

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, № 2, 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. Соколов, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);

Н.А. Соколов, д. м. н. (Санкт-Петербург); А.А. Старшинова, д. м. н. (Санкт-Петербург); В.А. Стаханов, д. м. н., проф. (Москва);

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. Шурупий, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск); Л.А. Шовкун, д. м. н., проф. (Ростов-на-Дону); Т. Ульрихс, д. м. н., проф. (Германия)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012

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

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

Сайт: www.nasph.ru; 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 11.05.2021. Формат 60×90¹/₈. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 12. Тираж 3000 экз. № заказа 21060670

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 2, 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); V.A. Stahanov, DMedSci, professor (Moscow);

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

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

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012.

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

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 11.05.2021. Format 60×90¹/₈. Offset printing. Paper coated. Pr. list 12. 3000 copies. N 21060670

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



Редколлегия журнала «Медицинский альянс» поздравляет главного редактора журнала, директора Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, декана медицинского факультета и заведующего кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета, главного внештатного специалиста торакального хирурга Минздрава России, главного внештатного специалиста хирурга Комитета здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга доктора медицинских наук, профессора **Петра Казимировича Яблонского** с присвоением звания «Почетный гражданин Санкт-Петербурга».

П.К. Яблонский является одним из ярких лидеров отечественной торакальной хирургии, органично сочетая в своей работе талант ученого, мастерство хирурга, дар педагога и успешность организатора здравоохранения. Его основные научно-практические интересы связаны с проблемами острых и хронических нагноительных заболеваний легких, хирургическим лечением ряда генетически детерминированных заболеваний легких, трансплантацией легких, способами стадирования и хирургического лечения рака легких, проблемами функциональной операбельности в торакальной хирургии, хирургии эмфиземы легких, проблемами гемодинамических расстройств и возможностями их коррекции при постэмболической легочной гипертензии и при раке легкого, хирургией средостения и исследованиями в области фтизиопульмонологии.

На протяжении 40 лет жизнь и научно-практическая деятельность Петра Казимировича связаны с Ленинградом — Санкт-Петербургом. Мультидисциплинарный подход в решении научных и клинических задач был заложен в его альма-матер — Всесоюзном научно-исследовательском институте пульмонологии Министерства здравоохранения СССР, где П.К. Яблонский под руководством профессоров Н.В. Путова и Ю.Н. Левашева прошел трудовой путь от старшего лаборанта до руководителя отделения интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии.

В 1990 г. П.К. Яблонский стал одним из инициаторов организации Санкт-Петербургского Центра заготовки, консервации и тканевого типирования, где впервые была внедрена методика полиорганного изъятия у доноров со смертью головного мозга. Результатом организационной, методической и научной работы в области трансплантологии явились первая в мире успешная одномоментная трансплантация грудного отдела трахеи (1991) и разработка программы Санкт-Петербургского государственного университета «Трансплантация легких» (1996).

Талант организатора здравоохранения П.К. Яблонский проявил в 1994 г. при создании Санкт-Петербургского Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии на базе Городской многопрофильной

больницы № 2, где впервые удалось реализовать последовательный цикл обследования и лечения профильных больных от амбулаторного обследования через стационарный этап, включающий при необходимости хирургическое лечение и последующее диспансерное наблюдение. В обзоре «Белая книга. Пульмонология» академик РАН А.Г. Чучалин отметил положительный опыт междисциплинарного взаимодействия команды Центра, в котором под руководством П.К. Яблонского впервые в истории России были выполнены операции по уменьшению объема легких при эмфиземе.

Успешная работа Центра на базе многопрофильной больницы, надежные контакты со всеми звеньями медицинской службы Санкт-Петербурга создали условия для выполнения первой в России успешной билатеральной последовательной трансплантации легких. В 2007 г. он был признан победителем Всесоюзного конкурса «Лучший врач года-2006» в номинации «Лучший врач-хирург», а в 2009 г. группа врачей под руководством А.Г. Чучалина, П.К. Яблонского и Жильбера Массара за проведение первой в России успешной операции по пересадке легких погибавшей пациентке стали лауреатами премии «Призвание».

Педагогический талант П.К. Яблонского раскрылся в 2001 г., когда он организовал кафедру госпитальной хирургии в СПбГУ, а с 2009 г. был избран деканом медицинского факультета СПбГУ. Под его руководством командой единомышленников на факультете был разработан образовательный стандарт университета по специальности «Лечебное дело», благодаря внедрению которого удалось повысить уровень подготовки студентов и ординаторов. Начиная с 2014 г. медицинский факультет СПбГУ по данным Министерства образования и науки Российской Федерации занимает первые рейтинговые места среди всех медицинских университетов и медицинских факультетов России. В 2018 г. университет впервые вошел в топ-500 вузов мира по рейтингу Британской компании Quacquarelli Symonds (QS) по предметной области «Медицина».

С 2009 г. П.К. Яблонский возглавляет ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. В 2010 г. по предложению Европейского бюро ВОЗ он возглавил международную группу экспертов, результатом работы которой стал Консенсус ВОЗ о роли торакальной хирургии в повышении эффективности лечения лекарственно устойчивого туберкулеза легких. Мировым приоритетом П.К. Яблонского является применение технологии робот-ассистированной хирургии в лечении больных туберкулезом. Впервые в Российской Федерации у больных туберкулезом появилась возможность получать всестороннюю помощь, включая окклюзию бронхиальных артерий при легочных кровотечениях, им стала доступна высокотехнологичная помощь при коронарном синдроме. Впервые в мире были выполнены гибридные операции больным активным туберкулезом легких и расслаивающимися аневризмами грудной и брюшной аорты, больным туберкулезом и раком легкого с использованием искусственного кровообращения.

П.К. Яблонский проводит большую работу по консолидации профессионального сообщества, является президентом созданных им общественных профессиональных организаций: Ассоциации торакальных хирургов России и Национальной ассоциации фтизиатров. Под его руководством были разработаны проекты Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом и Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Торакальная хирургия». Изданные под его редакцией национальные клинические рекомендации по торакальной хирургии и фтизиатрии сегодня являются настольной книгой профильных специалистов. Активная работа обеих ассоциаций в Национальной медицинской палате привела к разработке и принятию профессиональных стандартов «врач-фтизиатр» и «врач — торакальный хирург».

Будучи блестящим хирургом, ученым и организатором здравоохранения П.К. Яблонский в течение 15 лет является главным внештатным специалистом по хирургии Комитета здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга. За это время была повсеместно внедрена миниинвазивная хирургия как «золотой стандарт» при ряде хирургических вмешательств, разработаны схемы рациональной маршрутизации больных, а ежегодные отчетные конференции Главного хирурга стали школой хирургического мастерства и примером корпоративного взаимодействия. Важная составляющая этой работы — формы управленческого учета, разработка которых рассматривается в отдельных публикациях Петра Казимировича; работы, посвященные оценке эффективности медицинских учреждений, методике определения их рейтинга.

П.К. Яблонский — сертифицированный специалист по торакальной хирургии, онкологии, фтизиатрии и организации здравоохранения. Его научные достижения отражены в более чем 800 публикациях, в 27 монографиях и главах книг, 14 авторских свидетельствах и патентах на изобретения. Он является одним из самых цитируемых торакальных хирургов России по данным реферативных баз Scopus и Web of Science. Многие его

ученики возглавляют отделения торакальной хирургии нашей страны, научные отделы и лаборатории. Под его руководством защищены 1 докторская и 18 кандидатских диссертаций.

За высокий профессионализм и вклад в науку и практику П.К. Яблонский удостоен почетного звания «Заслуженный врач Российской Федерации» (2007), награжден медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга» (2003), Благодарностью Председателя Совета Федерации Федерального собрания Российской Федерации (2007), Почетной грамотой и благодарностью Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (2010, 2011), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2019) и медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2020).

От всего сердца поздравляем Петра Казимировича Яблонского с заслуженным званием «Почетный гражданин Санкт-Петербурга», желаем ему крепкого здоровья, реализации новых научных идей, профессиональных успехов в благородном деле сохранения и укрепления здоровья россиян и подготовке высококвалифицированных медицинских кадров!

Редколлегия журнала «Медицинский альянс»



Содержание

Фтизиатрия, пульмонология

- 8** *О.П. Соколова, А.В. Макарова, И.С. Серезвин, И.В. Васильев, П.К. Яблонский*
Опыт применения гелиокса в лечении вирусной пневмонии при COVID-19
- 15** *Е.А. Бородулина, Д.А. Кудлай, Б. Власова, А.Н. Кузнецова*
Возможности тестов *in vitro* в диагностике туберкулеза (обзор литературы)
- 22** *О.В. Лушина, М.В. Павлова, И.В. Чернохаева, Н.В. Сапожникова, А.И. Анисимова, Е.А. Торкатюк, П.К. Яблонский*
Эффективность основного курса химиотерапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя

Хирургия, ортопедия, травматология

- 29** *А.М. Сарана, А.Б. Крассий, А.С. Голота, Т.А. Камилова, С.Г. Щербак*
Клеточные технологии в лечении остеоартроза тазобедренного сустава: обзор зарегистрированных клинических испытаний
- 34** *А.Н. Ремезова, А.А. Горелова, А.Н. Муравьев, А.И. Горелов, А.И. Горбунов, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных, Н.В. Орлова, М.Г. Шейхов, Н.М. Юдинцева, Ю.А. Нащекина, П.К. Яблонский*
Применение мезенхимных стволовых клеток при заболеваниях почек и мочевыводящих путей: обзор литературы и собственный опыт
- 44** *А.А. Волков, О.Н. Зубань, Н.В. Будник*
Лапароскопическая уретеропластика с использованием графта слизистой щеки при туберкулезе мочеточника

Кардиология

- 49** *А.Г. Обрезан, Н.В. Куликов*
Желудочковые экстрасистолии у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией

Стоматология

- 56** *Н.А. Соколович, Е.А. Олейник, Д.А. Кузьмина, Н.П. Петрова, С.В. Свердлова, Е.И. Ефременко, А.А. Саунина*
Влияние ортодонтического лечения на состояние твердых тканей зубов, профилактика развития осложнений

Лучевая диагностика, лучевая терапия

- 63** *П.В. Гаврилов, К.В. Прусакова*
Бронхоцеле (бронхиальная ретенционная киста): от структуры к диагнозу
- 74** *И.А. Баулин*
Лучевая семиотика туберкулезного поражения тазобедренного сустава

Функциональная диагностика

- 84** *И.В. Бочарин, А.К. Мартусевич, А.Н. Поздеева, А.А. Грачева*
Особенности состояния системной гемодинамики русских и иностранных студентов медицинского вуза

Общественное здоровье и здравоохранение

- 89** *Е.А. Бородулина, А.В. Калинин, Б.Е. Бородулин, Е.С. Вдоушкина*
Дистанционное образование по фтизиатрии для студентов в период распространения COVID-19

Content

Phthiology, pulmonology

- 8** *O. Sokolova, A. Makarova, I. Serezvin, I. Vasiliev, P. Yablonskiy*
Experience of using heliox in the treatment of viral pneumonia in COVID-19
- 15** *E. Borodulina, D. Kudlay, B. Vlasova, A. Kuznetsova*
Potential use of in vitro tests in the diagnosis of tuberculosis (literature review)
- 22** *O. Lushina, M. Pavlova, I. Chernokhaeva, N. Sapozhnikova, A. Anisimova, E. Torkatyuk, P. Yablonskiy*
The effectiveness of the main course of chemotherapy for drug-resistant tuberculosis

Surgery, orthopedics, traumatology

- 29** *A. Sarana, A. Krassij, A. Golota, T. Kamilova, S. Shcherbak*
Cell technologies in the treatment of hip osteoarthritis
- 34** *A. Remezova, A. Gorelova, A. Muraviev, A. Gorelov, A. Gorbunov, T. Vinogradova, N. Zabolotnykh, N. Orlova, M. Sheikhov, N. Yudintseva, Yu. Nashchekina, P. Yablonskiy*
Application of mesenchymal stem cells in kidney and urinary tract diseases: literature review and own experience
- 44** *A. Volkov, O. Zuban, N. Budnik*
Laparoscopic ureteroplasty with buccal mucosa graft for ureteral tuberculosis

Cardiology

- 49** *A. Obrezan, N. Kulikov*
Ventricular extrasystolia of young patients with arterial hypertension

Stomatology

- 56** *N. Sokolovich, E. Oleynik, D. Kuzmina, N. Petrova, S. Sverdlova, E. Efremenko, A. Saunina*
Influence of orthodontic treatment on the state of dental hard tissues, prevention of complications

Radiation diagnostics, radiation therapy

- 63** *P. Gavrilov, K. Prusakova*
Bronchocele (bronchial retention cyst): from structure to diagnosis
- 74** *I. Baulin*
Radiation semiotics of tuberculous lesions of the hip joint

Functional diagnostics

- 84** *I. Bocharin, A. Martusevich, A. Pozdeeva, A. Gracheva*
Specialties of systemic hemodynamics in Russian and foreign medical students

Public health and healthcare

- 89** *E. Borodulina, A. Kalinkin, B. Borodulin, E. Vdoushkina*
Remote education in phthiology for students during the period of COVID-19 distribution

Опыт применения гелиокса в лечении вирусной пневмонии при COVID-19

О.П. Соколова¹, А.В. Макарова¹, И.С. Серезвин¹, И.В. Васильев¹,
П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

Experience of using heliox in the treatment of viral pneumonia in COVID-19

O. Sokolova¹, A. Makarova¹, I. Serezvin¹, I. Vasiliev¹, P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Введение. В условиях сохраняющейся пандемии COVID-19 поиск новых методов лечения является чрезвычайно важным вопросом. Эффективность применения гелиокса была ранее продемонстрирована в комплексном лечении больных с различной бронхолегочной патологией. В связи с этим данный метод был рекомендован для лечения пневмонии, ассоциированной с COVID-19. **Цель исследования:** изучить безопасность и эффективность ингаляционной терапии гелиоксом в лечении пневмонии при COVID-19. **Материалы и методы исследования.** Проведено одноцентровое проспективное исследование за период с 01.12.2020 по 15.02.2021. В исследование включен 91 пациент. Больные разделены на две группы: в 1-ю группу (с использованием гелиокса) вошло 46 человек, во 2-ю (контрольную) — 45. Ингаляции проводились с помощью ингалятора «Ингалит-В2-01» для вдыхания подогретой кислородно-гелиевой смеси гелиокс (70% гелий, 30% кислород). Изучены объективные (сатурация, поток O₂) и лабораторные показатели (лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок), а также данные КТ органов грудной клетки. Различия между группами определялись с помощью критерия χ^2 , а также U-критерия Манна-Уитни. Достоверным считалось значение $p < 0,05$. **Результаты.** В 1-й группе побочные эффекты развились у 5 (11,3%) больных.

Данные пациенты отказались от дальнейшего участия в исследовании. Окончательная численность 1-й группы — 41 пациент. Среди пациентов 1-й группы была отмечена тенденция к более быстрой нормализации показателей лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка, а также снижению кислородозависимости. В 1-й группе по данным КТ прогрессирования пневмонии зафиксировано не было. Во 2-й группе прогрессирование наблюдалось у 6 (13,3%) больных. Общая эффективность лечения среди пациентов 1-й группы составила 100%, среди пациентов 2-й группы — 86,7%. Различия между группами статистически достоверны ($p = 0,02$). **Заключение.** Применение ингаляций подогретой кислородно-гелиевой смесью гелиокс (30% кислорода, 70% гелия) показало свою эффективность и безопасность при лечении вирусных пневмоний (КТ1-2), ассоциированных с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вирусная пневмония, гелиокс

Summary

Introduction. With the ongoing COVID-19 pandemic, finding new treatments is an extremely important issue. The effectiveness of heliox was previously demonstrated in the complex treatment of patients with various bronchopulmonary pathologies. Therefore, this method has

been recommended for the treatment of pneumonia associated with COVID-19. **Purpose.** To study the safety and efficacy of inhaled heliox therapy in the treatment of pneumonia in COVID-19. **Materials and methods.** A single-center prospective study was carried out for the period from 01.12.2020 to 15.02.2021. The study included 91 patients. The patients were divided into two groups: group 1 (using heliox) included 46 people, and group 2 (control) — 45. Inhalations of a heated oxygen-helium mixture heliox (70% helium, 30% oxygen) were carried out using “Ingalit-B2-01” inhaler. Objective (saturation, O₂ flow) and laboratory parameters (lactate dehydrogenase, C-reactive protein), as well as chest organs CT data were studied. Differences between groups were determined using the χ^2 test, as well as the Mann–Whitney U-test. The p value <0.05 was considered significant. **Results.** In group 1, side effects developed in 5 (11.3%) patients. These patients

refused to further participate in the study. Final number of patients in group 1 — 41. Among patients of group 1, there was a tendency towards a more rapid normalization of lactate dehydrogenase and C-reactive protein, as well as a decrease in oxygen dependence. In group 1, according to CT data, no progression of pneumonia was recorded. In group 2, progression was observed in 6 (13.3%) patients. The overall effectiveness of treatment among patients in group 1 was 100%, among patients in group 2 — 86.7%. The differences between the groups are statistically significant ($p=0.02$). **Conclusion.** The use of inhalations with a heated oxygen-helium mixture heliox (30% oxygen, 70% helium) has shown its effectiveness and safety in the treatment of viral pneumonia (CT1-2) associated with COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, viral pneumonia, heliox

Введение

В условиях сохраняющейся пандемии COVID-19 поиск новых методов лечения является чрезвычайно важным вопросом [1]. Начиная с 6 версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции COVID-19» (от 28.04.2020) в качестве лечебной опции было предложено использование подогретой кислородно-гелиевой смеси гелиокс (70% гелий, 30% кислород).

Впервые кислородно-гелиевая смесь начала использоваться еще в 1919 г. в качестве дыхательной смеси при глубоководных погружениях [2–4]. В 1934 г. врачом А. Varach было выдвинуто предположение, что использование гелия в качестве несущего газа может существенно улучшить вентиляцию легких в условиях бронхообструкции [3, 5, 6]. В дальнейшем кислородно-гелиевая смесь до 1940-х годов применялась для лечения пациентов с обострением бронхиальной астмы и другими обструктивными заболеваниями [3, 7]. Эффективность включения данного метода в комплексную терапию обструктивных заболеваний была также подтверждена в современных исследованиях [8, 9]. Кроме того, в настоящий момент накоплено достаточно большое количество данных об эффективности применения гелиокса при лечении пациентов с внебольничной пневмонией [2].

Таким образом, ранее продемонстрированная эффективность применения гелиокса в комплексном лечении больных с различной бронхолегочной патологией стала предпосылкой для применения данного метода при лечении COVID-19. По результатам первых проведенных исследований можно сделать вывод, что использование гелиокса в терапии пнев-

монии при COVID-19 может привести к улучшению результатов лечения и исходов заболевания. Однако для более надежной доказательности требуется проведение большего количества исследований [8–11]. В связи с этим нами была поставлена цель изучить безопасность и эффективность ингаляционной терапии гелиоксом в лечении пневмонии при COVID-19.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в Центре торакальной хирургии ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России, который был перепрофилирован в инфекционный стационар под прием больных с COVID-19 с 01.12.2020 по 15.02.2021 г.

Дизайн исследования: одноцентровое проспективное.

