными заблуждениями, а собрание недостроенных архитектурных ансамблей, многие из которых были не закончены не из-за порочности замысла, а из-за несвоевременного рождения проекта или из-за чрезмерной самоуверенности строителей [1].
>
> *А.А. Любищев*

20 июля 2021 г. исполняется 95 лет со дня рождения Эдуарда Николаевича Беллендира (1926–2010), доктора медицинских наук, профессора, лауреата Государственной премии Российской Федерации (1993), одного из наиболее ярких и самобытных исследователей туберкулеза [2–6]. После окончания с отличием медицинского института он работал в течение 5 лет общим хирургом и главным специалистом по внелегочному туберкулезу Коми АССР в г. Сыктывкаре. В 1959 г. поступил в аспирантуру при Ленинградском НИИ хирургического туберкулеза (ЛИХТе), преобразованном позднее в Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии (СПбНИИФ), где работал до последнего года своей жизни. В 1962 г. Э.Н. Беллендир защитил кандидатскую, а в 1969 г. — докторскую

диссертацию [7]. В ученом звании профессора по специальности «Фтизиатрия» был утвержден решением ВАК от 28 июля 1971 г.

На протяжении 15 лет Э.Н. Беллендир был одним из ближайших учеников и сотрудников основоположника хирургии костно-суставного туберкулеза академика АМН СССР П.Г. Корнева (рисунок), идеи которого, прежде всего патогенетическую направленность борьбы с внелегочным туберкулезом и примат его хирургического лечения, отстаивал и развивал на протяжении всей своей жизни [8–11]. С 1964 г. Э.Н. Беллендир руководил (в первые годы без отрыва от работы в клинике) созданной им лабораторией (группой) экспериментальной патологии в хирургии внелегочного туберкулеза СПбНИИФ.

П.Г. Корнев понимал, что успешная борьба с туберкулезом базируется на непредвзятом знании его патогенеза, и в этом отношении огромную роль играет изучение туберкулеза в эксперименте. «Наблюдение видит в животном организме массу явлений, — писал академик И.П. Павлов, — существующих рядом и связанных друг с другом то существенно, то косвенно, то случайно… Опыт как бы берет явления в свои руки и пускает в ход то одно, то другое, и таким образом в искусственных упрощенных комбинациях определяет истинную связь между явлениями. Иначе сказать, наблюдение собирает то, что ему предлагает природа, опыт берет у природы то, что он хочет» (Лекции о работе главных пищеварительных желез, 1924).

Всякий раз, когда в эксперименте изучается патогенез инфекционного заболевания человека, приходится считаться с тем, на какой модели проведены наблюдения. Придерживаясь терминологии Н.Н. Аничкова (1955), различают модели нозологические и этиологические.

Исследования, проведенные на нозологических моделях, наиболее адекватно отражают заболевание человека, воспроизводя характерный циклический процесс, который дает возможность глубоко вникнуть в сущность заболевания человека. Это гарантируется использованием для заражения животных небольшого количества микробов, которые вводятся тем же путем, каким заражается человек.

Модель этиологическая выяснению патогенеза служит лишь при определенных ограничениях. Поскольку микробы вводятся сразу в большой дозе, скорость развития инфекционного процесса чрезмерно велика, и отдельные его звенья наблюдаются как бы одновременно, в отличие от последовательного развития у человека. В естественной цепи событий высвечивается какое-то одно звено, порой в гротескном виде. Именно с этим, по-видимому, связаны различные трактовки патогенеза инфекционного процесса различными экспериментаторами.

Рисунок. Э.Н. Беллендир у портрета акад. П.Г. Корнева на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внелегочного туберкулеза», Санкт-Петербург, 20–21 апреля 2006 г.