Критерии включения:

- 1) критерии среднетяжелого течения заболевания в соответствии с Временными методическими рекомендациями [12];
- 2) высокая вероятность COVID-19 по данным КТ органов грудной клетки (по рекомендациям ACR/RSNA/ESR-ESTI) [13];
- 3) возраст от 18 до 80 лет;
- 4) срок заболевания до 10 дней;
- 5) отсутствие анатомических ограничений для правильного выполнения маневра;
- 6) добровольное информированное согласие пациента на включение в исследование.

Критерии исключения:

- 1) наличие сопутствующей патологии (CCI — более 2);
- 2) выраженная кислородозависимость (поток O₂ не более 5 л/мин при SaO₂ 93% и более);

3) обильная секреция мокроты, препятствующая использованию масок.

Критерии выбывания из исследования:

- 1) отказ пациента от продолжения исследования;
- 2) индивидуальная непереносимость процедуры.

На основании критериев в исследование включен 91 пациент. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 46 пациентов, которым, помимо стандартной терапии, проводились ингаляции гелиокса. Во 2-ю группу (контрольную) вошли 45 пациентов, которым проводилась стандартная терапия в соответствии с Временными методическими рекомендациями [12]. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Больные обеих групп были сопоставимы по всем исследованным показателям ($p > 0,05$).

Ингаляции проводились с помощью ингалятора «Ингалит-В2-01» для вдыхания подогретой кислородно-гелиевой смеси гелиокс (70% гелий, 30% кислород) в соответствии с протоколом лечения термическим гелиоксом больных с синдромом острой и обострением хронической дыхательной недостаточности [14]. Курс ингаляций начинался непосредственно в первый день госпитализации после взятия анализов. Продолжительность курса составила 7 дней, частота ингаляций — 3 раза в сутки по 10 мин каждая.

Всем больным производилась оценка объективных (сатурация, поток O_2) и лабораторных показателей (лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок), а также проводилась контрольная КТ органов грудной клетки. Кроме того, пациентам 1-й группы производилась субъективная оценка собственного самочувствия после проведенной процедуры по аналого-визуальной шкале (0 — хорошая переносимость, улучшается качество дыхания, 10 — плохая переносимость, ухудшается качество дыхания). Контроль объективного состояния пациентов проводили ежедневно. Контроль

лабораторных показателей проводился всем пациентам до начала терапии гелиоксом (при поступлении), на следующий день после начала терапии, а также на 3-и и 7-е сутки. Контрольная КТ органов грудной клетки выполнялась на 7-е сутки.

Результат лечения оценивали на 7-е сутки непосредственно после завершения курса ингаляций гелиоксом и проведения контрольной КТ органов грудной клетки.

Удовлетворительный результат:

- 1) отсутствие прогрессирования по данным КТ органов грудной клетки;
- 2) регресс проявлений дыхательной недостаточности.

Неудовлетворительный результат:

- 1) прогрессирование пневмонии по данным КТ органов грудной клетки до 3–4 степени;
- 2) прогрессирование дыхательной недостаточности;
- 3) перевод пациента в реанимационное отделение по любой из причин.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программ Microsoft Excel 2016, IBM SPSS Statistics v. 23.0. Для количественных переменных данные представлены в виде медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия между группами определялись с помощью критерия χ^2 , а также U-критерия Манна–Уитни. Достоверным считалось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования

В 1-й группе побочные эффекты развились у 5 (11,3%) больных: выраженная головная боль — у 3, значительное повышение артериального давления — у 2 человек. У этих пациентов терапию гелиоксом пришлось прервать. Окончательная численность 1-й группы — 41 человек.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп больных

Показатели		Группа	
		1-я (n=46)	2-я (n=45)
Возраст		61 (56,4–62,3)	61 (57,6–63,5)
Пол	Мужской	19 (41,3%)	21 (46,6%)
	Женский	27 (58,7%)	24 (53,4%)
Длительность заболевания, сут		7 (6,1–7,3)	7 (5,6–6,8)
Положительная ПЦР на РНК SARS-CoV-2		37 (80,4%)	35 (77,8%)
Степень поражения легких по КТ	КТ1	12 (26%)	14 (31,1%)
	КТ2	34 (73,9%)	31 (68,9%)

Таблица 2

Динамика исследованных показателей

Момент выполнения исследования	Показатель	Группа		p
		1-я (n=41)	2-я (n=45)	
При поступлении	Сатурация	93 (91,8–93,2)	92 (91,2–92,6)	0,298
	Кислородотерапия	21 (51,2%)	22 (48,8%)	0,833
	С-реактивный белок	69,5 (56,7–99,1)	83,3 (62,7–95,9)	0,473
	Лактатдегидрогеназа	698 (574,5–698,2)	600 (568–654,8)	0,118
На 1-е сутки	Сатурация	95 (94,6–95,7)	94 (93,9–95,3)	0,124
	Кислородотерапия	19 (46,3%)	28 (62,2%)	0,193
	С-реактивный белок	21 (24,5–38,7)	44,4 (49,3–79,4)	0,02*
	Лактатдегидрогеназа	590 (511,8–610)	606 (535,7–639,5)	0,454
На 3-и сутки	Сатурация	96 (95,1–96,1)	95 (94,7–95,5)	0,09
	Кислородотерапия	11 (26,8%)	28 (62,2%)	0,001*
	С-реактивный белок	14 (13,8–25,5)	31 (27,9–40,1)	0,0004*
	Лактатдегидрогеназа	511 (471,6–545,1)	598 (554,5–706,7)	0,02*
На 7-е сутки	Сатурация	97 (96,4–97,3)	95 (94,7–95,8)	0,0001*
	Кислородотерапия	3 (7,3%)	15 (33,3%)	0,003*
	С-реактивный белок	10 (9,7–17,3)	24 (21–33,8)	0,00003*
	Лактатдегидрогеназа	501 (478,5–541,6)	584 (544,8–604,8)	0,001*

* p<0,05.

Динамика исследованных показателей представлена в табл. 2. Для удобства в данной таблице также приведены показатели перед началом исследования (при поступлении).

На 1-е сутки лечения разница между группами по количеству пациентов, нуждающихся в кислородной поддержке, была статистически недостоверной. При этом в 1-й группе было отмечено уменьшение количества кислородозависимых пациентов на 2, тогда как во 2-й группе их количество увеличилось на 6. На 3-и сутки лечения в 1-й группе удалось добиться значительного снижения количества кислородозависимых пациентов по сравнению со 2-й группой, где их количество значимо не изменилось. На 7-е сутки в 1-й группе только 3 пациента нуждались в кислородной поддержке (2–3 л/мин). Во 2-й группе также имелась тенденция к снижению количества кислородозависимых пациентов, однако их доля составляла 33,3%.

В 1-й группе уже на 1-е сутки проведения лечения выявлено достоверно более выраженное снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с пациентами 2-й группы. На 3-и и 7-е сутки различия между группами также оставались статистически достоверными. Более детально динамика изменения уровня СРБ представлена на рис. 1.

Как показано на рис. 1, в 1-й группе пациентов наиболее выраженная динамика снижения уровня

СРБ отмечалась в течение первых 3 сут (p=0,00003 и p=0,001 соответственно). На 7-е сутки динамика снижения уровня СРБ также сохранялась, однако была менее выражена (p=0,032). Среди пациентов 2-й группы на 1-е сутки не отмечено значимого изменения уровня СРБ (p=0,122). При этом у 17 (37,7%) пациентов имелась отрицательная динамика показателя. Уровень СРБ значительно снизился только на 3-и сутки лечения (p=0,005) и сохранялся без значимой динамики на 7-е сутки (p=0,067).

На 1-е сутки лечения различий между группами по показателю ЛДГ выявлено не было. В дальнейшем на 3-и и 7-е сутки были выявлены значимые различия между группами. Динамика изменения показателя ЛДГ представлена на рис. 2.

В 1-й группе пациентов значимое снижение уровня ЛДГ отмечалось в течение всего периода наблюдения: на 1-е, 3-и и 7-е сутки (p=0,001, p=0,002, p=0,01 соответственно). Во 2-й группе больных значимого изменения уровня ЛДГ за все 7 сут наблюдения выявлено не было (p=0,446, p=0,913, p=0,257 соответственно).

По визуально-аналоговой шкале восприятие пациентами ингаляций гелиоксом варьировало в пределах от 0 до 5 баллов (медиана 1,5 балла, 95% ДИ 0,9–2,3). Ни один из пациентов не отметил субъективного ухудшения качества дыхания после ингаляций. Среди них только 4 (9,7%) больных не заметили каких-либо

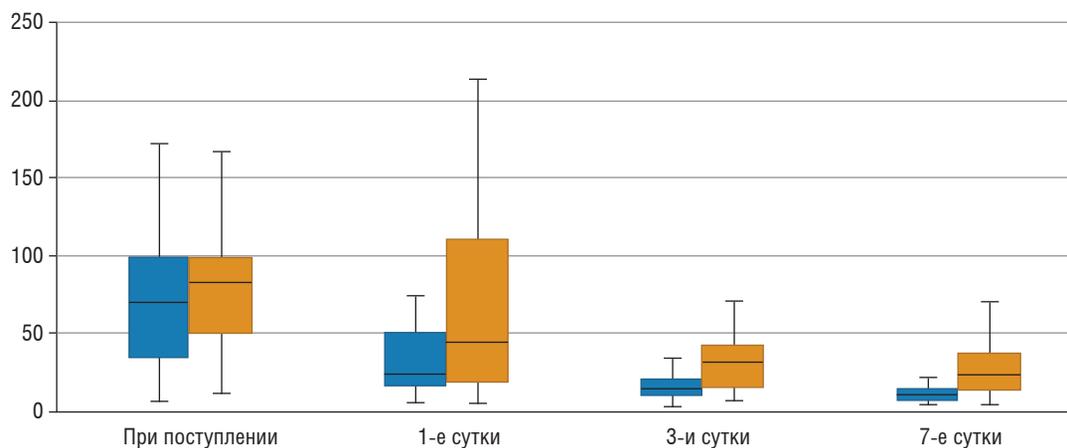


Рис. 1. Динамика изменения уровня С-реактивного белка

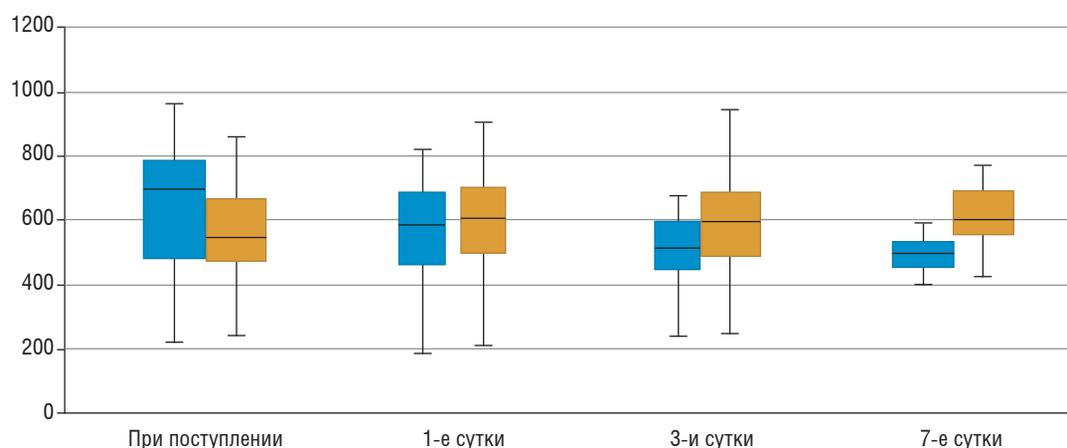


Рис. 2. Динамика изменения уровня лактатдегидрогеназы

отличий. Представленные данные свидетельствуют о хорошей переносимости процедуры.

После завершения курса лечения все пациенты 1-й группы отметили снижение выраженности одышки при умеренной физической нагрузке, а также улучшение общего состояния. Прогрессирование заболевания по данным КТ не было зарегистрировано ни у одного из пациентов 1-й группы. Также ни в одном случае ни возникло необходимости перевода пациентов в реанимационное отделение по любой из причин.

Среди пациентов 2-й группы 39 (86,7%) отметили снижение выраженности одышки при умеренной физической нагрузке и улучшение общего состояния. При этом 15 (33,3%) пациентов оставались кислородозависимыми. Прогрессирование дыхательной недостаточности наблюдалось у 6 (13,3%) больных. По результатам контрольной КТ было выявлено нарастание изменений в легких до КТ3-4. Среди них в 2 (4,4%) случаях потребовался перевод в реанимационное отделение. У оставшихся 39 (86,7%) пациентов изменения в легких оставались в пределах КТ1-2.

В 1-й группе пациентов количество проведенных койко-дней варьировало от 7 до 19 (медиана 9 дней, 95% ДИ 8,9–10,6), во 2-й группе — от 8 до 22 (медиана 11 дней, 95% ДИ 10,2–11,7), различия между группами статистически достоверны ($p=0,002$). Внутригоспитальной летальности не было. Все больные были выписаны в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения по месту жительства.

Таким образом, общая эффективность лечения среди пациентов 1-й группы составила 100%, среди пациентов 2-й группы — 86,7%, различия между группами статистически достоверны ($p=0,02$).

Обсуждение результатов

В нашем исследовании наглядно продемонстрирована эффективность и безопасность применения гелиокса в комплексном лечении пневмонии (КТ1-2) при COVID-19. Среди пациентов 1-й группы отмечены более быстрый регресс дыхательной недостаточности и снижение кислородозависимости, а также выражен-

ная тенденция к нормализации лабораторных показателей. Хорошая переносимость процедуры подтверждена данными субъективной оценки пациентами в соответствии с аналогово-визуальной шкалой. Только 5 (11,3%) пациентов отказались от продолжения участия в исследовании по причине возникновения побочных эффектов. Также стоит отметить, что в контрольной группе на 1-е сутки лечения отмечено увеличение доли количества кислородозависимых пациентов, что можно связать с сохраняющимся прогрессирующим заболеванием, несмотря на начатое лечение. В группе больных, получавших гелиокс, данного явления отмечено не было. Продолжительность госпитализации в 1-й группе была значимо меньше, чем во 2-й. Полученные нами результаты подтверждаются ранее опубликованными данными [8, 11].

На данный момент существует несколько препятствий для внедрения ингаляций гелиокса в рутинную практику лечения пневмонии при COVID-19. Во-первых, в доступной литературе имеется небольшое количество публикаций, посвященных данному вопросу.

Во-вторых, вопрос использования гелиокса при лечении более тяжелого поражения легких (КТЗ–4) практически не изучен. В-третьих, значительным недостатком проведенных исследований является небольшое количество пациентов, включенных в исследования, а также низкий уровень доказательности. В связи с этим представляется актуальным проведение дальнейших исследований данного вопроса на большем количестве пациентов и с более высоким уровнем доказательности.

Заключение

Применение ингаляций подогретой кислородно-гелиевой смесью гелиокс (30% кислорода, 70% гелия) показало свою эффективность и безопасность при лечении вирусных пневмоний (КТ1-2), ассоциированных с COVID-19. Для выработки концепции применения данного метода в рутинной практике необходимо проведение проспективного рандомизированного исследования.

Список литературы

1. Макарова Н.И., Цыгина Т.Ю., Макарова А.В., Яблонский П.К. Результаты оздоровительного лечения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, в условиях фтизиопульмонологического санатория. Медицинский альманс 2020; (3): 15–24 [Makarova N.I., Cygina T.Ju., Makarova A.V., Yablonskiy P.K. The results of the wellness treatment of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19 in a phthisiopulmonary sanatorium. Medicinskij al'jans 2020; (3): 15–24 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2020-8-3-15-24.
2. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алехин А.И., Потанов В.Н. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией. Клиническая медицина 2013; (5): 38–41 [Krasnovskij A.L., Grigor'ev S.P., Alehin A.I., Potapov V.N. The use of heated oxygen-helium mixture in the complex treatment of patients with community-acquired pneumonia. Klinicheskaja medicina 2013; (5): 38–41 (In Russ.)].
3. Гришин В.И., Логунов А.Т., Павлов Н.Б. и др. Кислородно-гелиевые дыхательные смеси. М.: Нептун XXI век 2013 [Grishin V.I., Logunov A.T., Pavlov N.B. i dr. Oxygen-helium breathing mixtures. M.: Neptun XXI vek 2013 (In Russ.)].
4. Павлов Б.Н., Смолин В.В., Соколов Г.М. Краткая история развития гипербарической физиологии и водолазной медицины. М.: Слово 1999 [Pavlov B.N., Smolin V.V., Sokolov G.M. A brief history of the development of hyperbaric physiology and diving medicine. M.: Slovo 1999 (In Russ.)].
5. Barach A.L. Rare cases not essential to life. Science 1934; (2086): 593–594. doi: 10.1126/science.80.2086.593-a.
6. Barach A.L., Eckman M. The effects of inhalation of helium mixed with oxygen on the mechanics of respiration. The Journal of clinical investigation 1936; (1): 47–61. doi: 10.1172/JCI100758.
7. Barach A.L. The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions in the larynx and trachea. Annals of Internal Medicine 1935; (6): 739–765. doi: 10.7326/0003-4819-9-6-739.
8. Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И. и др. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19. Пульмонология 2020; (5): 533–543 [Shogeno-
9. Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Драпкина О.М. Возможные варианты применения гелиево-кислородной смеси при острой респираторной патологии и в условиях пандемии COVID-19. Профилактическая медицина 2020; (7): 78–84 [Smirnova M.I., Antipushina D.N., Drapkina O.M. Possible applications of the helium-oxygen mixture in acute respiratory pathology and in the context of the COVID-19 pandemic. Profilakticheskaja medicina 2020; (7): 78–84 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20202307178.
10. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Алгоритм кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких у пациентов с COVID-19. Терапия 2020; (5): 117–124 [Babak S.L., Gorbunova M.V., Maljavin A.G. Algorithm for oxygen therapy and non-invasive ventilation in patients with COVID-19. Terapija 2020; (5): 117–124 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2020.5.117-124.
11. Свистов А.С., Оникиенко С.Б. Роль и место современных инновационных медицинских технологий в лечении вирусных пневмоний. Морская медицина 2020; (2): 100–105 [Svistov A.S., Onikienko S.B. The role and place of modern innovative medical technologies in the treatment of viral pneumonia. Morskaja medicina 2020; (2): 100–105 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2413-5747-2020-6-2-100-105.
12. Временные методические рекомендации — профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). Министрство здравоохранения Российской Федерации. Электронное издание [Interim guidelines — prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (10/26/2020). Ministry of Health of the Russian Federation. Electronic edition (In Russ.)]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
13. Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митьков В.В. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОПР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине

(РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2). Вестник рентгенологии и радиологии 2020; (2): 72–89 [Sini-*syn V.E., Tjurin I.E., Mit'kov V.V.* Interim conciliatory guidelines of the Russian Society of Radiologists and Radiologists (RORR) and the Russian Association of Ultrasound Diagnostic Specialists in Medicine (RASUDM) "Methods of Radiological Diagnosis of Pneumonia in New Coronavirus Infection COVID-19" (version 2). Vestnik rentgenologii i radiologii 2020; (2): 72–89 (In Russ.)]. doi: 10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89.

14. Протокол лечения термическим гелиоксом (t-He/O₂) больных с синдромом острой и обострением хронической дыхательной недостаточности [Электронный ресурс]. Российское респираторное общество [Protocol of treatment with thermal heliox (t-He/O₂) of patients with acute syndrome and exacerbation of chronic respiratory failure [Electronic resource]. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo (In Russ.)]. <https://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>.