Несмотря на успехи в работах по экспериментальному моделированию туберкулеза на морских свинках и кроликах, проводившихся еще в 1930-х годах и позволивших проследить все переходы от общей диссеминации до локального поражения исключительно легких, П.Г. Корнев осознавал, что речь шла всего лишь о первом приближении к пониманию патогенеза туберкулеза. Дело в том, что в этих экспериментах использовались этиологические модели заболевания. Стало быть, интерполяция таких экспериментальных данных в схему патогенеза туберкулеза у человека носит в известной мере спекулятивный характер. Крайне важным ему представлялось развитие аналогичных исследований на нозологических моделях, гораздо точнее соответствующих патологии туберкулеза у человека.

Поскольку таких моделей попросту не было, П.Г. Корнев поручил Э.Н. Беллендиру организацию лаборатории экспериментальной патологии внелегочного туберкулеза. С честью и в кратчайший срок справившись с этой сложнейшей задачей, Э.Н. Беллендир возглавил лабораторию и стал одним из ближайших, незаменимых и преданных учеников и соратников П.Г. Корнева.

Кролики были излюбленными экспериментальными животными Э.Н. Беллендира. Их выбор в качестве модели внелегочного туберкулеза является далеко не случайным. «Счастливый выбор животного, — по словам Клода Бернара, — часто достаточен для того, чтобы разрешить самые высокие общие вопросы».

В настоящее время в арсенале экспериментатора есть большой выбор иных моделей — молекулярные, клеточные, тканевые, органные, наконец, компьютерные модели *in silico*. И все же до сих пор ответы на вопросы, касающиеся реакции целостного организма на внедрение микобактерий, развития полиорганных поражений или испытания материалов для замещения костных дефектов, могут быть получены только с помощью моделирования на животных.

Имея серьезную клиническую подготовку по внелегочному туберкулезу, а также собственный опыт врача-фтизиатра и хирурга с клиническим стажем более 13 лет, Э.Н. Беллендир блестяще владел многими экспериментальными и лабораторными методами, в том числе оригинальными или модернизированными им самим. Он проводил все свои научные разработки в соответствии с запросами клиники в содружестве и при непосредственном участии специалистов разного профиля — остеологов, хирургов, урологов, гинекологов, офтальмологов, дерматологов и др., оставляя при этом ведущее место для хирургии костно-суставного туберкулеза и смежных с ним заболеваний.

Многие важные вопросы борьбы с внелегочным туберкулезом были поставлены и решены Э.Н. Беллендиром вместе с учениками и научными сотрудниками института. Так, был изучен патогенез основных форм заболевания с применением методик микроциркуляторных исследований (в том числе авторских). В развитие идей П.Г. Корнева на этой основе была предложена в 1986 г. оригинальная 4-стадийная эволюционно-патогенетическая классификация внелегочного туберкулеза, с успехом применявшаяся в зонах курации института. С 1964 г. Э.Н. Беллендир целенаправленно разрабатывал оригинальное направление — моно-, би- и поликомпонентная пластика в костно-суставной хирургии [8–19]. Наряду с этим его исследования затрагивали энзимотерапию различных форм внелегочного туберкулеза и другие важнейшие вопросы его лечения и диагностики.

Начиная с 1992 г. и в последующие годы предмет исследований Э.Н. Беллендира составляла разработка новых методов восстановления суставного хряща путем трансплантации аутоперихондрия [20].

В экспериментально-морфологических исследованиях на 96 кроликах с применением гетеротопической и ортотопической трансплантации перихондрия и его эксплантации в прозрачные и замкнутые для клеток камеры были впервые рассмотрены теоретические аспекты этого направления. Выявлены факторы, способствующие и препятствующие развитию процесса неохондрогенеза, такие как кровоснабжение, диффузионное питание трансплантата, его фиксация и пространственная ориентация и т.д. Разработанные в ходе этих исследований методы перихондриопластики отличаются максимальным учетом данных факторов, что позволило впервые в мире производить перихондриопластику на крупных суставах, пораженных туберкулезом.