Поступила в редакцию 24.03.2021 г.

Сведения об авторах:

Соколова Ольга Павловна — кандидат медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: opsokolova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0608-4826;

Макарова Анна Валерьевна — заведующая амбулаторно-консультативным отделением Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: makarova_a09@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2253-2289;

Серезвин Илья Сергеевич — врач — торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического отделения № 3 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: serezhvin1992@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7588-9009;

Васильев Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Интервенционная пульмонология» Центра торакальной хирургии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: dr.vasilyev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2165-5793;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: glhirurg2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

#Ты СИЛЬНЕЕ
МИНЗДРАВ
УТВЕРЖДАЕТ.

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ
в отказе от курения
8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

БРОСИТЬ КУРИТЬ
— ЭТО ПРОСТО!

на правах некоммерческой рекламы

Возможности тестов *in vitro* в диагностике туберкулеза (обзор литературы)

Е.А. Бородулина¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, Б. Власова¹, А.Н. Кузнецова¹

¹ Самарский государственный медицинский университет

² Государственный научный центр Институт иммунологии
Федерального медико-биологического агентства, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

Potential use of *in vitro* tests in the diagnosis of tuberculosis (literature review)

E. Borodulina¹, D. Kudlay^{2,3}, B. Vlasova¹, A. Kuznetsova¹

¹ Samara State Medical University

² National Research Center — Institute of Immunology,
Federal Medical-Biological Agency, Moscow

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Поиск методов, улучшающих раннюю диагностику туберкулезной инфекции, особенно активно ведется в последние два десятилетия. Диагностика латентной туберкулезной инфекции повысит эффективность противотуберкулезных мероприятий. Туберкулез у больных ВИЧ, частота которого среди впервые заболевших возрастает, имеет клинико-иммунологические и патоморфологические особенности, затрудняющие верификацию диагноза. Риск развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в 30 раз выше, чем в популяции в целом. Диагностика особенно затруднена на стадии выраженного иммунодефицита. В последнее два десятилетия все шире используются IGRA-тесты, имеющие более высокую специфичность, чем туберкулиновые кожные пробы. Представлен обзор литературы сравнения диагностической эффективности тестов T-SPOT.TB и QuantiFERON-TB Gold in-Tube у пациентов с подозрением на активный туберкулез. По данным публикаций у пациентов с ВИЧ при квантифероновом тесте чаще встречаются ложноотрицательные результаты

при выраженном снижении количества CD4+-клеток. Чувствительность теста T-SPOT.TB практически не зависит от возраста пациента, тогда как чувствительность QuantiFERON-TB снижается после 30 лет. При проведении теста T-SPOT.TB не отмечается влияние принимаемых пациентом лекарственных препаратов на тест. На основании обзора литературы сформировано предположение, что применение T-SPOT.TB наиболее целесообразно в следующих случаях: когда пациент принимает препараты, угнетающие выработку гамма-интерферона (глюкокортикоиды); когда пациент принимает препараты, снижающие уровень лейкоцитов (группа НПВС — аспирин, парацетамол, кеторол, цитостатики и др.); у детей до 5 лет и лиц пожилого возраста. Представляется перспективным использование T-SPOT.TB в комплексе обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, латентный туберкулез, ВИЧ-инфекция, QuantiFERON-TB Gold, T-SPOT.TB, IGRA-тесты

Summary

The search for methods to improve early diagnosis of tuberculosis has been particularly active in the last two decades. Diagnostics of latent tuberculosis infection will increase the efficacy of anti-tuberculosis measures. Tuberculosis in HIV patients, which is increasingly common in the incident population, has specific clinical, immunological, and pathomorphological characteristics posing challenges to diagnosis confirmation. HIV-infected individuals have a 30-fold risk of tuberculosis compared with the general population. Diagnostic challenges are particularly high at the stage of severe immunodeficiency. In the last two decades, IGRAs, which have a higher specificity versus tuberculin skin tests, have been increasingly used. We present a literature review of studies comparing the diagnostic efficacy of T-SPOT.TB and QuantiFERON-TB Gold in-Tube assays in patients with suspected active

tuberculosis. According to literature data, QuantiFERON assay more frequently yields false negative results in HIV patients with markedly decreased CD4+ cell counts. T-SPOT.TB sensitivity is essentially independent of age, whereby the sensitivity of QuantiFERON-TB reduces after the age of 30 years. T-SPOT.TB assay was not found to be affected by drug therapy. Based on this literature review, we assume that the use of T-SPOT.TB assay is most appropriate in the following cases: in patients taking drugs that inhibit gamma interferon production (glucocorticoids); in patients taking drugs that reduce leukocyte levels (NSAIDs: aspirin, paracetamol, Ketorol; also cytostatic agents etc.); in children under 5 years and in elderly subjects. T-SPOT.TB appears to be a promising test within the assessment of HIV-infected patients.

Keywords: tuberculosis, latent tuberculosis, HIV-infection, QuantiFERON-TB Gold, T-SPOT.TB, IGRAs

Introduction

According to WHO, one third of the world population is estimated to have latent tuberculosis infection. These data were published in 1999, based on the results of tuberculin skin testing. In the last two decades, IGRAs have been increasingly used. They have a higher specificity versus tuberculin skin tests but are not used for the assessment of latent tuberculosis infection prevalence.

Study goal

A review of scientific publications has been conducted to determine the share of *in vitro* tests in the research of options for early diagnosis of tuberculosis.

Study materials and methods

A literature search was conducted using the following databases: Russian Science Citation Index, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed. Search keywords included: tuberculosis, HIV infection, QuantiFERON-TB Gold and T-SPOT.TB, IGRAs, latent tuberculosis. A total of 39 papers were reviewed in detail.

Results

A systematic review and meta-analysis of the prevalence of latent tuberculosis infection (LTI) based on IGRA and tuberculin skin testing results published between 2005 and 2018 have been conducted by Cohen A. and Mathiasen D in 2019 [1]. The authors estimated the regional and global prevalence of LTI. In the studies, countries were classified as having a low, intermediate, or high tuberculosis incidence. A pooled estimate has been

obtained for each region using a random effects model (a statistical model where the model parameters are random variables). After a preliminary screening of 3280 studies, the authors selected 88 studies from 36 countries based on the results of IGRAs and tuberculin skin tests. The global prevalence of latent tuberculosis was 24.8% based on IGRAs and 21.2% and 24.1% based on tuberculin skin tests with 5-mm and 10-mm infiltrate size cut-offs, respectively. These results correlate with WHO estimates.

In 2011, C. Lai et al. [2] have conducted a study to compare the diagnostic efficacy of T-SPOT.TB and QuantiFERON-TB Gold in-Tube tests in patients with suspected active tuberculosis. From October 2009 to October 2011, a total of 200 patients with suspected tuberculosis were included in the study. Clinical and microbiological characteristics and blood samples for T-SPOT.TB and QFT-GIT testing were collected from 200 subjects. The diagnosis of "tuberculosis" had been confirmed in 98 (49%) of these subjects by mycobacterium tuberculosis detection in culture, a high probability of tuberculosis was found in 18 (9%), and tuberculosis was excluded in the remaining 84 (42%) subjects. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for the diagnosis of active tuberculosis using T-SPOT.TB testing were 83%, 71%, 81%, and 75%, respectively. For QFT-GIT, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for the diagnosis of active tuberculosis were 66%, 76%, 80%, and 62%. T-SPOT.TB showed a higher sensitivity and resulted in a lower amount of uncertain results compared with QFT-GIT testing in the diagnosis of active tuberculosis.

In 2012, K. Higuchi and Y. Sekiya [3] conducted a comparison of specificities between T-SPOT.TB and QuantiFERON®-TB Gold in strictly selected Japanese

subjects with a low risk of tuberculosis. Of a total of 111 subjects vaccinated with BCG, one positive result and 110 negative results were obtained using both tests based on global thresholds. Although some meta-analyses have reported a higher specificity for QuantiFERON®-TB Gold versus T-SPOT.TB, their study shows an equally high specificity for both tests in a population with a really low risk of tuberculosis infection.

In 2011, T. Simpson et al. have tested 541 adult immigrants who came to USA from countries with a high tuberculosis prevalence using QFT-GIT [4]. A positive test result was obtained in 24% of subjects. The authors found that QFT-GIT may not provide relevant results in significantly immunocompromised populations.

In 2016, W. Bae et al. have conducted a retrospective study to review health records of tuberculosis patients tested using QFT-GIT or T-SPOT.TB from February 2008 to December 2013 [5]. Their goal was to establish how test sensitivity changes with age. Positive results obtained with both tests were confirmed using bacteriological and PCR methods. The QFT-GIT group included 192 tuberculosis patients, 76 (39.6%) of which had active pulmonary tuberculosis; the T-SPOT.TB group included 212 tuberculosis patients, 143 (67.5%) of which had active pulmonary tuberculosis. The overall sensitivity was 80.2% for QFT-GIT and 91.0% for T-SPOT.TB. QFT-GIT and T-SPOT.TB sensitivities according to age groups were the following:

- <29 years, 93.3% (QFT-GIT) and 96.7% (T-SPOT.TB);
- 30–49 years, 86.5% (QFT-GIT) and 94.7% (T-SPOT.TB);
- 50–69 years, 73.8% (QFT-GIT) and 87.5% (T-SPOT.TB);
- >70 years, 68.3% (QFT-GIT) and 85.7% (T-SPOT.TB).

Thus, T-SPOT.TB was shown to have a higher overall sensitivity (91.0%) versus QFT-GIT (80.2%). Both tests showed a statistically significant reduction in sensitivity with increasing age. The magnitude of reduction in sensitivity was higher for QFT-GIT compared with T-SPOT.TB.

E. Chiappini, F. Bonsingori et al. (2012) have conducted a review of studies assessing the efficacy of IGRAs in pediatric practice [6]. A literature search was performed in Medline, EMBASE, and Cochrane databases using several keywords and standard terminology for papers published until January 27, 2011. The quality of the studies was assessed based on MOOSE checklist and the results of adequate studies have been pooled. Sixty-seven pediatric studies (study population ranging from 14 to 5244 children) were analyzed. ESAT-6 and CFP-10 tests have been carried out in 11 studies. QuantiFERON-TB Gold (QFT-G), QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-G-IT), and T-SPOT.TB assays have been performed in many studies [7–9]. Sensitivity for active tuberculosis ranged from 51 to 93% for QuantiFERON-TB Gold and QuantiFERON-TB Gold In-tube assays, and from 40 to 100% for ESAT-6 and CFP-10 assays,

which demonstrates that a negative IGRA result does not exclude tuberculosis. Combining tuberculin skin test and IGRA results increased the diagnostic sensitivity. The rate of indeterminate results varied greatly (0 to 35%). Most of the studies in children younger than 5 years or immunocompromised children showed over 4% of indeterminate results. Higher rates of discordance were reported in BCG-vaccinated versus non-BCG-vaccinated children. Studies in children younger than 5 years and immunocompromised children, as well as studies with serial IGRA testing showed conflicting results. The authors consider that combined use of tuberculin skin test and IGRAs may increase diagnostic sensitivity but interpretation of conflicting results remains a challenging issue.

In 2018, Abubakar I and Drobiniewski F. have conducted a study to assess the prognostic value of interferon-gamma assays QuantiFERON® Gold in Tube (QFT) and T-SPOT.TB and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis in high-risk groups [10]. A total of 9610 high-risk subjects were included in the study from 54 centers in London, Birmingham, and Leicester in the UK. In this cohort, 4861 subjects (50.6%) were tuberculosis contacts and 4749 (49.4%) were migrants. Study participants were followed up for an average of 2.9 years (21 days to 5.9 years). Ninety-seven of 9610 subjects developed active tuberculosis (1.0%). The medical assessments included T-SPOT.TB, QFT, and tuberculin skin testing. The results of all three tests were obtained for 6380 subjects, 77 (1.2%) of which developed active tuberculosis during the study. The results showed that a positive T-SPOT.TB result is a significantly better predictor of progression to active tuberculosis than the other assays. The probability of developing active tuberculosis was 8.8-fold higher in subjects with positive T-SPOT.TB results than in those with negative results. Also, the annual incidence of active tuberculosis in participants with positive T-SPOT.TB results was 13.2 per 1000 persons. The positive predictive value of T-SPOT.TB assay proved to be 28% higher versus QFT assay for all the 6380 tested subjects and at least 20% higher compared with any other assay: T-SPOT.TB=4.2%, QFT=3.3%, tuberculin skin test with a 15-mm infiltrate size cut-off=3.5%, tuberculin skin test with a 5-mm infiltrate size cut-off=2.2%, and tuberculin skin test with a 10-mm infiltrate size cut-off=2.7%. Distinctive results were obtained in different groups. The positive predictive value of a positive T-SPOT.TB result was higher in the group of tuberculosis contacts (4.8%) versus the group of migrants. However, the positive predictive value of T-SPOT.TB assay was 38% and was shown to be higher than the predictive value of QFT assay and tuberculin skin test. Authors showed that a positive tuberculin skin test result with a 5-mm infiltrate size cut-off has a significantly lower predictive value versus all the other tests, and a positive T-SPOT.TB result is the best predictor of latent tuberculosis progressing to active tuberculosis.

In 2011, Santin M., Muñoz L., and Rigau D. have conducted a search in MEDLINE, Cochrane, and Biomedicine databases to identify articles published between January 2005 and July 2011, which assessed the diagnostic value of QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) and T-SPOT.TB assays in HIV-infected adults [11]. The search identified 38 studies which included a total of 6514 HIV-infected subjects. The sensitivity and specificity for detecting tuberculosis was 61% and 72% for QFT-GIT assay and 65% and 70% for T-SPOT.TB assay, respectively. The cumulative incidence of active tuberculosis was 8.3% for QFT-GIT and 10% for T-SPOT.TB in subjects with initially positive results (one study for each test). Authors concluded that IGRAs are not accurate enough to confirm or exclude active tuberculosis in HIV-infected adults. In their opinion, the predictive value of these assays for the development of active tuberculosis is low. Most studies suggest that the results of such testing are not sufficient to establish an accurate diagnosis [12–18].

Since the beginning of the 21st century, tuberculosis and HIV coinfection has been an increasingly pressing issue [19, 20]. According to the World Health Organization, approximately 208,000 people died from HIV-associated tuberculosis in 2019, and the percentage of reported TB patients who had a documented HIV test result was 69%, up from 64% in 2018 [21].

Tuberculosis detection in HIV-positive patients poses unique challenges. Persistent fever is sometimes the sole manifestation of tuberculosis. Lung lesions are not always visible on photofluorography. Tuberculosis often involves the central nervous system causing signs of meningitis and meningoencephalitis [22]. In 80–94% of patients with severe immunodeficiency, tuberculin reaction becomes negative when CD4⁺ lymphocyte counts fall below 200 cells/ μ L [23].

No “gold standard” test is currently available in the world for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals. Positive results of both skin immunological tests and *in vitro* assays do not allow to reliably differentiate latent and active tuberculosis. They only attest the presence in the body of memory cells which have previously come in contact with mycobacterium tuberculosis and react to its repeated inoculation. However, it cannot be determined when the immune system encountered the pathogen: recently or many years ago. With that said, various immunological tests have certain advantages and drawbacks, which must be taken into account in specific situations [24].

Diaskintest®, developed based on recombinant tuberculosis allergen, has been used in Russia since 2010. It contains two antigens: ESAT-6 and CFP-10, which are components of virulent Mycobacterium tuberculosis strains and are absent in the BCG vaccine strain. Since, unlike tuberculin, this product contains only two antigens, it

has higher sensitivity and specificity for diagnosing latent tuberculosis infection in HIV-negative individuals [25–31]. Unfortunately, clinical studies assessing the diagnostic value of intradermal Diaskintest in HIV-infected patients showed that, although it has a high specificity of up to 100%, its sensitivity reduces with the decrease of CD4⁺ lymphocyte counts. This means that in severe immunodeficiency, when CD4⁺ lymphocyte counts drop below 200 cells/ μ L, Diaskintest and tuberculin skin test prove uninformative, because the immune system is severely compromised in HIV-infected patients and cannot react to the test [32].

QuantiFERON-TB Gold and T-SPOT.TB assays, which are IGRAs (interferon gamma release assays), have a higher specificity versus Mantoux test and do not depend on previous BCG vaccination or on allergic reactions that may occur with skin tests (Mantoux test and Diaskintest) [31].

In 2015, Sun H., Hsueh P., and Liu W. have tested 608 HIV-infected patients using the T-SPOT.TB assay in order to determine its predictive value [33]. 534 of the patients (87.8%) with negative test results did not develop tuberculosis within 2.5 years after testing. In 10 patients (1.6%) with inconclusive T-SPOT.TB results, also no tuberculosis was detected in the following 2.5 years. Of the 64 patients (10.5%) with positive results, one patient developed tuberculosis in the following 2.5 years. Thus, authors showed that a negative T-SPOT.TB result has a high diagnostic value in excluding tuberculosis.

In 2016, Huo and Peng [34] have conducted a meta-analysis to compare the efficacy of QuantiFERON-TB Gold and T-SPOT.TB assays in detecting active tuberculosis infection. The HIV-infected subjects included in their analysis had mean CD4⁺ cell counts of 400 cells per mm³. Nine cohorts from countries with a high prevalence of tuberculosis in HIV-infected subjects (over 40 cases per 100,000 population) and two cohorts from countries with a low prevalence of tuberculosis in HIV patients (less than 40 cases per 100,000 population) were analyzed. Huo and Peng established that QuantiFERON-TB assay has a sensitivity of 69% and a specificity of 76%, whereas T-SPOT.TB assay has a sensitivity of 89% and a specificity of 87%. I.e. T-SPOT.TB was found to be more accurate than QuantiFERON-TB Gold.

In 2016, Ayubi et al. [35] have conducted a meta-analysis to compare the efficacy of QuantiFERON versus tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis in HIV patients. The analysis included 20 studies where HIV patients had high CD4⁺ cell counts. The authors found that the QuantiFERON assay has a higher sensitivity versus the tuberculin skin test. However, with the decrease of CD4⁺ cell counts below 200 cells/ μ L the rate of negative QuantiFERON results increased, which means that its sensitivity reduced.

In 2016, Kussen et al. [36] have conducted a study in Brazil to compare the efficacy of the QuantiFERON assay

versus tuberculin skin test in diagnosing latent tuberculosis in HIV patients. A total of 154 subjects were tested, of which 9% did not return to confirm the diagnosis. In 115 subjects, both tests showed negative results, 12 subjects had a negative tuberculin skin test result and a positive QuantiFERON result, and 4 subjects had a positive tuberculin skin test result and a negative QuantiFERON result. A total of 13 patients were diagnosed with latent tuberculosis infection and were treated with isoniazid for 6 months. The QuantiFERON assay was found to confirm 8% more cases versus tuberculin skin test and had a sensitivity of 69% and a specificity of 90%. With that said, tuberculin skin test yielded positive results in patients with CD4+ cell counts over 300 cells/mm³, whereas a positive diagnosis with the QuantiFERON assay was obtained with CD4+ cell counts below 300 cells/mm³. However, authors concluded that the QuantiFERON assay should be used in combination with tuberculin skin testing rather than alone.