Однако время неумолимо. Мифологическая река забвения Лета поглотила огромные пласты науки — труды целой плеяды исследователей, оставив на поверхности лишь единичные небольшие островки. Одним из них является биосовместимость пластических материалов, предназначенных для замещения дефектов кости. В 2003 г. под руководством Э.Н. Беллендира была разработана универсальная и экономичная методика быстрой оценки биосовместимости новых пластических материалов, не лишенная известного изящества [21]. В соответствии с этой разработкой исследуемый образец имплантируется в подкожную клетчатку ушной раковины кролика и исследуется прижизненно; кролик остается в живых на всем протяжении эксперимента. Таким образом реализуется троякий принцип гуманного отношения к лабораторным животным, когда итоговая оценка биосовместимости осуществляется путем комплексного изучения антигенности испытуемого образца на различных уровнях, а это:

1) местные тканевые реакции;
2) «региональные» клеточные реакции, наблюдаемые в ближайшем регионарном лимфатическом узле, дренирующем лимфу из ушной раковины;
3) системные реакции гуморального и клеточного иммунитета.

С использованием этой оценки было произведено 137 ортотопических и 48 гетеротопических трансплантаций на 108 кроликах.

В ходе экспериментов по замещению дефектов кости различными материалами привлекли внимание случаи формирования на границе кости и углеродного имплантата структур, названных Беллендиром «химерическими». К сожалению, эти исследования не были завершены, а углеродные материалы не стали трендом в костно-суставной реконструктивной хирургии в силу существующих на данный момент механических характеристик. Не исключено, что отмеченный феномен еще найдет своих исследователей и области своего применения.

Эта экспериментальная платформа универсальна и может быть использована для изучения биосовместимости активно разрабатываемых в настоящее время высокопористых полимерных скаффолдов (каркасов), имитирующих структуру губчатой костной ткани, то есть материалов, используемых в реконструктивной или пластической хирургии, а также при имплантации зубов и для непосредственной оценки местной реакции кожи. К решению этих задач были

привлечены такие методы, как УЗИ-сканирование тканей, непосредственно окружающих имплантат, термовизиография, лазерная допплеровская велосиметрия, компьютерная капилляроскопия и др. [22].

Не остались в стороне и проблемы дерматологии. Известно, что методами повышения прозрачности кожи в сочетании с лазерно-контрастной визуализацией можно наблюдать тканевые реакции прижизненно [24, 25]. Иссечение тканей в этой области дает возможность провести максимально корректное клинико-морфологическое сопоставление. Иными словами, использование данной методики, разработанной в лаборатории экспериментального туберкулеза под руководством Э.Н. Беллендира, не предполагает обязательной эвтаназии животного, что важно и с этической точки зрения. Неудивительно, что эта методика быстрой оценки биосовместимости новых пластических материалов вновь становится актуальной и востребованной.

Разработка вопросов туберкулеза лимфатической системы и кожи нашла свое продолжение в последующие годы.

Э.Н. Беллендир предложил оригинальную концепцию патогенеза туберкулезно-аллергического синовита. После публикации его работ эта форма была введена в официально утвержденную клиническую классификацию туберкулеза. Цикл исследований, касающихся туберкулезно-аллергической формы внелегочного туберкулеза, привлек к себе особое внимание ревматологов, издавна знакомых с «ревматическими масками» туберкулеза.

Помимо экспериментальных и теоретических исследований, Э.Н. Беллендир проводил также систематический анализ эпидемиологии внелегочного туберкулеза как в зонах курации СПбНИИФ, так и по всей стране, неоднократно выезжая в регионы в составе экспедиционных бригад [24]. В разные годы он являлся членом бюро проблемной комиссии союзного значения «Внелегочный туберкулез» при президиуме АМН СССР, а в 1990 г. был избран председателем Координационного совета по внелегочному туберкулезу в РСФСР, будучи также членом соответствующих проблемных комиссий по РСФСР и странам СНГ. Он был автором научных работ по организационным вопросам и эпидемиологии внелегочного туберкулеза, составителем и редактором ряда методических рекомендаций, руководил конференциями и совещаниями различных уровней, включая секцию внелегочного туберкулеза на I (XI) съезде врачей-фтизиатров (1992).

В 1960–1970-х годах Э.Н. Беллендир был редактором монографии П.Г. Корнева «Хирургия костно-суставного туберкулеза», за которую автор был удостоен Ленинской премии. Эта монография выдержала два издания.