In 2011, A. Cattamanchi et al. [37] have conducted a systematic review and meta-analysis to assess the efficacy of IGRAs for the detection of tuberculosis in HIV-infected subjects who could benefit from treatment for latent tuberculosis. The search identified 37 studies which included 5736 HIV-infected individuals. Data analysis showed that HIV-infected subjects with positive IGRA results had a higher risk of active tuberculosis. In HIV-infected subjects with active tuberculosis, T-SPOT.TB showed a higher sensitivity versus QFT-GIT. Also, T-SPOT.TB proved to be less affected by immunosuppression versus QFT-GIT and tuberculin skin test.

P. Madukar, G. Sotgiu [38] concluded that both tuberculin skin test and IGRAs have a lower sensitivity in immunocompromised patients, especially those with severe immunodeficiency, and cannot predict the progression

of infection to active tuberculosis. As with tuberculin skin testing, a positive IGRA result does not always mean that active tuberculosis will eventually develop.

In HIV patients, the more severe the immunodeficiency, the higher the risk of generalized tuberculosis [39]. Tuberculosis is reported in 30-70% of HIV patients with blood CD4+ cell counts below 200 per 1 mm³ [22, 32].

T-SPOT.TB assay was not found to be affected by drug therapy. In HIV-infected patients, both tests are highly accurate but the QuantiFERON assay more frequently yields false negative results when CD4+ cell counts are markedly decreased. T-SPOT.TB sensitivity is essentially independent of age, whereby the sensitivity of QuantiFERON reduces after the age of 30 years. Based on this literature review, the T-SPOT.TB assay may be recommended in the following cases: in patients taking drugs that inhibit gamma interferon production (glucocorticoids); in patients taking drugs that reduce leukocyte levels (NSAIDs: Aspirin, paracetamol, Ketorol; also cytostatic agents etc.); in children under 5 years; and in elderly subjects.

Conclusions

The search for methods to improve early diagnosis of tuberculosis remains a pressing issue. According to literature data published in the last two decades, IGRAs showed higher specificity and sensitivity versus tuberculin skin tests. The most challenging issue is early detection of tuberculosis infection in HIV-infected individuals, especially at the stage of severe immunodeficiency. In this group of patients, most promising is the use of T-SPOT.TB immunologic assay in combination with other diagnostic methods (immunologic, molecular-genetic, radiographic, morphologic).

References

1. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2019 Sep 12; 54 (3): 1900655. doi: 10.1183/13993003.00655-2019. PMID: 31221810.
2. Lai C.C., Tan C.K., Lin S.H. et al. Diagnostic performance of whole-blood interferon-gamma assay and enzyme-linked immunosorbent assay for active tuberculosis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 71 (2): 139–143.
3. Higuchi K., Sekiya Y., Igari H. et al. Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012 Sep; 16 (9): 1190–1192. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22748102. doi: 10.5588/ijtld.11.0829.
4. Simpson T., Tomaro J., Jobb C. Implementation of an interferon-gamma release assay to screen of tuberculosis in refugees and immigrants. *J. Immigr. Minor. Health* 2013; 15 (4): 686–692.
5. Bae W., Park K.U., Song E.Y. et al. Comparison of the Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB According to Patient Age. *PLoS ONE* 2016; 11 (6): e0156917. doi: 10.1371/journal.pone.0156917.
6. Chiappini E., Accetta G., Bonsignori F. et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012; 25 (3): 557–564.
7. Detjen A.K., Keil T., Roll S. et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 2007 Aug 1; 45 (3): 322–328. doi: 10.1086/519266. Epub 2007 Jun 15. PMID: 17599309.
8. Kampmann B., Whittaker E., Williams A. et al. Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur. Respir. J.* 2009 Jun; 33 (6): 1374–1382. doi: 10.1183/09031936.00153408. Epub 2009 Feb 5. PMID: 19196815.
9. Chiappini E., Bonsignori F., Mazzantini R. et al. Interferon-gamma release assay sensitivity in children younger than 5 years is insufficient to replace the use of tuberculin skin test in western countries. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014; 33 (12): 1291–1293. doi: 10.1097/INF.0000000000000432.
10. Abubakar I., Drobniewski F., Southern J. et al. Prognostic value of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting

- the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18 (10): 1077–1087.
11. Santin M., Munoz L., Rigau D. Interferon- γ Release Assays for the Diagnosis of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2012; 7 (3): e32482. doi: 10.1371/journal.pone.0032482.
 12. Chee C.B., Gan S.H., Khinmar K.W. et al. Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.* 2008 Jun; 46 (6): 1935–1940. doi: 10.1128/JCM.02403-07. Epub 2008 Apr 9. PMID: 18400912; PMCID: PMC2446854.
 13. Sester M., Sotgiu G., Lange C. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2011 Jan; 37 (1): 100–111. doi: 10.1183/09031936.00114810. Epub 2010 Sep 16. Erratum in: *Eur. Respir. J.* 2012 Mar; 39 (3): 793. PMID: 20847080.
 14. Diel R., Goletti D., Ferrara G. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2011 Jan; 37 (1): 88–99. Epub 2010 Oct 28. Erratum in: *Eur. Respir. J.* 2012 Mar; 39 (3): 793. PMID: 21030451. doi: 10.1183/09031936.00115110.
 15. Lai C.C., Tan C.K., Lin S.H. et al. Diagnostic performance of whole-blood interferon- γ assay and enzyme-linked immunospot assay for active tuberculosis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2011 Oct; 71 (2): 139–143. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.013. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21840675.
 16. Ling D., Pai M., Davids V., Brunet L. et al. Are interferon- γ release assays useful for diagnosing active tuberculosis in a high-burden setting? *European Respiratory Journal* 2011; 38: 649–656; doi: 10.1183/09031936.00181610.
 17. Kobashi Y. et al. Clinical evaluation of interferon-gamma release assay (IGRA) in patients with nontuberculous mycobacterial disease. *European Respiratory Journal* 2012 Sep; 40 (Suppl. 56): P2715.
 18. Luo Y., Tan Y., Yu J. et al. The Performance of Pleural Fluid T-SPOT.TB Assay for Diagnosing Tuberculous Pleurisy in China: A Two-Center Prospective Cohort Study. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2019; 9: 10. Published 2019 Jan 30. doi: 10.3389/fcimb.2019.00010.
 19. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Куликова И.И. и др. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в крупном промышленном центре. Пульмонология 2007; (2): 56–59 [Borodulin B.E., Borodulina E.A., Kulikova I.I. i dr. Tuberculosis in HIV-infected people in a large industrial center. *Pul'monologiya* 2007; (2): 56–59 (In Russ.)].
 20. Бородулина Э.В., Бородулина Е.А., Гладунова Е.П., Вдоушкина Е.С. Медико-социальная характеристика впервые выявленных пациентов с туберкулезом. Медицинский альманх 2018; (3): 41–46 [Borodulina E.V., Borodulina E.A., Gladunova E.P., Vdoushkina E.S. Medical and social characteristics of newly diagnosed patients with tuberculosis. *Meditsinskii al'manx* 2018; (3): 41–46 (In Russ.)].
 21. Мохрякова Т.Е., Сеницын М.В. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией: Брошюра ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы. Тверь: Триада 2016 [Mokhryakova T.E., Sinityn M.V. Tuberculosis in patients with HIV infection: Brochure of the Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Moscow City Health Department. *Tver': Triada* 2016 (In Russ.)].
 22. Зими́на В.Н., Васильева И.А., Кравченко А.В. и др. Диагностика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких 2014; (10): 3–10 [Zimina V.N., Vasil'eva I.A., Kravchenko A.V. i dr. Diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2014; (10): 3–10 (In Russ.)].
 23. Зими́на В.Н., Белобородова Е.Н. Проба Манту, Диаскинтест, T-spot.TB или квантифероновый тест — какой выбрать для диагностики латентной инфекции?: Курс фтизиатрии В.Н. Зиминой. Медицинский институт РУДН, coinfection.net. 2018 [Zimina V.N., Beloborodova E.N. Mantoux test, Diaskintest, T-spot.TB or quantiferon test — which one to choose for diagnosing a latent infection?: Kurs ftiziatrii V.N. Ziminoi. *Meditsinskii institut RUDN, coinfection.net* (In Russ.)].
 24. Бородулина Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современные рекомендации. Аллергология и иммунология в педиатрии 2017; 2 (49): 29–33 [Borodulina E.A. Screening for tuberculosis infection. Modern recommendations. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii* 2017; 2 (49): 29–33 (In Russ.)].
 25. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России — прошлое, настоящее, будущее. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (9): 59–67 [Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening children and adolescents for tuberculosis infection in Russia — past, present, future. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2019; 97 (9): 59–67 (In Russ.)].
 26. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В. и др. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики. Доктор.Ру 2017; 15 (144): 9–15 [Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V. i dr. Tuberculosis in children: modern methods of prevention and early diagnosis. *Doktor.Ru* 2017; 15 (144): 9–15 (In Russ.)].
 27. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких 2020; 98 (8): 63–74 [Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2020; 98 (8): 63–74 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74.
 28. Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99 (3): 121–129 [Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Recombinant tuberculous allergen: 10-year experience of using the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatriya im. G.N. Speranskogo* 2020; 99 (3): 121–129 (In Russ.)].
 29. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгалюк И.Ф. и др. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. Педиатрия 2019; 98 (4): 229–235 [Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F. i dr. The effectiveness of new methods of immunodiagnostics of tuberculosis infection in the Russian Federation. *Pediatriya* 2019; 98 (4): 229–235 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
 30. Слогодская Л.В., Сеницын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (11): 46–59 [Slogotskaya L.V., Sinityn M.V., Kudlay D.A. Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2019; 97 (11): 46–59 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58.
 31. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A. et al. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *European Respiratory Journal* 2012; 40 (S56): 416.
 32. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е. и др. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной

- инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство / под ред. И.А. Васильевой. М., 2020; 152 [Kaminskii G.D., Kudlay D.A., Panova A.E. *i dr.* Doctor's tactics in the detection, diagnosis and prevention of co-infection with HIV and tuberculosis. Practical guide / pod redaktsiei I.A. Vasil'evoi. M. 2020; 152 (In Russ.)].
33. Sun H.Y., Hsueh P.R., Liu W.C. *et al.* Risk of Active Tuberculosis in HIV-Infected Patients in Taiwan with Free Access to HIV Care and a Positive T-Spot. TBTest. PLoSOne 2015; 10 (5): e0125260.
 34. Huo Z., Peng L. Accuracy of the interferon- γ release assay for the diagnosis of active tuberculosis among HIV-seropositive individuals: a systematic review and meta-analysis. BMC Infectious Diseases 2016; 16: 350.
 35. Ayubi E. *et al.* The clinical usefulness of tuberculin skin test versus interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis in HIV patients: a meta-analysis. PLOS ONE 2016; 11 (9): 36.
 36. Kussen G.M.B. *et al.* Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. J. Infect. Dis. 2016; 20 (1): 69–75.
 37. Cattamanchi A., Smith R., Steingart K.R. *et al.* Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 1999; 56 (3): 230–238. doi: 10.1097/QAI.0b013e31820b07ab.
 38. Madukar P., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. European Respiratory Journal 2016 Mar; 47 (3): 704–706. doi: 10.1183/13993003.01910-2015.
 39. Latorre I., Martínez-Lacasa X., Font R. *et al.* IFN- γ response on T-cell based assays in HIV-infected patients for detection of tuberculosis infection. BMC Infect. Dis. 2010; 10: 348. Published 2010 Dec 10. doi: 10.1186/1471-2334-10-348.

Поступила в редакцию 26.04.2021 г.

Сведения об авторах:

Бородулина Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, Самара, Пионерская ул., д. 48; e-mail: borodulinbe@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3063-1538; SPIN-код: 9770-5890, Author ID: 651365;

Кудлай Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии Государственного научного центра «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры фармакологии Института фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета); 119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2; e-mail: D624254@gmail.com; ORCID 0000-0003-1878-4467; SPIN-код: 4129-7880, Author ID: 921055;

Власова Богуслава Божидарова — студентка кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, г. Самара, Чапаевская ул., д. 89; e-mail: boguslava.vlasova@mail.ru; ORCID 0000-0001-8618-5373;

Кузнецова Алена Николаевна — аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, г. Самара, Пионерская ул., д. 48; e-mail: alena-suetina@mail.ru; ORCID 0000-0001-7634-0106; SPIN-код: 6331-3600, Author ID: 1037619.

Эффективность основного курса химиотерапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя

О.В. Лушина^{1,2}, М.В. Павлова¹, И.В. Чернохаева¹, Н.В. Сапожникова¹,
А.И. Анисимова¹, Е.А. Торкатюк¹, П.К. Яблонский¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3, Санкт-Петербург

The effectiveness of the main course of chemotherapy for drug-resistant tuberculosis

O. Lushina^{1,2}, M. Pavlova¹, I. Chernokhaeva¹, N. Sapozhnikova¹,
A. Anisimova¹, E. Torkatyuk¹, P. Yablonskiy¹

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² Interdistrict Petrograd-Primorsky TB Dispensary N 3, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Введение. Статья посвящена эффективности терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий после окончания основного курса химиотерапии. Терапия туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) является сложной и актуальной задачей. Использование препаратов последнего поколения: тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, бедаквилина, линезолида в комплексной химиотерапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ достоверно повышает эффективность лечения по сравнению с контрольной группой (85,0 и 65,8% соответственно). **Материал и методы исследования.** Основным курс химиотерапии закончили 119 впервые выявленных больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя, пролеченных в противотуберкулезных стационарах г. Санкт-Петербурга и амбулаторно в СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3». Представлены клинико-рентгенологические

и лабораторные данные. Все больные при выявлении выделяли микобактерии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Пациенты были разделены на две группы: основную группу (ОГ) составили 40 человек, получавших препараты последнего поколения; контрольную (КГ) — 79 больных, получавших стандартную терапию без включения препаратов последнего поколения. Во всех возрастных группах при профилактическом осмотре выявлено 60 (50,4%) пациентов, при обращении по жалобам — 58 (48,7%), всего один человек был выявлен при обследовании по контакту с больным туберкулезом (0,9%). Инfiltrативный туберкулез диагностирован у большинства пациентов — 75 (63,0%), диссеминированный туберкулез — у 20 (16,8%), фиброзно-кавернозный туберкулез легких — у 24 (20,2%) больных. Фаза распада диагностирована у 88 (73,9%) человек. Три четверти исследуемых больных имели сопутствующие заболевания — 90 (75,6%) человек. **Результаты и их обсуждение.** Группы по клиническим, рентгенологическим, бактериологическим показателям сопоставимы между собой. Через 4 мес

лечения прекращение бактериовыделения достоверно чаще определялось у пациентов, принимавших бекваквлин, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, линезолид в составе химиотерапии, по сравнению с группой не получавших вышеперечисленные препараты (соответственно у 47,5% и 35,4% больных, $p < 0,05$); к окончанию интенсивной фазы лечения прекращение бактериовыделения наступило в ОГ у 92,0%, в КГ — у 57,0%, $p < 0,001$. **Заключение.** Включение препаратов последнего поколения в комплексную химиотерапию туберкулеза с мультирезистентным туберкулезом повышает эффективность основного курса лечения по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: туберкулез, множественная и широкая ЛУ МБТ, эффективность основного курса лечения

Summary

The article is devoted to the effectiveness of treatment of tuberculosis with MDR-TB and XDR-TB mycobacteria after the main course of chemotherapy. The treatment of tuberculosis with multiple and broad MD MBT is a complex and urgent task. Prescribing the latest generation of drugs (thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate, bedaquiline, linezolid) in the complex composition of tuberculosis therapy with MDR and XDR-MBT significantly increases the effectiveness of the main course of treatment, compared with the control group, respectively (85.0% and 65.8%). **Materials and methods.** The main course of chemotherapy was completed by 119 patients with pulmonary tuberculosis with drug-resistant pathogen, who were diagnosed for the first time, treated in anti-tuberculosis hospitals in St. Petersburg and on an outpatient basis in St. Petersburg "Inter-district Petro-

grad-Primorsky TB dispensary № 3". Clinical, radiological, and laboratory data are presented. All patients were identified with Mycobacterium tuberculosis with multiple and broad drug resistance MBT. The patients were divided into 2 groups: the main group (OG) — 40 people, received the latest generation drugs; 79 patients (KG) — received standard therapy without the inclusion of the latest generation of drugs. Half of the patients in all age groups were identified during a preventive examination (50.4%), a third when applying for complaints (31.9%), and one — when examining for contact with a patient with tuberculosis. Infiltrative tuberculosis was most often diagnosed in 75 (63.0%), disseminated tuberculosis was detected in 20 (16.8%), and fibrocavernous pulmonary tuberculosis — in 24 (20.2%). The decay phase was diagnosed in 88 (73.9%) patients. Three-quarters of the studied patients had 90 comorbidities (75.6%). **Results and discussion.** The groups are comparable in terms of clinical, radiological, and bacteriological parameters. By the fourth month of the therapy, the cessation of bacterial excretion was significantly more often determined in patients taking bedaquiline, thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate, linezolid as part of HT, compared with the group not receiving the above drugs 47.5% and 35.4%, respectively, ($p < 0.05$); by the end of the intensive phase of treatment, the cessation of bacterial excretion occurred in OG in 92.0%, KG — 57.0% ($p < 0.001$). **Conclusions.** The inclusion of drugs thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate, bedaquiline, linezolid in the complex chemotherapy of tuberculosis with multi-resistant tuberculosis increases the effectiveness of the main course of treatment compared to the KG.

Keywords: tuberculosis, multiple and broad LU MBT, the effectiveness of the main course of treatment

Введение

Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации в последние годы значительно снизилась, тем не менее заболеваемость туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя не имеет тенденции к снижению [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г. более 10 млн человек в мире заболели туберкулезом, и число впервые выявленных больных увеличилось на 1,8 млн за последние 5 лет.

Кроме того, увеличивается распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с ВИЧ-инфекцией, что является фактором неблагоприятного течения заболевания [3, 4]. Особую сложность в назначении

терапии вызывает туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ) [5]. Лечение туберкулеза с ШЛУ МБТ происходит дорогостоящими препаратами, которые назначаются на длительный срок и нередко вызывают значительный спектр нежелательных реакций. Для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и ШЛУ МБТ в последние годы используются тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бекваквлин и линезолид [6, 7]. Лечение туберкулеза органов дыхания с лекарственной устойчивостью возбудителя при использовании препаратов последнего поколения, как правило, является эффективным [8–12].

Представлена эффективность основного курса химиотерапии у больных с мультирезистентным туберкулезом.

Материалы и методы исследования

Обследовано и пролечено 119 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких: 75 мужчин (63,0%) и 44 женщины (37,0%) в возрасте от 18 до 79 лет, с доказанной множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Основной курс химиотерапии был проведен у 119 больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ. Пациенты разделены на две группы: основную группу (ОГ) составили 40 человек, получавших препараты последнего поколения; контрольную (КГ) — 79 больных, получавших стандартную терапию без включения препаратов последнего поколения. Группы были сопоставимы по клинико-рентгенологическим и бактериологическим характеристикам. Эффективность терапии туберкулеза оценивалась по прекращению бактериовыделения, закрытию полостей распада для деструктивных процессов и наличию положительной рентгенологической динамики у пациентов без распада.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы Statistica 8 и с помощью точного критерия Фишера [13].

Результаты и их обсуждение

Во всех возрастных группах при профилактическом осмотре выявлено 60 (50,4%) больных, при обращении

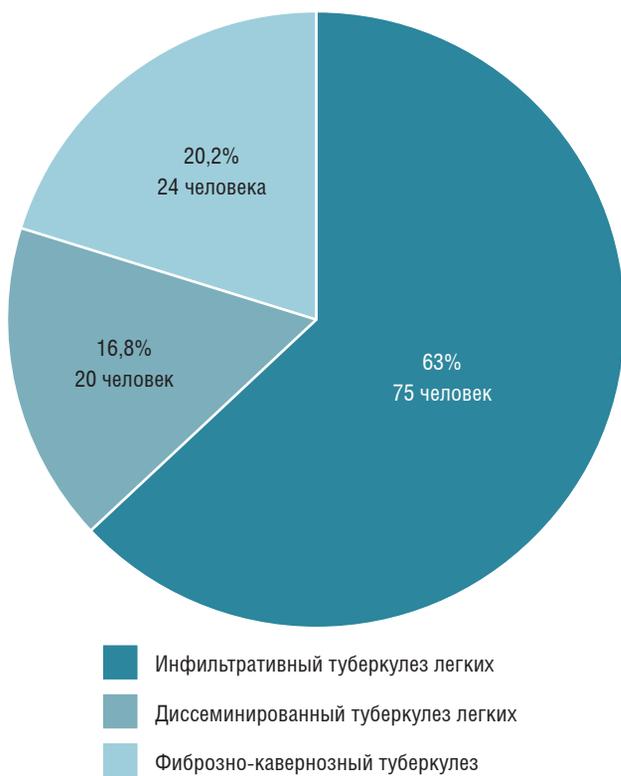


Рис. 1. Клинические формы туберкулеза органов дыхания

по жалобам — 58 человек (48,7%), всего один человек выявлен при обследовании по контакту с больным туберкулезом (0,9%). В большинстве случаев выявлен инфильтративный туберкулез — у 75 (63,0%) пациентов, у 20 (16,8%) человек диагностирован диссеминированный туберкулез, у 24 (20,2%) — фиброзно-кавернозный туберкулез легких. У подавляющего большинства больных — 88 (73,9%) — туберкулезный процесс выявлен в фазе распада (рис. 1, табл. 1).

Три четверти — 90 (75,6%) обследуемых имели различные сопутствующие заболевания (рис. 2).

Наиболее часто из сопутствующих заболеваний диагностировался хронический вирусный гепатит В и С — у 41 (34,4%) человека, положительный ВИЧ-статус зарегистрирован у 36 (30,3%), патология желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка) — у 33 (27,7%), заболевания ЛОР-органов — у 25 (21,0%), сердечно-сосудистая патология — у 19 (16,0%), эндокринная патология (сахарный диабет и болезни щитовидной железы) — у 13 (10,9%) больных. На учете у психиатра-нарколога состояло 8 (6,7%) человек.

Различные проявления туберкулезной интоксикации наблюдались у 45 (37%) пациентов, респираторные проявления заболевания (кашель с выделением мокроты, одышка при физической нагрузке и др.) — у 39 (32,7%) человек. В основном туберкулез у таких больных был выявлен при обращении с жалобами. У 6 больных (5,0%) осложнением специфического процесса были туберкулезная интоксикация, кахексия. У четырех пациентов при поступлении наблюдалось легочное кровотечение IА степени. Изменения в анализах крови с возрастанием количества лейкоцитов до 10×10^9 , увеличением СОЭ в пределах 24–30 мм/ч установлено у 26 (21,8%) пациентов. Выделение МБТ методом бактериоскопии подтверждено у 57 человек (47,9%). Положительные результаты методом посева

Таблица 1

Характеристика групп пациентов по основным параметрам

Параметры	Группа	
	1-я, основная (n=40)	2-я, сравнения (n=79)
Средний возраст пациентов (M±m)	42,4±14,3	38,3±11,5
Инфильтративный туберкулез легких, абс. (%)	24 (60,0)	51 (64,5)
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких, абс. (%)	9 (22,5)	15 (19,0)
Диссеминированный туберкулез легких, абс. (%)	7 (17,5)	13 (16,5)
Сопутствующая патология, абс. (%)	33 (82,5)	57 (72,2)

мокроты на плотных и жидких питательных средах получены у 114 человек (95,8%). При молекулярно-генетическом исследовании выявлены мутации и определена устойчивость МБТ к рифампицину (R) или к сочетанию R и изониазида (H) у 5 человек (4,2%). Таким образом, выделенная культура МБТ у обследуемых пациентов имела множественную лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам во всех случаях и лекарственно-устойчивый туберкулез легких подтвержден у всех пациентов.

По клиническим и респираторным проявлениям в различных сочетаниях достоверных различий между группами не выявлено, в основной группе симптомы встречались у 26 (65,0%) больных, в контрольной — у 58 (73,4%).

По распространенности поражения преобладали односторонние процессы — у 72 (60,5%) человек, двусторонние установлены в 47 (39,5%) случаях. Туберкулез с деструкцией в легочной ткани выявлен в 73,9% случаев, без деструкции — в 26,1%. Таким образом, рентгенологические изменения в легочной ткани с односторонним поражением наблюдались в два раза чаще, чем с двусторонним.

Преимущественно встречались инфильтративные изменения в легких — у 99 (83,2%) человек. В таких случаях ведущим skiалогическим признаком было затенение в виде инфильтратов различных размеров, формы и интенсивности. Очаговая диссеминация установлена у 20 (16,8%) человек. У 86 (72,2%) пациентов при выполнении фибробронхоскопии выявлены изменения в бронхах: активный туберкулез бронхов установлен у 10 (8,4%) больных, деформация бронхов и рубцовые изменения наблюдались у 30 (25,2%) пациентов, гнойный или катаральный эндобронхит — в 76 (63,8%) случаях.

Спектр лекарственной устойчивости культуры к противотуберкулезным препаратам представлен на рис. 3.

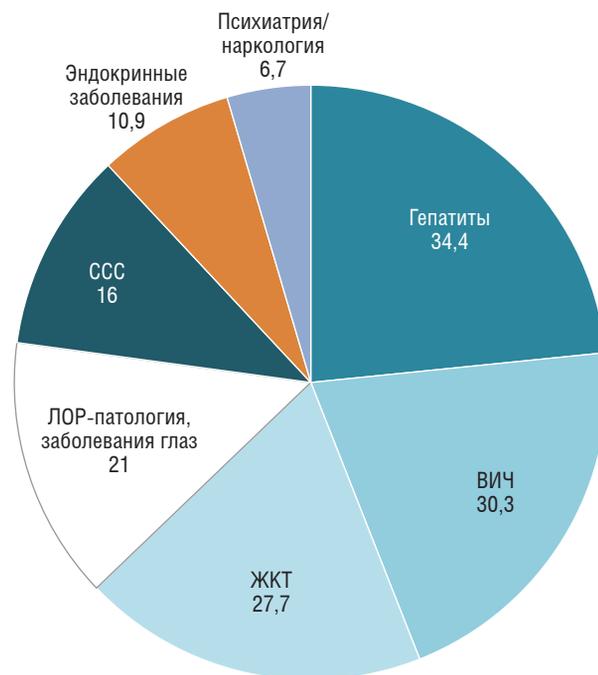


Рис. 2. Сопутствующая патология в общей группе пациентов (%)

Как видно из рис. 3, у всех пациентов установлена ЛУ к рифампицину (100,0%), к изониазиду устойчивость определена у 97,3%, устойчивость к стрептомицину — у 80,6%, к этамбутолу — 49,6%, канамицину и протионамиду — по 36,1%, к офлоксацину 31,9%, пиперазиду — 30,2%, капреомицину — 21,0%, к ПАСК — у 17,6%. Устойчивость к циклосерину и амикацину встречалась в единичных случаях, в 10,0 и 7,6% случаев соответственно.

Таким образом, значительное число изолятов имело множественную устойчивость в сочетании с устойчивостью к аминогликозидам (амикацину, канамицину или капреомицину) — в 48,7% или к фторхинолонам (офлоксацину) — в 31,9% случаев. Характеристика в

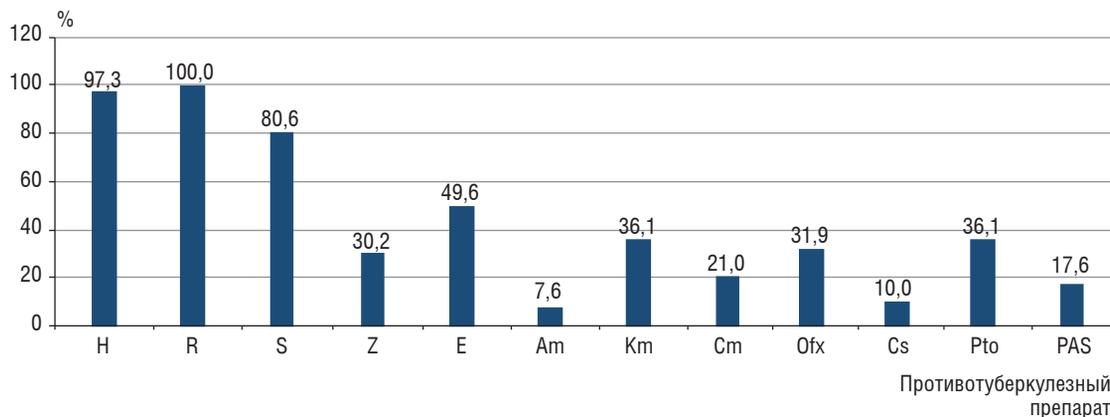


Рис. 3. Спектр лекарственной устойчивости микобактерий в общей группе

Таблица 2

Характеристика групп пациентов по показателям лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

Параметры	Группа	
	1-я, основная (n=40)	2-я, сравнения (n=79)
Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, абс. (%)	23 (57,5)	68 (86,1)
Широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, абс. (%)	17 (42,5)	11 (13,9)

группах по показателю лекарственной устойчивости МБТ представлена в табл. 2.

Достоверных различий между группами по лекарственной устойчивости не выявлено.

Все больные получали этиотропную терапию с учетом данных лекарственной устойчивости МБТ.

У 79 (66,4%) пациентов интенсивная фаза химиотерапии включала не менее 5–6 противотуберкулезных препаратов с применением аминогликозида/полипептида и фторхинолонов последнего поколения, а также в терапии использовались следующие лекарственные препараты: Z, Cs/Trd, E, Pto, PAS, Amx, Clr, Mr (КГ); основная группа (ОГ) получала не менее 5–6 противотуберкулезных препаратов с учетом ЛЧ МБТ, с включением в схему терапии препаратов Trp, Bdq, Lzd — в 40 (33,6%) случаев. Основной курс лечения составил не менее 18 мес. Всем пациентам проводился

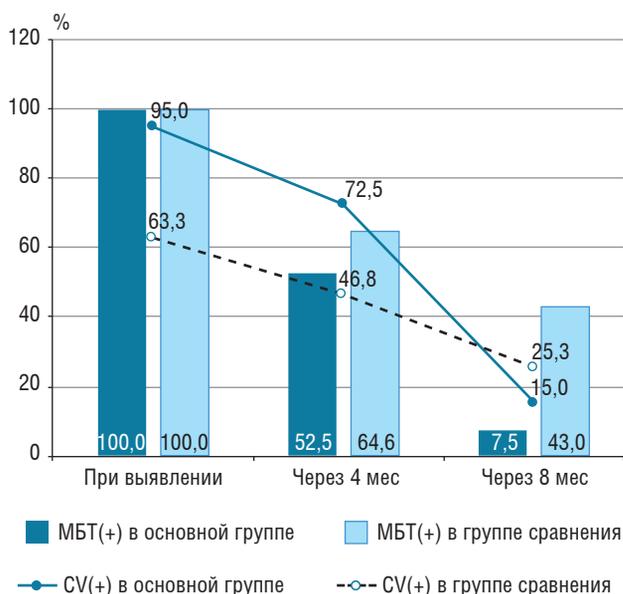


Рис. 4. Динамика эффективности лечения по основным критериям пациентов 1-й и 2-й групп в различных точках контрольного обследования (%)

стандартный комплекс обследования для оценки эффективности применения исследуемых препаратов в течение всего основного курса лечения (интенсивной фазы и фазы продолжения). Контрольное обследование проводилось при поступлении, на 4-м, 8-м месяце лечения и при окончании основного курса лечения.

Анализ эффективности химиотерапии показал, что в основной группе к 4-му месяцу лечения абациллирование достигнуто у 19 (47,5%) человек против 28 (35,4%) в группе сравнения. Прекращение бактериовыделения в основной группе наблюдалось у 37 (92,5%) человек, а в группе сравнения — у 45 (57,0%) к 8-му месяцу, $p < 0,001$ (окончание интенсивной фазы основного курса терапии).

В основной группе по данным рентгенологического обследования деструкция наблюдалась у 38 (95,0%) человек, в группе — у 50 (63,3%). Закрытие деструкции в легких к концу 4-го месяца интенсивной фазы в основной группе отмечено у 9 (23,7%) больных, в группе сравнения — у 13 (26,0%), $p > 0,05$. После проведения интенсивного лечения закрытие полости распада в основной группе отмечено у 32 (84,2%) человек, в группе сравнения — у 30 (60,0%), $p < 0,05$.

Динамика эффективности лечения в интенсивной фазе по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада представлена на рис. 4.

Представленные данные показывают, что у пациентов, получающих в интенсивной фазе лечения препараты последнего поколения, эффективность лечения достоверно выше по критериям абациллирования и закрытия полостей деструкции.

Эффективным курс лечения в основной группе был у 34 человек (85,0%), которые были переведены в 3-ю группу диспансерного учета (клиническое излечение), при этом в группе сравнения курс лечения был эффективным у 52 (65,8%) больных ($p < 0,05$).

Неэффективным курс терапии в основной группе был в 15,0% случаев, «отрыв» от лечения отмечался в 5,0% случаев. В группе сравнения неэффективным лечение (сохранение полостей распада и бактериовыделения) признано у 27 (34,2%) человек ($p < 0,05$). Во время основного курса лечения в основной группе прервали курс химиотерапии 2 человека (5,0%), в группе сравнения — 4 (5,1%), $p > 0,05$. Выбывших из-под наблюдения к окончанию основного курса лечения в обеих изучаемых группах не было.

За время активного наблюдения за пациентами в основной группе летальных исходов (причина смерти от туберкулеза или от других причин) не выявлено. В контрольной группе умерло 6 (7,6%) человек от прогрессирования туберкулезного процесса. От других причин наступила смерть у 3 (3,8%) пациентов: у двух причиной смерти было прогрессирование ВИЧ-инфекции и у одного — прогрессирование онкологического процесса.

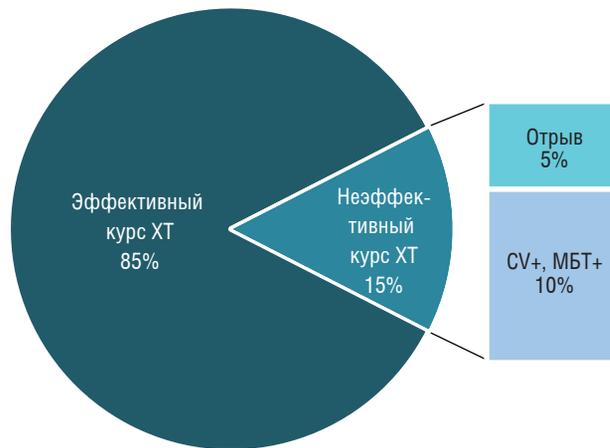


Рис. 5. Результаты лечения пациентов основной группы (n=40)

Результаты лечения пациентов основной и группы сравнения представлены на рис. 5 и 6.

Заключение

Применение препаратов последнего поколения (бедаквилина, тиюреидоиминометилпиридиния перхлората и линезолида) в комплексной химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ повышает эффективность лечения по показателю прекращения бактериовыделения и закрытию полостей распада после окончания интенсивной фазы лечения и основного курса

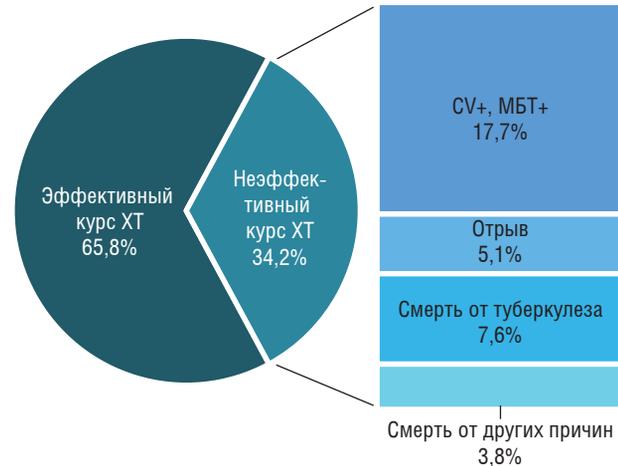


Рис. 6. Результаты лечения пациентов группы сравнения (n=79)

химиотерапии. При проведении основного курса лечения клиническое излечение туберкулеза у пациентов, получающих препараты последнего поколения, достигалось достоверно чаще по сравнению с контрольной группой.

Назначение препаратов тиюреидоиминометилпиридиния перхлората, линезолида, бедаквилина позволило избежать прогрессирования туберкулезного процесса и летальности от туберкулеза по сравнению с группой контроля, где в 7,6% случаев наступил летальный исход от прогрессирования туберкулезного процесса.

Список литературы

1. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (8): 15–24 [Nechaeva O.B. Tb situation in Russia. Tuberculosis and Lung Diseases 2018; 96 (8): 15–24 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>.
2. Борисов С.Е., Васильева И.А., Белиловский Е.М., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза. 2017. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (6): 9–21 [Vasilyeva I.A., Belylovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in who regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. Tuberculosis and Lung diseases 2017; 95 (6): 9–21 (In Russ.)]
3. Герасимова А.А., Пантелеев А.М., Мокроусов И.В. ВИЧ-ассоциированный туберкулез с поражением центральной нервной системы (обзор литературы). Медицинский альянс 2020; (4): 25–31 [Gerasimova A.A., Panteleev A.M., Mokrousov I.V. HIV-associated tuberculosis with central nervous system involvement (literature review). Medical Alliance 2020; (4): 25–31 (In Russ.)].
4. Фтизиатрия. Общие принципы диагностики и лечения туберкулеза. Национальные клинические рекомендации / под

- ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015 [Phthiisiatry. General principles of diagnosis and treatment of tuberculosis. National clinical guidelines ed. P.K. Yablonskiy. Moscow: GEOTAR-Media 2015 (In Russ.)].
5. Global tuberculosis report 2018, Geneva: World Health Organization, 2018.
6. Nunn A.J., Rusen I.D., Van Deun A. et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2014.
7. Lee M., Mok J., Kim D.K. et al. Delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide for the treatment of patients with fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs, MDR-END): study protocol for a phase II/III, multicenter, randomized, open-label clinical trial. // TRIALS (BioMed Central). 2019.
8. Павлова М.В., Лушина О.В., Сапожникова Н.В. и др. Ближайшие и отдаленные результаты эффективного лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Медицинский альянс 2019; (4): 46–53 [Pavlova M.V., Lushina O.V., Sapozhnikova N.V. i dr. Immediate and long-term treatment results of pulmonary tuberculosis with multidrug resistance of the pathogen. Medical Alliance 2019; (4): 46–53 (In Russ.)].
9. Павлова М.В., Ершова Е.С., Виноградова Т.И. и др. Современные тенденции в лечении лекарственно-устойчивого

- туберкулеза. Медицинский альянс 2017 (4): 23–29. [Pavlova M.V., Ershova E.S., Vinogradova T.I. *i dr.* Current trends in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Meditinskii al'yans* 2017; (4): 23–29 (In Russ.).]
10. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких 2020; 98 (7): 56–62 [Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M. *i dr.* Multifactorial analysis of the results of the use of bedaquiline in the treatment of MDR/XDR-pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases* 2020; 98 (7): 56–62 (In Russ.).]
 11. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А. *и др.* Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (6): 45–50 [Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A. *i dr.* Experience of using the drug Bedaquiline in patients with tuberculosis with multidrug-resistant pathogen in the Amur region. *Tuberculosis and lung diseases* 2018; 96 (6): 45–50 (In Russ.).]
 12. Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П. *и др.* Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (8): 38–45 [Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P. *i dr.* Experience in the treatment of patients with tuberculosis with broad drug resistance of the pathogen, including long-term use of bedaquiline, in the Tomsk region: immediate and long-term results. *Tuberculosis and lung diseases* 2019; 97 (8): 38–45 (In Russ.).]
 13. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. М.: Практическая медицина, 2021; 136. ISBN 978-5-98811-635-6 [Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statistical methods in medicine*. M.: Practical medicine, 2021; 136. ISBN 978-5-98811-635-6 (In Russ.).]