За время работы в СПбНИИФ Эдуард Николаевич опубликовал 215 научных работ, стал автором 25 изобретений, за одно из которых (способ костной пластики) был награжден серебряной медалью ВДНХ СССР; два из 30 его рационализаторских предложений были признаны отраслевыми по МЗ СССР. Под его руководством подготовлены 28 кандидатских и 4 докторские диссертации.

Э.Н. Беллендир награжден медалью «За трудовую доблесть» и другими медалями и грамотами. За цикл работ по реконструктивно-восстановительной хирургии воспалительных заболеваний позвоночника (туберкулеза и остеомиелита) в 1993 г. в составе группы хирургов-клиницистов СПбНИИФ (А.Е. Гарбуз, С.А. Тиходеев, К.Н. Коваленко и А.Ф. Ракитянская) Э.Н. Беллендир удостоился Государственной премии РФ.

По врожденной интеллигентности, мудрости и внутреннему аристократизму Э.Н. Беллендир — личность уникальная. Не было, да, пожалуй, и до сих пор нет равных ему в понимании сущности внелегочного туберкулеза, его этиологии и патогенеза как фундаментальной научной проблемы, знание которой имеет важнейшее научное и практическое значение. Это был исключительно чистый, честный и принципиальный ученый, замечательный представитель петербургской научной школы, на трудах которого воспитывалось не одно поколение молодых специалистов.

Все, кто знал Эдуарда Николаевича Беллендира, работал с ним бок о бок и кому посчастливилось учиться у него на протяжении многих лет, отдают дань глубочайшего уважения его светлой памяти.

Список литературы

1. *Любищев А.А.* Уроки самостоятельного мышления. Изобретатель и рационализатор 1975; (8): 36–41 [*Ljubishhev A.A.* Self-thinking lessons. Inventor and innovator 1975; (8): 36–41 (In Russ.)].
2. Памяти профессора Эдуарда Николаевича Беллендира: некролог Туберкулез и болезни легких 2011; (11): 69–71 [In memory of Professor Eduard Nikolaevich Bellendir: obituary. Tuberkuljoz i bolezni legkih 2011; (11): 69–71 (In Russ.)].
3. Эдуард Николаевич Беллендир [Электронный ресурс]. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Беллендир,_Эдуард_Николаевич (Дата обращения 15.06.2021) [Jeduárd Nikoláevich Bellendír [Jelektronnyj resurs]. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Bellendir,_Jeduard_Nikolaevich (Data obrashhenija 15.06.2021) (In Russ.)].
4. Э.Н. Беллендир (к 70-летию со дня рождения). Проблемы туберкулеза 1997; (3): 67 [Je.N. Bellendir (to the 70th birthday). Problemy tuberkuljoza 1997; (3): 67 (In Russ.)].
5. Э.Н. Беллендир (к 80-летию со дня рождения). Проблемы туберкулеза и болезней легких 2006; (11): 62 [Je.N. Bellendir