Поступила в редакцию 15.04.2021 г.

Сведения об авторах:

Лушина Олеся Викторовна — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; врач-фтизиатр Межрайонного Петроградско-Приморского противотуберкулезного диспансера № 3; 191343, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16; e-mail: lavina666@mail.ru; ORCID 0000-0001-8370-9856; Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: mv@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136;

Чернохаева Ирина Владиславовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением терапии туберкулеза Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: chernokhaev@mail.ru; ORCID 0000-0002-5595-7446;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru; ORCID 0000-0003-09777-3002;

Анисимова Анастасия Ильинична — ординатор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: anisimova_59@mail.ru; ORCID 0000-0003-4991-3663;

Торкатюк Елена Александровна — кандидат медицинских наук, руководитель учебного отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: elena.torkatyuk@gmail.com; ORCID 0000-0002-3847-4979;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: glhirurg2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

Клеточные технологии в лечении остеоартроза тазобедренного сустава: обзор зарегистрированных клинических испытаний

А.М. Сарана^{2,4}, А.Б. Крассий³, А.С. Голота¹, Т.А. Камилова¹, С.Г. Щербак^{1,2}

¹ Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

⁴ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга

Cell technologies in the treatment of hip osteoarthritis

A. Sarana^{2,4}, A. Krassii³, A. Golota¹, T. Kamilova¹, S. Shcherbak^{1,2}

¹ City Hospital N 40, Kurortny District, St. Petersburg

² St. Petersburg State University

³ National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, St. Petersburg

⁴ Health Committee of the Administration of St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Проведен анализ пяти зарегистрированных в международном регистре *ClinicalTrials.gov* клинических исследований, посвященных применению клеточных технологий в лечении остеоартроза тазобедренного сустава. К настоящему времени лишь одно исследование закончено, а результаты его опубликованы. Констатируется, что использование клеточных технологий для лечения остеоартроза тазобедренного сустава находится в стадии пилотного клинического эксперимента и пока не может быть предметом трансляции в клиническую практику. В то же время есть основания ожидать, что в ближайшие годы возможно продвижение вперед, на что указывают продолжающиеся четыре активные клинические испытания, на 01 марта 2020 г. уже ведущие запись пациентов или готовящиеся ее начать.

Ключевые слова: аутологичные мезенхимальные стволовые клетки, клеточные технологии, клинические испытания, остеоартроз тазобедренного сустава, коксартроз

Summary

The article is dedicated to the current state and prospects of cell technologies in the treatment of hip osteoarthritis. The material is based on the analysis of clinical trials on this topic submitted to international registry *ClinicalTrials.gov*. It has been founded 5 clinical trials relevant to the theme. Only one of these trials was completed with the results published. It has been stated that the use of cell technologies for the treatment of hip osteoarthritis is still in the stage of a pilot clinical experiment. Thus, it can not yet be the subject of any translation into common clinical practice. At the same time, there is a reason to expect in the upcoming years a serious progress in this direction. This is indicated by the fact that, as of March 1, 2020, the *ClinicalTrials.gov* registry lists 4 active clinical trials in which the usage of cell technologies in the treatment of hip osteoarthritis is tested. Some of these trials have been already recruiting patients or are ready to begin the recruitment.

Keywords: autologous mesenchymal stem cells, cell technologies, clinical trials, hip osteoarthritis, coxarthrosis

Введение

Остеоартроз тазобедренного сустава — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний. По данным *Центров контроля болезней и профилактики США* (подразделение Министерства здравоохранения США), риск американцев заболеть остеоартрозом тазобедренного сустава в течение жизни составляет 18,5% для мужчин и 28,6% для женщин. При этом общепризнанного протокола для лечения данной нозологической формы нет [1]. В Российской Федерации, как и в ряде других стран, отсутствует единый регистр лечения больных различными вариантами артроза тазобедренного сустава, что делает невозможным составление единой картины эпидемиологии данного заболевания на территории этих стран [2]. По данным из некоторых регионов России, в общей структуре суставной патологии коксартроз (наиболее частая и тяжелая форма остеоартроза тазобедренных суставов) занимает первое место по распространенности [3] и срокам утраты трудоспособности [4].

Цель лечения остеоартроза тазобедренного сустава — уменьшение боли и увеличение диапазона движений, а также улучшение качества жизни пациентов [5]. Первым шагом в процессе лечения остеоартроза является консервативное лечение, которое включает в себя курс противовоспалительных средств, таких как НПВП, и физиотерапию для укрепления мышц, окружающих пораженный сустав. В случае неудачи возможны внутрисуставное введение кортикостероидов или инъекции гиалуроновой кислоты, однако доказано, что они лишь замедляют прогрессирование. Оперативные методы лечения, такие как хондропластика или микротрещины, неэффективны, артропластика тазобедренного сустава может быть преждевременной в случаях раннего начала остеоартроза и используется в крайнем случае. Поскольку способность к регенерации суставного хряща ограничена вследствие низкой васкуляризации и низкой митотической активности хондроцитов, для успешной регенерации требуются репаративные стимулы путем доставки стволовых клеток или ростовых факторов.

Цель

Цель настоящей публикации — представить краткий обзор зарегистрированных клинических испытаний в области использования клеточных технологий в лечении остеоартроза тазобедренного сустава.

Материалы и методы исследования

Для выявления перспективных методов лечения остеоартроза тазобедренного сустава с помощью клеточных технологий мы обратились к конкретному

анализу *клинических испытаний*. Методически данная работа была организована следующим образом. Поиск исследований по интересующей тематике проводился в международном регистре клинических испытаний *ClinicalTrials.gov*, в котором регистрируются клинические исследования ученых из 220 стран. Данный регистр является наиболее авторитетным с достаточно строгими требованиями к дизайну регистрируемых испытаний. Для поиска пертинентных теме испытаний использовалась композиционная модальность «Advanced Search». В окно «Conditions» вводили MeSH-термин «Osteoarthritis, Hip», в окно «Interventions» — MeSH-термин «Stem Cells». В результате по состоянию на 15 мая 2021 г. найдено 7 пертинентных поисковому запросу клинических испытаний. Затем, используя уникальный номер клинического испытания в регистре *ClinicalTrials.gov*, отыскивали ассоциированные с этим номером научно-медицинские публикации в международных базах данных Medline [6] и Google Scholar [7].

Результаты

Клиническое испытание «Outcomes Data of Bone Marrow Stem Cells to Treat Hip and Knee Osteoarthritis» (регистрационный номер **NCT01601951**), зарегистрированное в мае 2012 г. и законченное в марте 2014 г. [8], не имеет опубликованных результатов и поэтому далее не рассматривается.

При непосредственном изучении текста официального протокола клинического испытания **NCT03067870** [9] выяснилось, что в данном исследовании планируется изучать: (1) клеточную терапию ревматоидного артрита, *не* остеоартроза, и (2) без отдельной фокусировки на тазобедренном суставе. В связи с этим данное клиническое испытание также далее не анализируется.

Ниже представлен анализ *пяти* оставшихся клинических испытаний, посвященных лечению остеоартроза тазобедренного сустава с использованием клеточных технологий. Представление дается в хронологическом порядке регистрации клинических испытаний.

Клиническое испытание «Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Osteoarthritis of Hip Joint» (регистрационный номер **NCT01499056**) [10]. Протокол зарегистрирован в декабре 2011 г. Группа исследователей Центра клеточной терапии *Royan Institute* (Тегеран, Иран) изучала безопасность и терапевтическую эффективность использования аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для лечения больных с тяжелой формой остеоартроза тазобедренного сустава, потенциальных кандидатов на тотальное эндопротезирование. С этой целью культура вышеуказанных стволовых клеток вводилась интраартикулярно под рентгенологическим контролем. Рабочая гипотеза:

интраартикулярная инъекция стволовых клеток усилит анаболический вектор метаболизма внутрисуставного хряща, что приведет к уменьшению болевого синдрома и повышению функционального статуса сустава. Дизайн: однокрупное (5 больных) проспективное открытое интервенционное исследование в фазе 1, по сути, пилотный проект. Первичные конечные точки: степень отека сустава и нарушения его функций через 2 мес, общие и местные аллергические реакции в течение первой недели после интервенции. Вторичные конечные точки: выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, функциональная динамика в соответствии со шкалами WOMAC и Harris, величина субхондрального отека костной ткани и толщина хряща по данным МРТ через 2 мес после интервенции в сравнении с исходными показателями. Общая продолжительность динамического наблюдения за испытуемыми 30 мес. Результаты опубликованы в июне 2015 г. [11]. Прежде всего авторы отмечают отсутствие каких-либо серьезных побочных реакций на введение стволовых клеток как в ближайшем, так и в более отдаленном периоде постинтервенционного наблюдения. Повысилась мобильность испытуемых: через 6 мес максимальная одномоментно проходимая дистанция увеличилась с исходных 370 до 1170 м. Также достоверно улучшились показатели других вышеупомянутых тестов, объективизирующих уровень болевых ощущений, скованность и функциональную способность сустава. МРТ показало уменьшение субхондрального отека костной ткани и утолщение хрящевой у 4 из 5 испытуемых. В то же время авторы констатировали кратковременность санирующего эффекта интервенции. Уже через год ключевые параметры динамического наблюдения стали возвращаться к своему первоначальному уровню. Ученые объясняют это несовершенством методики интервенции. Во-первых, количество и спектр вводимых стволовых клеток не были стандартизированы. Во-вторых, инъекция осуществлялась однократно. Возможно, повторные инъекции через определенные промежутки времени смогут закрепить и усилить наблюдаемый положительный эффект.

Клиническое испытание «Bone Marrow Aspirate Concentrate Use in Hip Osteoarthritis (ВМАС)» (регистрационный номер **НСТ03410355**) [12]. Протокол зарегистрирован в январе 2018 г. Испытание находится в активном статусе, однако регистрация пациентов еще не объявлялась. Исследование проходит под эгидой медицинской службы г. Галифакс (Канада). Завершение испытания планируется в июне 2021 г. Авторы изучают безопасность и эффективность внутрисуставного введения комбинации концентрированного препарата аспириата костного мозга и обогащенной тромбоцитами плазмы на течение остеоартроза тазобедренного сустава больных, пока не являющихся кандидатами на тотальное эндопротезирование

(Kellgren–Lawrence grade I or II). Тестируемая гипотеза: описанное выше комбинированное лечение обладает более выраженным действием, чем стандартная терапия анальгетиками и внутрисуставным введением кортизона. Дизайн: проспективное контролируемое рандомизированное слепое интервенционное исследование. Продолжительность динамического наблюдения — 6 мес. Общее количество испытуемых — 6. Первичная конечная точка: функциональная динамика и уровень болевого синдрома по шкале International Hip Outcome Tool (iHot33). Вторичные конечные точки: функциональная динамика и уровень болевого синдрома по шкалам modified Harris Hip Score (mHHS) и Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), бремя болезни и качество жизни по шкале Veterans RAND 12 Item Health Survey (VR-12) и динамика болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале.

Клиническое испытание «Autologous Culture Expanded Adipose Derived MSCs for Treatment of Painful Hip OA» (регистрационный номер **НСТ03608579**) [13]. Протокол зарегистрирован в августе 2018 г. Испытание проводится учеными клиники Мейо (Рочестер, штат Миннесота, США). Ведется активная запись пациентов для участия в испытании, завершить которое планируется в декабре 2021 г. Тестируемая гипотеза: внутрисуставные инъекции аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жирового происхождения у больных остеоартрозом тазобедренного сустава безопасны, в то же время могут уменьшить болевой синдром и улучшить функциональное состояние как сустава, так и больных в целом. С этой целью используется культура аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жирового происхождения в количестве 10 млн на инъекцию. У исследователей три вопроса: (1) действительно ли данная интервенция безопасна, (2) будет ли данная интервенция эффективна в плане тестируемой гипотезы и (3) как лучше проводить интервенцию: в форме однократной инъекции или дважды с интервалом в 1 месяц? Дизайн: проспективное контролируемое рандомизированное открытое интервенционное исследование. Продолжительность динамического наблюдения 2 года. Экспериментальная и контрольная группы включают по 12 человек. Испытуемым экспериментальной группы внутрисуставное введение стволовых клеток проводится двукратно с интервалом в 2 мес, контрольной — однократно. Первичная конечная точка: возможные побочные реакции и осложнения, связанные с интервенцией. Вторичные конечные точки: интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, уровень самочувствия и физической активности по шкалам Tegner activity scale, modified Harris Hip Score (mHHS), Hip disability and osteoarthritis Outcome Score (HOS), динамика изменений морфологии тазобедренного сустава по данным

рентгенограмм, объема хрящевой ткани и ее морфологии, морфологии субхондральной зоны костной и периастикулярных тканей по данным МРТ, динамика изменений биомаркеров синовиальной жидкости. По состоянию на 01 марта 2020 г. публикаций каких-либо предварительных результатов данного клинического испытания не найдено.

Клиническое испытание «Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells in Osteoarthritis» (регистрационный номер **NCT03869229**) [14]. Протокол зарегистрирован в марте 2019 г. Статус испытания: активное, ведется запись пациентов. Планируемое завершение исследования — март 2022 г. Ученые медицинского факультета Варшавского университета изучают терапевтическую эффективность внутрисуставного введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жирового происхождения у больных умеренно выраженным остеоартрозом тазобедренного сустава, а также коленного и плечелопаточного суставов. У исследователей один вопрос: зависит ли эффективность клеточной терапии от типа сустава? Дизайн: проспективное неконтролируемое нерандомизированное открытое интервенционное исследование, фаза I/II. Общее число исследуемых 100. Экспериментальная интервенция: внутрисуставная инъекция аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жирового происхождения в дозе 10 млн клеток ежеквартально в течение одного года. Продолжительность динамического наблюдения 24 мес. Первичные конечные точки (в отношении тазобедренного сустава): уровень болевого синдрома и функционирования по шкалам Hip Disability And Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), Harris Hip Score (HHS) и Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), визуальной аналоговой шкале боли. Вторичные конечные точки: возможные побочные эффекты, связанные с экспериментальной терапией, динамика изменений морфологии, толщины и объема хрящевой ткани, морфологии субхондральной зоны костной ткани и периастикулярных тканей по данным МРТ, динамика изменений биомаркеров воспаления (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-11, TNF α , экспрессия miRNA).

Клиническое испытание «Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells in Osteoarthritis» (регистрационный номер **NCT03866330**) [15]. Дизайн данного клинического испытания по всем параметрам идентичен предыдущему (NCT03869229), кроме одного: в качестве экспериментальной интервенции используются

мезенхимальные стволовые клетки стромы вартонова студня человеческой пуповины.

Полное описание дизайна клинических исследований доступно на сайте регистра ClinicalTrials.gov [2]. Чтобы получить доступ к полному тексту протокола какого-либо исследования, достаточно ввести в браузер сайта службы номер искомого исследования.

Обсуждение результатов

Фактически пока *лишь одно* клиническое испытание, посвященное изучению безопасности и эффективности лечения остеоартроза тазобедренного сустава с использованием клеточных технологий является законченным, а его результаты опубликованы. Несмотря на очевидное несовершенство и пилотный характер этого исследования, оно внушает определенный оптимизм в отношении перспектив использования клеточных технологий для лечения остеоартроза тазобедренного сустава. Вслед за публикацией результатов этого испытания в 2018–2019 гг. был инициирован ряд новых клинических испытаний, которые по состоянию на 15 мая 2021 г. еще не завершены, в связи с чем публикацию результатов этих испытаний можно ожидать не ранее 2022 г. Авторы данной публикации будут систематически следить за течением проанализированных клинических испытаний и своевременно информировать заинтересованного читателя об их результатах.

Заключение

Использование клеточных технологий для лечения остеоартроза тазобедренного сустава находится в стадии пилотного клинического эксперимента и в связи с этим пока не может быть предметом трансляции в сколько-нибудь широкую клиническую практику. Однако наличие нескольких текущих клинических испытаний с использованием разнообразных клеточных интервенций позволяет надеяться, что в среднесрочной перспективе в арсенале практических врачей могут появиться совершенно новые модальности для лечения остеоартроза тазобедренного сустава, базирующиеся на такого рода технологиях.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: государственное бюджетное финансирование.

Список литературы

1. Lespasio M.J., Sultan A.A., Piuze N.S. et al. Hip Osteoarthritis: A Primer. Perm J. 2018; 22: 17–84. doi: 10.7812/TPP/17-084.
2. Коксартроз первичный. Клинические рекомендации. Электронный ресурс [Primary coxarthrosis. Clinical guidelines. Elec-

tronic resource (In Russ.)]. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/koksartroz-pervichnyj_14033/ (дата обращения: 18.05.2021).

3. Корьяк В.А., Сороковиков В.А., Свистунов В.В., Шарова Т.В. Эпидемиология коксартроза. Сибирский медицинский журнал 2013; (8): 39–45 [Koryak V.A., Sorokovikov V.A., Svistu-

- nov V.V., Sharova T.V. Epidemiology of coxarthrosis. Siberian medicinskiy journal 2013; (8): 39–45 (In Russ.)).
4. Волокитина Е.А. Коксартроз и его оперативное лечение: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Курган 2003: 46 [Volokitina E.A. Coxarthrosis and its surgical treatment. Abstract dissertation. ... dr. med. sciences. Kurgan 2003: 46 (In Russ.)].
 5. Dall'Oca C., Breda S., Elena N. et al. Mesenchymal Stem Cells injection in hip osteoarthritis: preliminary results. Acta Biomed. 2019 Jan. 10; 90 (1-5): 75–80. doi: 10.23750/abm.v90i1-5.8084.
 6. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home> (дата обращения: 01.03.2021).
 7. Электронный ресурс Medical Subject Headings 2020. <https://meshb.nlm.nih.gov/search> (дата обращения: 01.03.2021).
 8. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01601951?term=NCT01601951&draw=2&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).
 9. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067870?term=NCT03067870&draw=2&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).
 10. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499056?term=NCT01499056&draw=1&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).
 11. Emadedin M., Liastani M.G., Fazeli R. et al. Long-Term Follow-up of Intra-articular Injection of Autologous Mesenchymal Stem Cells in Patients with Knee, Ankle, or Hip Osteoarthritis. Arch. Iran. Med. 2015; 18 (6): 336–344. doi: 015186/AIM.003.
 12. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03410355?term=NCT03410355&draw=2&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).
 13. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03608579?term=NCT03608579&draw=2&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).
 14. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03869229?term=NCT03869229&draw=2&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).
 15. Электронный ресурс ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03866330?term=NCT03866330&draw=2&rank=1> (дата обращения: 01.03.2021).

Поступила в редакцию 05.04.2021 г.

Сведения об авторах:

Сарана Андрей Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного образования медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; первый заместитель председателя Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга; 191023, Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., д. 1; заместитель главного врача по реабилитации Городской больницы № 40 Курортного района; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; e-mail: asarana@mail.ru; ORCID 0000-0003-3198-8990;

Красный Александр Борисович — кандидат медицинских наук, научный редактор редакционно-издательского отдела Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена; 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; e-mail: ramzai2002@mail.ru; SPIN-код: 7621-2185;

Голота Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент, начальник клинично-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации Городской больницы № 40 Курортного района; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; e-mail: golotaa@yahoo.com; ORCID 0000-0002-5632-3963; SPIN-код: 7234-7870;;

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

Щербак Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, главный врач Городской больницы № 40 Курортного района; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; заведующий кафедрой последипломного образования медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: sgsherbak@mail.ru; ORCID 0000-0001-5047-2792.

Применение мезенхимных стволовых клеток при заболеваниях почек и мочевыводящих путей: обзор литературы и собственный опыт

А.Н. Ремезова², А.А. Горелова^{1,2}, А.Н. Муравьев^{1,3}, А.И. Горелов^{2,4},
А.И. Горбунов¹, Т.И. Виноградова¹, Н.В. Заболотных¹, Н.В. Орлова¹,
М.Г. Шейхов¹, Н.М. Юдинцева⁵, Ю.А. Нащекина⁵, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Санкт-Петербургский медико-социальный институт

⁴ Городская Покровская больница, Санкт-Петербург

⁵ Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург

Application of mesenchymal stem cells in kidney and urinary tract diseases: literature review and own experience

A. Remezova², A. Gorelova^{1,2}, A. Muraviev^{1,3}, A. Gorelov^{2,4},
A. Gorbunov¹, T. Vinogradova¹, N. Zabolotnykh¹, N. Orlova¹,
M. Sheikhov¹, N. Yudintseva⁵, Yu. Nashchekina⁵, P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology

² St. Petersburg State University

³ St. Petersburg Medico-Social Institute

⁴ Pokrovskaya Municipal Hospital, St. Petersburg

⁵ The Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Введение. В последние годы все больше набирает популярность клеточная терапия заболеваний различных органов и тканей, в том числе широко исследуется применение мезенхимных стволовых клеток (МСК). Во многих исследованиях подтверждено наличие у данного типа клеток выраженных иммунорегулирующих свойств, опосредованных как прямым воздействием на клетки-мишени, так и с помощью сигнальных молекул и цитокинов. Данный обзор посвящен возможностям применения МСК при урологической патологии, в том числе описанию механизмов действия на иммунную систему человека, и перспективам использования

этого типа клеток в экспериментальной и клинической практике. Представлен собственный опыт изучения распределения мезенхимных стволовых клеток в различных тканях и органах на модели туберкулеза почек у кроликов. **Материал и методы исследования.** Исследование было проведено на 18 кроликах с туберкулезом почек, которым внутривенно вводились мезенхимные стволовые клетки, меченные суперпарамагнитными наночастицами оксида железа (SPION), с последующей визуализацией методом высокочувствительного нелинейного продольного магнитного ответа (NLR-M2). **Результаты.** Исследование распределения МСК в различных тканях и органах методом

NLR-M2 показало, через 48 ч после инъекции происходило накопление МСК в легких, селезенке, печени, паратрахеальных лимфатических узлах с последующим снижением их концентрации в течение 7 дней. Однако в пораженных туберкулезом почках концентрация меченых МСК не уменьшалась в течение всего времени наблюдения, что дополнительно подтверждено иммуногистохимическим анализом. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, совпадают с данными мировой литературы о способности миграции и накопления МСК в различных патологических очагах. **Заключение.** Метод NLR-M2 позволяет обнаружить клетки, меченные SPION, в различных органах и тканях, давая представление о перемещении мезенхимных стволовых клеток в организме.

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, хроническая болезнь почек, эффекты мезенхимных стволовых клеток

Summary

In recent years, cell therapy of diseases of various organs and tissues is gaining popularity, including the use of mesenchymal stem cells (MSCs). Many studies have

confirmed the presence of pronounced immunoregulatory properties in this type of cells, which are mediated both by direct action on target cells and by signaling molecules and cytokines. This review is devoted to the possibilities of using MSCs in urological pathology, including a description of the mechanisms of action on the human immune system and the prospects for using this type of cells in experimental and clinical practice. The article presents our own experience in studying the distribution of mesenchymal stem cells in various tissues and organs on a model of kidney tuberculosis in rabbits. **Material and methods.** The study involved 18 rabbits with kidney tuberculosis, which were injected intravenously with mesenchymal stem cells labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION), followed by highly sensitive nonlinear longitudinal magnetic response imaging (NLR-M2). **Results.** 48 hours after the injection, MSCs accumulated in the lungs, spleen, liver, paratracheal lymph nodes, and kidneys. **Conclusion.** The NLR-M2 method allows detecting SPION-labeled cells in various organs and tissues, giving an idea of the mesenchymal stem cells movement in the body.

Keywords: mesenchymal stem cells, chronic kidney disease, effects of mesenchymal stem cells

Введение

Мезенхимные стволовые клетки встречаются во многих человеческих тканях и могут быть культивированы в больших количествах *in vitro* [1]. Они являются мультипотентными и могут дифференцироваться в различные типы клеток, включая адипоциты, нейрональные клетки и остеокласты [2]. МСК способны выделять факторы роста, цитокины и хемокины, хотя во многом биологические механизмы этих клеток остаются неясными [3, 4]. Благодаря иммуномодулирующим и регенеративным способностям они являются объектом изучения во множестве клинических исследований в области лечения онкологических, аутоиммунных заболеваний, в трансплантологии и др. [5, 6].

Мезенхимные стволовые клетки: историческая справка

Впервые МСК были описаны Фриденштейном и соавт. как фибробластоподобные клетки, обладающие свойством прилипать к пластику при культивировании [7]. Эти клетки получили название колониеобразующих предшественников фибробластов (КОЕ-ф). Стволовая природа КОЕ-ф была подтверждена в мно-

гочисленных исследованиях [7–9]. В связи со способностью этих клеток к дифференцировке в различные клеточные линии мезенхимы (остеоидную, хондрогенную, адипогенную) они получили название мезенхимных стволовых клеток, или мезенхимных клеток-предшественников [10, 11]. В литературе чаще всего встречается термин «мезенхимные стволовые клетки». Независимо от используемой терминологии, во всех исследованиях имеются в виду прилипающие клетки, при культивировании *ex vivo* образующие колонии веретенообразно вытянутых клеток, по морфологии напоминающих фибробласты. Мезенхимные стволовые клетки первоначально были обнаружены в строме костного мозга, но затем найдены и в других органах, таких как плацента, пуповина, печень и жировая ткань [1]. Сегодня известно, что МСК присутствуют в большинстве органов и тканей. Эти клетки, известные как «покоящиеся» стволовые клетки, функционально являются репарационным клеточным депо для поддержания клеточного гомеостаза и регенерации тканей. На практике наиболее часто используются МСК, выделенные из костного мозга и жировой ткани, в связи с доступностью исходного материала и возможностью быстрого получения большого количества аутологических МСК пациента.

Основные характеристики и механизмы действия мезенхимных стволовых клеток

Мезенхимные стволовые клетки являются мультипотентными и могут дифференцироваться в различные типы клеток. Есть данные, что МСК в культуре могут пролиферировать до 19 удвоений, не теряя при этом способности к пролиферации и дифференцировке [12].

Подтверждена способность этих клеток дифференцироваться в адипогенном, остеогенном и хондрогенном направлениях [13–15], *in vitro* доказана способность МСК дифференцироваться в клетки, обладающие свойствами гладких миоцитов, уротелиальных и эндотелиальных клеток [16], хотя другие исследователи сомневаются в наличии таких множественных потенций [17]. МСК секретируют обширный спектр биоактивных макромолекул, как выполняющих регуляторную функцию, так и служащих для восстановления структуры поврежденной ткани [2].

Мезенхимные стволовые клетки имеют выраженные иммуносупрессивные свойства, способны оказывать регуляторное воздействие на иммунную систему, антипролиферативные и противовоспалительные эффекты, которые реализуются различными механизмами. Они способны ингибировать пролиферацию и функцию основных иммунных клеточных популяций, включая Т-клетки, В-клетки и НК-клетки, а также модулируют активность дендритных клеток и индуцируют регуляторные Т-клетки как *in vivo*, так и *in vitro* [18]. МСК вырабатывают множественные цитокины, факторы роста и сигнальные молекулы, обладающие способностью подавлять воспалительную реакцию и стимулировать неоангиогенез.

Влиянию МСК на пролиферацию и функцию Т-клеток посвящены многочисленные исследования. Показано, что МСК могут подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцированную аллоантигенами, митогенами, анти-CD3, анти-CD28-антителами, оказывают аналогичное влияние на Т-клетки памяти и наивные Т-клетки [19], а также CD4+ и CD8+ Т-клетки [20]. Ингибирование пролиферации Т-клеток МСК опосредуется как межклеточным взаимодействием [21, 22], так и высвобождением растворимых факторов, таких как интерферон- γ (IFN γ) и интерлейкин-1 β (IL-1 β) [23, 24], которые продуцируются постоянно или после перекрестного взаимодействия с клетками-мишенями.

Согласно исследованию G. Rep и соавт. иммуносупрессивная функция МСК вызывается IFN- γ совместно с любым из трех провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNF α), IL-1 α или IL-1 β у мышей [25]. Эти комбинации цитокинов вызывают экспрессию высоких уровней некоторых хемокинов, в первую очередь CXCL9, CXCL10 и CXCL11,

которые являются лигандами для Т-клеточного хемокинового рецептора CXCR3, и синтазы оксида азота (NOS) в МСК. Посредством хемокинов осуществляется миграция Т-клеток в непосредственной близости от МСК, где под действием оксида азота запускается каскад апоптоза Т-лимфоцитов [26]. По другим данным, МСК в присутствии IFN γ продуцируют индоламинпиррол-2,3-диоксигеназу (IDO), которая приводит к катаболизму незаменимой аминокислоты триптофана, что в свою очередь подавляет пролиферацию эффекторных клеток, в том числе Т-лимфоцитов [20].

Что касается влияния МСК на В-клетки иммунной системы, то следует отметить, что они ингибируют пролиферацию В-клеток, активированных антииммуноглобулиновыми антителами, анти-CD40L-антителами и цитокинами (IL-2 и IL-4). Кроме того, МСК нарушают функции В-клеток по выработке антител и секреции хемокиновых рецепторов CXCR4, CXCR5 и CCR7, отвечающих за хемотаксис к CXCL12 и CXCL13. Однако на экспрессию костимулирующих молекул В-клеток и продукцию цитокинов МСК не влияют [27]. Основной механизм подавления В-клеток объясняется физическим контактом между В-клетками и МСК, а также растворимыми факторами, высвобождаемыми последними. Это приводит к блокированию пролиферации В-клеток в фазе G0/G1 клеточного цикла без апоптоза [27, 28], в отличие от случая с Т-клетками.

Некоторые исследования показали, что МСК подавляют пролиферацию НК-клеток и продукцию IFN γ , предположительно, за счет IL-2 либо IL-15, а также частично ингибируют пролиферацию активированных НК-клеток [29]. Важную роль в опосредованном МСК подавлении пролиферации НК-клеток играют такие факторы, как трансформирующий фактор роста (TGF β 1) и простагландин E-2 (PGE-2) [30]. Однако в исследовании G.M. Spaggiari и соавт. было отмечено, что IL-2-активируемые НК-клетки эффективно лизировали аутологичные и аллогенные МСК. Основными рецепторами активации НК-клеток являются NKp30, NKG2D и DNAM-1, причастные к опосредованной НК-клетками цитотоксичности в отношении МСК, что связано с экспрессией на поверхности мезенхимных клеток лигандов для рецепторов ULBPs, PVR и Nectin-2 [31]. МСК нарушают дифференцировку моноцитов и CD34+ гемопоэтических стволовых клеток в дендритные клетки (DC) путем ингибирования ответа моноцитов к сигналам созревания, уменьшая экспрессию молекул, таких как CD40, CD86 и CD83, и препятствуя способности последних стимулировать пролиферацию наивных Т-клеток и секрецию IL-12 [32–36].

После взаимодействия МСК с DC миелоидного происхождения продуцируют TNF α в незначительных

количествах, в то время как плазматические DC продуцируют повышенное количество IL-10 и TNF α , играющих важную роль в созревании, миграции и представлении антигенов DC. Механизм индуцированного МСК ингибирования созревания, дифференцировки и функции DC, опосредуется PGE-2, высвобождаемым при контакте между клетками [37].

Таким образом, можно прийти к выводу, что МСК обладают выраженным иммуносупрессивным действием. Эти клетки приобретают данное свойство при стимуляции комбинациями IFN- γ с TNF α , IL-1 α или IL-1 β . Также подтверждено, что существует видовая вариация в механизмах опосредованной МСК иммуносупрессии: иммуносупрессия с помощью цитокин-премированных мышинных МСК посредством NO [25], тогда как иммуносупрессия с помощью цитокин-премированных человеческих МСК осуществляется через IDO [20]. Кроме того, при стимуляции воспалительными цитокинами как мышинные, так и человеческие МСК секретируют лейкоцитарные хемокины, которые служат для привлечения иммунных клеток в непосредственной близости от МСК, где наиболее активны NO или IDO. Следовательно, иммуносупрессия с помощью МСК, стимулированных воспалительными цитокинами, происходит за счет согласованного действия хемокинов и NO или IDO. Способность МСК к иммуносупрессии позволяет использовать эти клетки для подавления реактивности донорских Т-лимфоцитов к антигенам гистосовместимости тканей реципиента и предотвращения развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Некоторые работы, посвященные изучению миграции МСК к участкам повреждения или воспаления, продемонстрировали, что данное явление опосредуется хемотаксическими факторами, продуцируемыми иммунными клетками. Оказалось, что человеческие МСК реагируют в виде хемотаксиса на несколько факторов, включая фактор роста тромбоцитов (PDGF), VEGF, IGF-1, IL-8, костный морфогенетический белок (BMP)-4 и BMP-7 [38], а также на TNF α , который является ключевым регулятором пути NF- κ B. Путь NF- κ B играет важную роль в регуляции генов, влияющих на миграцию, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, а также на процессы воспаления [39]. В результате привлечение МСК в зону повреждения способствует быстрому восстановлению поврежденных тканей.

Все вышеперечисленные механизмы воздействия МСК на окружающие ткани лежат в основе их терапевтических эффектов при лечении разнообразных патологий, влияя на различные звенья иммунной системы и регулируя высвобождение сигнальных молекул. Необходимо четкое понимание взаимосвязи сигнальных молекул и МСК в микросреде для использования их при лечении конкретных нозологий.

Мезенхимные стволовые клетки в лечении заболеваний почек и мочевыделительной системы

Многие исследования посвящены изучению мезенхимных стволовых клеток с целью использования их способности дифференцироваться в различные клеточные линии мезенхимы в качестве дополнения к стандартной терапии болезней почек.

Благодаря своей сложной архитектуре и гетерогенности клеток почки являются наиболее сложным для регенерации органом мочеполовой системы, что делает разработку клеточной терапии почечной недостаточности трудной задачей. Восстановительные возможности МСК часто изучаются в условиях острого повреждения почек или хронического заболевания почек, когда количество функционирующей почечной паренхимы недостаточно для полноценного функционирования органа. По некоторым данным происходящие из костного мозга МСК способны дифференцироваться и в конечном итоге регенерировать несколько клеточных линий, включая эндотелиальные клетки клубочков, способствуя ангиогенезу в областях значительного повреждения почечной паренхимы [5]. Дополнительные эксперименты на мышинной модели ишемии-реперфузии почек показали, что большинство регенерированных клеток возникло из эпителиальных клеток почечных канальцев, происходящих от клеток реципиента [6].

МСК регулируют процесс репарации путем дифференцировки в несколько видов стромальных и/или поврежденных типов клеток, а также путем обеспечения микроокружения за счет взаимодействия со многими типами тканевых и иммунных клеток, таких как фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты. Считается, что это взаимодействие имеет решающее значение для создания микросреды для регенерации тканей и заживления ран [25].

Предполагается, что МСК из ближайшего окружения или костного мозга мигрируют в участки поврежденной ткани и высвобождают ряд факторов роста, таких как эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), PDGF, TGF β , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), ангиопоэтин-1 и фактор-1, полученный из стромальных клеток (SDF-1), все из которых могут влиять на развитие фибробластов и эндотелиальных клеток [3]. Это очень важное свойство МСК, которое можно использовать для усиления восстановления всех видов повреждений в организме.

Для определения ренопротекторных способностей системно вводимых МСК костного мозга при

повреждении почек использовалось множество моделей на животных [40, 41]. На мышинной модели повреждения почек, индуцированного введением цисплатина, инъецированные МСК дифференцировались в эпителиальные клетки канальцев [42], наблюдалось увеличение скорости пролиферации почечных канальцев и значительно снижался уровень мочевины в сыворотке.

По данным F. Tögel и соавт., на крысиной модели ишемии-реперфузии флуоресцентно меченые МСК вводились через 24 ч, а после эвтаназии эти клетки визуализировались в зоне базальных мембран клубочков. В результате исследования получены данные о нескольких ренопротекторных эффектах, включая восстановление функции почек, высокую скорость пролиферации и низкую частоту апоптоза после введения МСК. Однако в течение 3 дней после введения МСК не дифференцировались в фенотип канальцевых или эндотелиальных клеток. Таким образом, авторы пришли к выводу, что благоприятные эффекты МСК в первую очередь опосредуются сложными паракринными механизмами взаимодействия с клетками почечной паренхимы, а не их дифференцировкой в клетки-мишени [43].

В исследовании M. Morigi и соавт. мышам с цисплатин-индуцированным повреждением почек вводились МСК, полученные из пуповинной крови, что привело к выработке факторов роста и ингибированию медиаторов воспаления (IL-1 β и TNF- α) [42].

В литературе имеются данные о положительном влиянии костномозговых МСК при хронических воспалительных процессах [44, 45]. Н.В. Рогачева и соавт. провели исследование на крысах с индуцированным при помощи кишечной палочки пиелонефритом. После индукции хронического пиелонефрита наблюдалось развитие инфекционно-воспалительного процесса в почках, а также ухудшение функционального состояния почек. Введение МСК привело к кратковременному снижению воспалительного процесса в почках: уменьшение лейкоцитурии, протеинурии, бактериурии у 20% животных. При оценке функционального состояния почек отмечалось стойкое улучшение основных показателей. У животных, не получавших лечения, параметры, характеризующие развитие воспалительного процесса и функциональные нарушения почек, сохранялись. Оценка гуморального иммунитета выявила уменьшение уровня иммуноглобулина G и (IgG) C3-компонента комплемента в крови крыс с хроническим пиелонефритом. В результате оказалось, что МСК уменьшают выраженность воспалительной реакции и сглаживают негативные последствия длительно текущего воспаления. В свою очередь, показатели гуморального звена иммунитета также претерпевают изменения, что выражается в нормализации

нарушенных иммунологических показателей, что в свою очередь способствует лучшей морфологической сохранности нефронов в отдельных участках органа [46]. В вышесказанном заключаются иммуномодулирующие свойства МСК.