(to the 80th birthday). Problemy tuberkuljoza i boleznej legkih 2006; (11): 62 (In Russ.)].
6. *Чужов А.Л., Ариэль Б.М., Сердобинцев М.С.* Жизнь, отданная науке. Памяти профессора Эдуарда Николаевича Беллендира (1926–2010). Медицинский альянс 2017; (4): 6–14 [*Chuzhov A.L., Arijel' B.M., Serdobincev M.S.* A life devoted to science. In memory of Professor Eduard Nikolaevich Bellendir (1926–2010). Medicinskij al'jans 2017; (4): 6–14 (In Russ.)].
7. *Беллендир Э.Н.* Особенности восстановительных процессов при пластическом замещении костных полостей после удаления туберкулезных очагов в эксперименте: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Л., 1968; 28 с. [*Bellendir Je.N.* Features of recovery processes in plastic replacement of bone cavities after removal of tuberculous foci in the experiment: Author's abstract. dis. Dr. ramed. sciences. L., 1968; 28 (In Russ.)].
8. *Корнев П.Г., Беллендир Э.Н.* О теоретических обоснованиях и перспективах развития гомотрансплантации костей и суставов восстановительной хирургии костно-суставного туберкулеза. Вестник хирургии 1970; (6): 3–9 [*Kornev P.G., Bellendir Je.N.* Oteoretical rationale and prospects for the development of homotransplantation of bones and joints in reconstructive surgery of osteoarticular tuberculosis. Vestnik khirurgii. 1970; (6): 3–9 (In Russ.)].
9. *Беллендир Э.Н., Голубева Т.М., Ягафарова Р.К., Салмагамбетов И.У.* Возможности организации хирургического лечения внелегочного туберкулеза (О патогенетической классификации). Вестник хирургии им. Грекова 1993; (1–2): 37–41 [*Bellendir Je.N., Golubeva T.M., Jagafarova R.K., Salmagambetov I.U.* Possibilities of organizing surgical treatment of extrapulmonary tuberculosis (On pathogenetic classification). Vestnik khirurgii im. Grekova 1993; (1–2): 37–41 (In Russ.)].
10. *Беллендир Э.Н.* История и современное состояние проблемы костно-суставного туберкулеза. Костно-суставной туберкулез. Монография под ред. проф. Ю.Н. Левашева и проф. А.Е. Гарбуза. М.: Медицина и жизнь. 2003; 13–18 [*Bellendir Je.N.* History and current state of the problem of osteoarticular tuberculosis. Osteoarticular tuberculosis. Monografija pod red. prof. Ju.N. Levashevai prof. A.E. Garbuza. M.: Medicina i zhizn'. 2003; 13–18 (In Russ.)].
11. *Левашев Ю.Н., Беллендир Э.Н.* Значение научных трудов академика П.Г. Корнева для решения современных проблем фтизиатрии и хирургии. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2005; (11): 62–64 [*Levashev Ju.N., Bellendir Je.N.* The value of the scientific works of academician P.G. Kornev for solving modern problems of phthisiology and surgery. Problemy tuberkuljoza i boleznej legkih 2005; (11): 62–64 (In Russ.)].
12. *Беллендир Э.Н., Ариэль Б.М., Шендерова Р.И., Баринов В.С., Савина Т.А., Прохорович Н.А., Шацилло О.И.* Патогенез и дифференциальная диагностика туберкулеза периферических лимфатических узлов: Пособие для врачей под ред. засл. деят. науки РФ, проф. Ю.Н. Левашева. СПб.: ГПАБ, 2003; 32 [*BellendirJe.N., Arijel' B.M., Shenderova R.I., Barinov V.S., Savina T.A., Prohorovich N.A., Shacillo O.I.* Pathogenesis and differential diagnosis of tuberculosis of peripheral lymph nodes: A guide for doctors ed. honored active Science of the Russian Federation, prof. Yu.N. Levasheva. SPb.: GPAB, 2003; 32 (In Russ.)].
13. *Беллендир Э.Н., Наконечный Г.Д., Чихарь А.М., Жаров Ю.Г.* Изменения микроциркуляторного кровеносного русла при развитии локализованного туберкулеза кожи. Проблемы туберкулеза 1979; (6): 59–64 [*Bellendir Je.N., Nakonechnyj G.D., Chihar' A.M., Zharov Ju.G.* Changes in the microcirculatory bloodstream during the development of localized skin tuberculosis. Problemy tuberkuljoza 1979; (6): 59–64 (In Russ.)].
14. *Беллендир Э.Н., Савина Т.А.* Туберкулезный лимфаденит как актуальная проблема фтизиатрии. Проблемы туберкулеза 1997; (4): 43–44 [*Bellendir Je.N., Savina T.A.* Tuberculous lymphadenitis as an urgent problem of phthisiology. Problemy tuberkuleza 1997; (4): 43–44 (In Russ.)].
15. *Чужов А.Л., Беллендир Э.Н.* Туберкулез и другие микобактериальные инфекции кожи (патогенез, диагностика, лечение) под ред. чл.-корр. проф. Ю.Н. Левашева. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007; 128 [*Chuzhov A.L., Bellendir Je.N.* Tuberculosis and other mycobacterial skin infections (pathogenesis, diagnosis, treatment) ed. Corresponding Member prof. Yu.N. Levasheva. SPb: ELBI-SPb, 2007; 128 (In Russ.)].
16. *Беллендир Э.Н.* Патогенетические предпосылки к разработке эволюционной классификации гематогенных («метастатических») форм внелегочного туберкулеза. Проблемы туберкулеза 1986; (8): 64–68 [*Bellendir Je.N.* Pathogenetic prerequisites for the development of an evolutionary classification of hematogenous («metastatic») forms of extrapulmonary tuberculosis. Problemy tuberkuljoza 1986; (8): 64–68 (In Russ.)].
17. *Беллендир Э.Н., Иванов А.А., Салмагамбетов И.У., Тропин В.В.* Значение переднего спондилодеза и жесткой задней фиксации позвоночника для блокирования тел позвонков. Ортопед. травматол. 1987; (12): 12–15 [*Bellendir Je.N., Ivanov A.A., Salmagambetov I.U., Tropin V.V.* The importance of anterior fusion and rigid posterior fixation of the spine for blocking the vertebral bodies. Ortoped. travmatol. 1987; (12): 12–15 (In Russ.)].
18. *Беллендир Э.Н., Салмагамбетов И.У.* Способы применения компонентной аллопластики в костно-суставной хирургии. Вестник хирургии 1990; (10): 87–91 [*Bellendir Je.N., Salmagambetov I.U.* Ways of using component alloplasty in osteoarticular surgery. Vestnik khirurgii 1990; (10): 87–91 (In Russ.)].
19. *Беллендир Э.Н., Салмагамбетов И.У.* Теоретические обоснования применения компонентной пластики в костно-суставной хирургии. Вестник хирургии 1990; (8): 30–35 [*Bellendir Je.N., Salmagambetov I.U. Theoretical substantiation of the use of component plasty in osteoarticular surgery.* Vestnik khirurgii 1990; (8): 30–35 (In Russ.)].
20. *Беллендир Э.Н., Ариэль Б.М.* Экспериментально-морфологические особенности перихондриального хондрогенеза. Морфология 2005; 127 (3): 63–67 [*Bellendir E.N., Ariel' B.M.* Experimental and morphological features of perichondrial chondrogenesis. Morphology 2005; 127 (3): 63–67 [(In Russ.)].
21. *Беллендир Э.Н., Аджамов Б.М., Долгова И.Б.* Экспериментальная оценка новых пластических материалов в хирургии костного туберкулеза. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2003; (5): 45–48 [*Bellendir Je.N., Adzhamov B.M., Dolgova I.B.* Experimental evaluation of new plastic materials in bone tuberculosis surgery. Problemy tuberkuljoza i boleznej legkih 2003; (5): 45–48 (In Russ.)].
22. *Макаренко Л.А.* Неинвазивная диагностика в дерматологии. Российский журнал кожных и венерических болезней 2013; (1): 40–45 [*Makarenko L.A.* Non-invasive diagnostics in dermatology. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskih boleznej 2013; (1): 40–45 (In Russ.)].
23. *Wang J., Shi R., Zhu D.* Switchable skin window induced by optical clearing method for dermal blood flow imaging. J. Biomed. Opt. 2013; 18 (6): 061209. doi: 10.1117/1.JBO.18.6.061209.
24. *Беллендир Э.Н.* Значение внелегочных локализаций туберкулеза для современной фтизиатрии. Проблемы туберкулеза 2001; (6): 47–48 [*Bellendir Je.N. The value of extrapulmonary localizations of tuberculosis for modern phthisiology.* Problemy tuberkuljoza 2001; (6): 47–48 (In Russ.)].

25. *Беллендир Э.Н.* Патогенез внелегочных локализаций туберкулеза. Внелегочный туберкулез: Руководство для врачей под ред. А.В. Васильева. СПб., 2000; 36–49 [*Bellendir Je.N.* Pathogenesis of extrapulmonary localizations of tuberculosis. Extrapulmonary tuberculosis: A guide for doctors ed. A.V. Vasilyev. SPb, 2000; 36–49 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 18.06.2021 г.

Сведения об авторах:

Чужов Александр Львович — кандидат медицинских наук, врач-специалист (дерматовенеролог) Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: chuzhov@mail.ru; ORCID 0000-0002-7023-8984;
Ариэль Борис Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РСФСР, научный консультант патоморфолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: arielboris@rambler.ru; ORCID 0000-0002-7243-8621;
Сердобинцев Михаил Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Костно-суставная хирургия и ортопедия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: Osteolog@mail.ru; ORCID 0000-0002-4066-1087.

ДОБРО ПОЖАЛОВАТЬ!

30-й Конгресс Всемирного общества
сердечно-сосудистых и торакальных хирургов
15–18 сентября 2022 года
Санкт-Петербург, Россия

Дополнительная информация,
прием тезисов и регистрация –
на сайте www.wscts2020.net

e-mail: wscts2022@gmail.com
facebook.com/WSCTS2020
facebook.com/WSCTS2022

www.wscts2020.net www.wscts.net

К 60-летию со дня рождения Аркадия Анатольевича Вишневского

М.С. Сердобинцев

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

To the 60th anniversary of Arkadij Anatolyevich Vishnevskij

M. Serdobintsev

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© М.С. Сердобинцев, 2021 г.

В начале 2021 года друзья, родственники и коллеги отметили 60-летний юбилей доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора кафедры травматологии и ортопедии с курсом вертебрологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Аркадия Анатольевича Вишневского.

Аркадий Анатольевич родился 2 января 1961 г. в Ленинграде. После окончания с отличием средней школы в 1978 г. поступил на лечебный факультет Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (в настоящее время СЗГМУ им И.И. Мечникова). Уже в студенческие годы наряду с успешным освоением учебных программ интенсивно занимался научными исследованиями, сначала в составе студенческого научного кружка, где проводил моделирование различных патологических состояний и заболеваний, затем под руководством профессоров А.Е. Барсукова и Ф.В. Баллюзека выполнил ряд экспериментальных работ по физиологии и сосудистой хирургии, в которых решались вопросы применения нетканых полипропиленовых сосудистых имплантатов и функциональной оценки шунтирующих операций на сосудах нижних конечностей. С 1981 г. входил в академическую группу члена-корреспондента РАН, профессора В.А. Хилько и профессора А.Н. Шандуриной по разработке, внедрению в практическое использование и оценке эффективности методов электростимуляции структур головного и спинного мозга.

После окончания вуза в 1984 г. приступил к работе в должности хирурга детского отделения костно-суставного туберкулеза Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии (научный руководитель отделения доктор медицинских наук К.Н. Коваленко). В сферу его профессионального интереса входило не только освоение основных лечебно-диагностических и хирургических методов, применяемых в клинике костно-суставного туберкулеза, но и углубленное изучение

частных вопросов хирургической вертебрологии, в том числе и электростимуляция структур спинного мозга. Для выполнения научных программ в 1986 г. прошел специализацию по нейрохирургии и нейрофизиологии в НИИ экспериментальной медицины РАМН. Для совершенствования собственного опыта практической деятельности в эти годы начал и успешно продолжил в дальнейшем совмещение в должности нейрохирурга в городских больницах № 10 и № 17, а также в клиниках Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова.

В 1987 г. А.А. Вишневский поступил в аспирантуру НИИ экспериментальной медицины РАМН (руководитель академик РАН Б.И. Ткаченко), где продолжил цикл экспериментальных работ по изучению мозгового и регионарного кровообращения при электрической стимуляции структур головного и спинного мозга. Материалы проведенных комплексных исследований явились основой кандидатской диссертации и монографии «Центральная регуляция органной гемодинамики», получившей достойную оценку в соответствующих профессиональных научных сообществах.

С 1993 по 1995 г. Аркадий Анатольевич заведовал Центром патологии позвоночника в областной туберкулезной больнице (г. Выборг, Ленинградская области; научный руководитель отделения профессор Э.В. Ульрих), оказывая жителям Северо-Западного региона страны все виды высокоспециализированной хирургической помощи при повреждениях и заболеваниях позвоночника. В 1995 г. А.А. Вишневский приступил к работе в должности врача-нейрохирурга во вновь созданном Городском центре хирургии позвоночника на базе Городской многопрофильной больницы № 2 (руководитель лауреат Государственной премии РФ, профессор С.А. Тиходеев). Наряду с интенсивной практической хирургической деятельностью продолжал изучать вопросы интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при операциях на позвоночнике и спинном мозге, занимался поиском эффективных методов оценки целостности проводящих путей спинного мозга путем регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов и транскраниальных моторных вызванных потенциалов в процессе оперативных вмешательств. Проходил профессиональную подготовку в ведущих ортопедических центрах: в нейрохирургическом центре г. Сиэтл (США, 1989); в нейрохирургическом отделении госпиталя г. Йена (Германия, 1998). Большая аналитическая работа, результаты многолетней оперативной деятельности легли в основу диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Неспецифический остеомиелит позвоночника у взрослых (клиника, диагностика, лечение)», которую А.А. Вишневский успешно защитил в 2008 г.

С 2010 г. по настоящее время работает ведущим научным сотрудником Научно-клинического центра патологии позвоночника ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. Будучи признанным экспертом-вертебрологом, врачом, имеющим большой нейрохирургический опыт работы, Аркадий Анатольевич в институте ведет активную работу по оказанию стационарной и амбулаторной хирургической помощи больным с различной вертебрологической патологией. Является ответственным исполнителем основных тем НИР, посвященных экспериментальному обоснованию и клиническому внедрению усовершенствованных и новых разработанных методов хирургического лечения больных с различной патологией позвоночника и суставов. В институте ведет большую научно-общественную работу в качестве члена Ученого совета и диссертационного совета.

А.А. Вишневский — автор 14 монографий, 11 учебно-методических работ, 5 рационализаторских разработок и свидетельств на модели изобретений, посвященных различным аспектам хирургии, травматологии — ортопедии и фтизиатрии. Им опубликованы более 300 работ в ведущих отечественных и зарубежных изданиях. Научную и лечебную деятельность успешно сочетает с педагогической, с 1997 г. являясь сотрудником кафедры травматологии и ортопедии с курсом вертебрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, на которой прошел путь от преподавателя до профессора. В период своей академической деятельности участвовал в подготовке более 250 врачей-слушателей, ординаторов и аспирантов по основным вопросам нейрохирургии и вертебрологии. А.А. Вишневский с 2017 г. — член-корреспондент Российской академии естествознания; член Российской ассоциации нейрохирургов (1998), Российской ассоциации хирургов-вертебрологов (2004), AO Spine (2011). С 1995 по 2016 г. участвовал в организации и проведении более 20 семинаров и мастер-классов по вертебрологии. В 2011 г. по результатам комплексной оценки эффективности хирургических пластических методов в вертебрологии А.А. Вишневский с коллегами получил диплом I степени конкурса «Лучший инновационный проект и лучшая научно-техническая разработка года» на Петербургской технической ярмарке.

А.А. Вишневский — разносторонне одаренный человек, в свободное от работы время увлекается спортивным велотуризмом, театром и литературным творчеством, занимается благотворительностью. Идущие

с ним по жизни люди отмечают его огромное жизнелюбие, готовность помочь нуждающемуся и улыбку на устах. Высокая гражданская позиция, виртуозная хирургическая техника, академический профессиональный кругозор, внимание к коллегам и больным снискали глубокое уважение к Аркадию Анатольевичу.

Коллектив ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России поздравляет Аркадия Анатольевича Вишневского с юбилеем и желает ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов на благо укрепления здоровья наших граждан!

Сведения об авторе:

Сердобинцев Михаил Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Внелегочный туберкулез» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: osteolog@mail.ru; ORCID 0000-0002-4066-1087.