В последние годы все больше исследований посвящены роли МСК в регуляции толерантности к отторжению аллотрансплантата и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) из-за их иммуномодулирующих эффектов, таких как подавление реактивности донорских Т-клеток к антигенам гистосовместимости нормальных тканей реципиента [47]. Иммуномодулирующие эффекты МСК были оценены в клиническом исследовании восьми пациентов со стероидорезистентной РТПХ. В результате у 6 пациентов из 8 наблюдалось разрешение болезни и значительно увеличилась выживаемость по сравнению с пациентами, не получавшими МСК [48]. В последующем многоцентровом клиническом исследовании фазы II по оценке МСК для лечения стероидорезистентной острой РТПХ было проведено лечение 55 пациентов с помощью МСК [49]. Полный ответ достигнут у 30 пациентов, а еще у 9 пациентов наблюдалось клиническое улучшение. Побочных эффектов во время или сразу после инфузии МСК не наблюдалось.

M. Sudres и соавт. в своем исследовании обнаружили, что МСК не смогли предотвратить РТПХ у мышей, и связано это было с отторжением МСК [50]. Однако Y. Shi и соавт. обнаружили, что МСК могут продлевать выживаемость мышей с РТПХ [51]. Между этими двумя исследованиями было лишь одно различие, которое заключалось во времени введения МСК. M. Sudres и соавт. вводили МСК за 10–15 мин до индукции РТПХ, тогда как Y. Shi и соавт. — через 3 и 7 дней после трансплантации костного мозга. Вероятно, сроки введения МСК имеют значение для терапевтического эффекта. Еще одно исследование 2008 г. показало, что предварительная обработка TNF α перед трансплантацией может повысить эффективность приживления МСК [25]. Основываясь на том, что иммуносупрессивная способность МСК должна быть индуцирована воспалительными цитокинами, можно предположить, что введение МСК на пике воспаления может улучшить лечебный эффект.

В рандомизированном открытом клиническом исследовании у пациентов, перенесших трансплантацию почки, использование в качестве индукционной терапии аутологичных МСК привело к снижению частоты острого отторжения и риска оппортунистической инфекции, а также к более высокой скорости восстановления функции почек в течение первого месяца после операции по сравнению со стандартной индукционной терапией антителами против рецептора IL-2 [52].

Электрический сшивающе-режущий аппарат для сосудистых тканей Powered* Echelon Flex® PVS**



Особенности Powered* Echelon Flex® PVS**

Усовершенствованная форма клюва

- Узкая бранша (7 мм) в сочетании с клювовидной формой создана для атравматичной диссекции и маневрирования вокруг сосуда

Стабильность аппарата при прошивании тканей

- Автоматизированный процесс прошивания обеспечивает минимальное движение браншей устройства при пересечении и прошивании сосудов

Гемостаз¹

- Васкулярная кассета обеспечивает надежное формирование скоб благодаря:
 - улучшенному дизайну 2-х рядного скобочного шва
 - сокращенному расстоянию между скобами для минимизации подтекания
- толщина бранши увеличена на $\approx 10\%$ для достижения оптимальной компрессии

* Полное наименование медицинского изделия: Аппарат сшивающе-режущий усовершенствованный, с клювовидной браншей Echelon Flex 35 с изменяющимся углом рабочей части, эндоскопический, электрический, автономный

** ПиВиЭс

¹ По сравнению с предыдущим поколением аппаратов Echelon Flex®

² Этикон входит в группу компаний Джонсон & Джонсон. Формируя будущее хирургии
Регистрационное удостоверение РЗН 2017/5514 от 23.12.2019



ФАРМАСИНТЕЗ

Создавая лекарства, сохраняем жизни!

Рейтинг

Входит в тройку самых быстрорастущих технологических компаний России

Входит в ТОП-10 российских фармацевтических компаний по объемам выпуска лекарственных препаратов

Входит в ТОП-10 ведущих производителей по объему госпитальных закупок

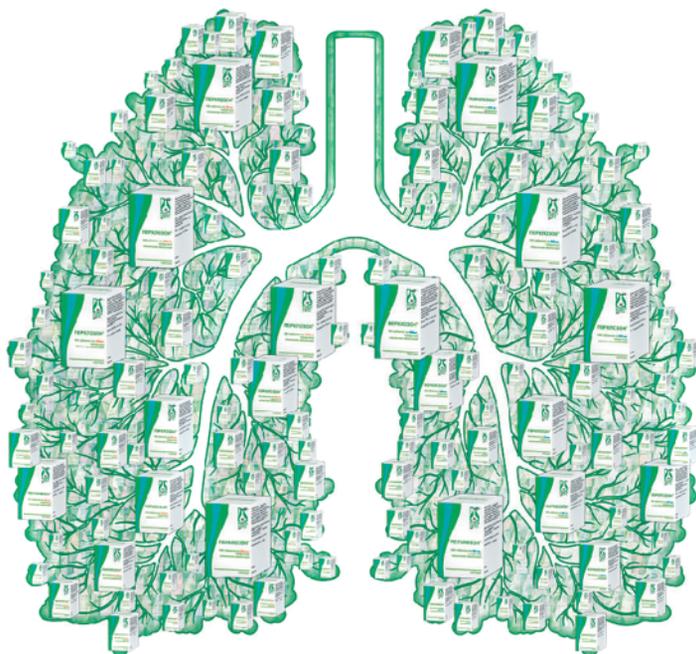
ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

**ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ**

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**

Реклама



В 2015 г. Перхлозон® официально вошел в перечень ЖНВЛП согласно распоряжению Правительства РФ от 30 декабря 2014 года №2782-р.

Кроме того, МСК используются в составе тканеинженерных конструкций, в том числе в нашем институте имеется положительный экспериментальный опыт применения их при пластике мочевого пузыря и уретры [53–56].

Собственный опыт

В нашем исследовании на модели туберкулеза почек у кроликов-самцов породы шиншилла (n=18) изучено распределение МСК в различных тканях и органах. МСК выделялись из аспирата костного мозга, взятого из гребня подвздошной кости. Выделение и культивирование МСК проводилось по описанной нами ранее методике [57]. Затем МСК метили суперпарамагнитными наночастицами оксида железа (SPION) для последующей идентификации клеток [57]. Меченные SPION мезенхимные стволовые клетки вводились внутривенно, а животные выводились из эксперимента на различных сроках (0, 2, 3 и 7-е сутки). Оценка распределения МСК в организме осуществлялась методом высокочувствительного нелинейного продольного магнитного ответа (NLR-M2) путем регистрации зависимостей ReM2 (H) и ImM2 (H). В течение 48 ч после инъекции меченные наночастицами МСК на-

капливались в легких, селезенке, тканях печени и паратрахеальных лимфатических узлах с последующим уменьшением их концентрации к 7-му дню. При этом в пораженных туберкулезом почках концентрация МСК не уменьшалась в течение всего времени наблюдения, что дополнительно подтверждено иммуногистохимическим анализом. Метод NLR-M2 позволил обнаружить клетки, меченные SPION, в низких концентрациях в различных органах и тканях, давая представление о перемещении мезенхимных стволовых клеток *in vivo* в организме после заражения туберкулезом.

Заключение

Применение МСК в различных экспериментальных и клинических исследованиях дало положительные результаты при различных патологиях. Открытым остается вопрос рутинного использования данных клеток. В научном мире до сих пор нет четких показаний к применению МСК в клинической практике. Наличие на данный момент многочисленных исследований о механизмах действия МСК говорит о сложности и неоднозначности их эффектов. Требуется накопление данных об отдаленных результатах применения МСК в плане их безопасности.

Список литературы

1. Лызииков А.Н. и др. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы. Проблемы здоровья и экологии 2015; 3: 4–8 [Lyzikov A.N. *et al.* Stem cells in regenerative medicine: achievements and prospects. *Problemy zdorov'ya i ekologii* 2015; 3: 4–8 (In Russ.)].
2. Caplan A.I. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *Journal of cellular physiology* 2007; 213 (2): 341–347. doi: 10.1002/jcp.21200.
3. Da Silva Meirelles L. *et al.* Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine & growth factor reviews* 2009; 20 (5–6): 419–427. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002.
4. Morigi M. *et al.* Life-sparing effect of human cord blood-mesenchymal stem cells in experimental acute kidney injury. *Stem cells* 2010; 28 (3): 513–522. doi: 10.1002/stem.293.
5. Ikarashi K. *et al.* Bone marrow cells contribute to regeneration of damaged glomerular endothelial cells. *Kidney international* 2005; 67 (5): 1925–1933. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00291.x.
6. Lin F. *et al.* Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *The Journal of clinical investigation* 2005; 115 (7): 1756–1764. doi: 10.1172/JCI23015.
7. Friedenstein A.J., Gorskaja J.F., Kulagina N.N. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Experimental hematology* 1976; 4 (5): 267–274.
8. Owen M. Marrow stromal stem cells. *Journal of cell science* 1988 (10): 63–76. doi: 10.1242/jcs.1988.Supplement_10.5.
9. Minguell J.J., Erices A., Conget P. Mesenchymal stem cells. *Experimental biology and medicine* 2001; 226 (6): 507–520. doi: 10.1177/153537020122600603.
10. Dennis J.E., Caplan A.I. Bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem cells handbook* 2004; 107–117. doi: 10.1007/978-1-59259-411-5_10.
11. Conget P.A., Minguell J.J. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. *Journal of cellular physiology* 1999; 181 (1): 67–73. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199910)181:1<67:AID-JCP7>3.0.CO;2-C.
12. Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю., Румянцев С.А. Технологии культивирования мезенхимальных стволовых клеток *ex vivo* для клинического использования. *Онкогематология* 2009; (3): 69–76 [Shamanskaya T.V., Osipova E.Yu., Rumyansev S.A. Ex vivo mesenchymal stem cell culture technologies for clinical use. *Onkogematologiya* 2009; (3): 69–76 (In Russ.)].
13. Campagnoli C. *et al.* Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2001; 98 (8): 2396–2402. doi: 10.1182/blood.V98.8.2396.
14. Götherström C. *et al.* Immunomodulatory effects of human foetal liver-derived mesenchymal stem cells. *Bone marrow transplantation* 2003; 32 (3): 265–272. doi: 10.1038/sj.bmt.1704111.
15. Guillot P.V. *et al.* Human first-trimester fetal MSC express pluripotency markers and grow faster and have longer telomeres than adult MSC. *Stem cells* 2007; 25 (3): 646–654. doi: 10.1634/stemcells.2006-0208.
16. Da Silva Meirelles L., Chagastelles P.C., Nardi N.B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues.

- Journal of cell science 2006; 119 (11): 2204–2213. doi: 10.1242/jcs.02932.
17. Fromigué O. et al. Distinct osteoblastic differentiation potential of murine fetal liver and bone marrow stroma-derived mesenchymal stem cells. Journal of cellular biochemistry 2008; 104 (2): 620–628. doi: 10.1096/fj.08-106302.
 18. Joshi L., Chelluri L.K., Gaddam S. Mesenchymal stromal cell therapy in MDR/XDR tuberculosis: a concise review. Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis 2015; 63 (6): 427–433. doi: 10.1007/s00005-015-0347-9.
 19. Krampfer M. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. Blood 2003; 101 (9): 3722–3729. doi: 10.1182/blood-2002-07-2104.
 20. Guan Q. et al. Inducible indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 and programmed death ligand 1 expression as the potency marker for mesenchymal stromal cells. Cytotherapy 2018; 20 (5): 639–649. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.02.003.
 21. Jiang X.X. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. Blood 2005; 105 (10): 4120–4126. doi: 10.1182/blood-2004-02-0586.
 22. Sotiropoulou P.A. et al. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. Stem cells 2006; 24 (1): 74–85. doi: 10.1634/stemcells.2004-0359.
 23. Rubtsov Y. et al. Molecular mechanisms of immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells: a new insight into the role of ICAM-1. Stem cells international 2017; 2017: 6516854–6516854. doi: 10.1155/2017/6516854.
 24. Liang C. et al. Interferon- γ mediates the immunosuppression of bone marrow mesenchymal stem cells on T-lymphocytes *in vitro*. Hematology 2018; 23 (1): 44–49. doi: 10.1080/10245332.2017.1333245.
 25. Ren G. et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. Cell stem cell 2008; 2 (2): 141–150. doi: 10.1016/j.stem.2007.11.014.
 26. Кузьмичева Л.В., Костычева К.М. Влияние оксида азота на апоптоз лимфоцитов. Современные наукоемкие технологии 2010; (2): 132–132 [Kuz'micheva L.V., Kostycheva K.M. Influence of nitric oxide on lymphocyte apoptosis. Sovremennye naukoemkie tekhnologii 2010; (2): 132–132 (In Russ.)].
 27. Augello A. et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. European journal of immunology 2005; 35 (5): 1482–1490. doi: 10.1002/eji.200425405.
 28. Corcione A. et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. Blood 2006; 107 (1): 367–372. doi: 10.1182/blood-2005-07-2657.
 29. Ryan J.M. et al. Interferon- γ does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. Clinical & Experimental Immunology 2007; 149 (2): 353–363. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03422.x.
 30. Sotiropoulou P.A. et al. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. Stem cells 2006; 24 (1): 74–85. doi: 10.1634/stemcells.2004-0359.
 31. Spaggiari G.M. et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. Blood 2006; 107 (4): 1484–1490. doi: 10.1182/blood-2005-07-2775.
 32. Wu J. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit dendritic cells differentiation and maturation by microRNA-23b. Bioscience Reports 2017; 37 (2): BSR20160436 doi: 10.1042/BSR20160436.
 33. Ramasamy R. et al. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle. Transplantation 2007; 83 (1): 71–76. doi: 10.1097/01.tp.0000244572.24780.54.
 34. Ivanova-Todorova E. et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells are more potent suppressors of dendritic cells differentiation compared to bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Immunology letters. 2009; 126 (1-2): 37–42. doi: 10.1016/j.imlet.2009.07.010.
 35. Nauta A.J. et al. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34+-derived and monocyte-derived dendritic cells. The Journal of Immunology 2006; 177 (4): 2080–2087. doi: 10.4049/jimmunol.177.4.2080.
 36. Jiang X.X. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. Blood 2005; 105 (10): 4120–4126. doi: 10.1182/blood-2004-02-0586.
 37. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood 2005; 105 (4): 1815–1822. doi: 10.1182/blood-2004-04-1559.
 38. Mishima Y., Lotz M. Chemotaxis of human articular chondrocytes and mesenchymal stem cells. Journal of Orthopaedic Research 2008; 26 (10): 1407–1412. doi: 10.1002/jor.20668.
 39. Böcker W. et al. IKK-2 is required for TNF α -induced invasion and proliferation of human mesenchymal stem cells. Journal of Molecular Medicine 2008; 86 (10): 1183–1192. doi: 10.1007/s00109-008-0378-3.
 40. Humphreys B.D., Bonventre J.V. Mesenchymal stem cells in acute kidney injury. Annu. Rev. Med. 2008; (59): 311–325. doi: 10.1146/annurev.med.59.061506.154239.
 41. Lin F. Renal repair: role of bone marrow stem cells. Pediatric Nephrology 2008; 23 (6): 851–861. doi: 10.1007/s00467-007-0634-8.
 42. Morigi M. et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. Journal of the American Society of Nephrology 2004; 15 (7): 1794–1804. doi: 10.1097/01.ASN.0000128974.07460.34.
 43. Tögel F. et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. American Journal of Physiology-Renal Physiology 2005; 289 (1): 31–42. doi: 10.1152/ajprenal.00007.2005.
 44. Ghannam S. et al. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications. Stem cell research & therapy 2010; 1 (1): 1–7. doi: 10.1186/scrt2.
 45. Newman R.E. et al. Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells. Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy) (Discontinued) 2009; 8 (2): 110–123. doi: 10.2174/187152809788462635.
 46. Рогачева Н.В. и др. Влияние мультипотентных стромальных клеток костного мозга на течение хронического пиелонефрита у крыс. Главный редактор 2011; 218 [Rogacheva N.V. i dr. Effect of multipotent bone marrow stromal cells on the course of chronic pyelonephritis in rats. Glavnyj redaktor 2011; 218 (In Russ.)].
 47. Le Blanc K., Ringden O. Mesenchymal stem cells: properties and role in clinical bone marrow transplantation. Current opinion in immunology 2006; 18 (5): 586–591. doi: 10.1016/j.coi.2006.07.004.
 48. Ringden O. et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. Transplantation 2006; 81 (10): 1390–1397. doi: 10.1097/01.tp.0000214462.63943.14.
 49. Le Blanc K. et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. The Lancet 2008; 371 (9624): 1579–1586. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60690-X.

50. *Sudres M. et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* but fail to prevent graft-versus-host disease in mice. *The Journal of Immunology* 2006; 176 (12): 7761–7767. doi: 10.4049/jimmunol.176.12.7761.
51. *Shi Y. et al.* Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell research* 2010; 20 (5): 510–518. doi: 10.1038/cr.2010.44.
52. *Tan J. et al.* Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307 (11): 1169–1177. doi: 10.1001/jama.2012.316.
53. Горелова А.А. и др. Тканеинженерные технологии в реконструкции уретры. *Медицинский альянс* 2018; (3): 75–82 [Gorelova A.A. *i dr.* Tissue engineering technologies in the reconstruction of the urethra. *Medicinskij al'yans* 2018; (3): 75–82 (In Russ.)].
54. Орлова Н.В., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И. и др. Экспериментальная реконструкция мочевого пузыря кролика с использованием аллогенных клеток различного тканевого происхождения. *Медицинский альянс* 2016; (1): 49–51 [Orlova N.V., Murav'ev A.N., Vinogradova T.I. *i dr.* Experimental reconstruction of the rabbit bladder using allogeneic cells of various tissue origin. *Medicinskij al'yans* 2016; (1): 49–51 (In Russ.)].
55. *Yudintceva N.M. et al.* Experimental bladder regeneration using a poly-L-lactide/silk fibroin scaffold seeded with nanoparticle-labeled allogenic bone marrow stromal cells. *International journal of nanomedicine* 2016; 11: 4521. doi: 10.2147/IJN.S111656.
56. *Yudintceva N.M. et al.* Application of the allogenic mesenchymal stem cells in the therapy of the bladder tuberculosis. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine* 2018; 12 (3): 1580–1593. doi: 10.1002/term.2583.
57. *Yudintceva N.M. et al.* Urethroplasty with a bilayered poly-D, L-lactide-co-ε-caprolactone scaffold seeded with allogenic mesenchymal stem cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2020; 108 (3): 1010–1021; doi: 10.1002/jbm.b.34453.

Поступила в редакцию 31.03.2021 г.

Сведения об авторах:

Ремезова Анна Николаевна — ординатор кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: urolog-remezovaanna@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8145-4159;

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

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

Горелов Андрей Игоревич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением урологии Городской Покровской больницы; 199106, Санкт-Петербург, Большой пр. В.о., д. 85; профессор кафедры урологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: gorelov_a_i@mail.ru; ORCID 0000-0002-2858-5317;

Горбунов Александр Игоревич — младший научный сотрудник направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: alx.urolog@gmail.com; ORCID 0000-0002-0656-4187;

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

Заболотных Наталья Вячеславовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: zabol-natal@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2946-2415;

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

Шейхов Магомедсадик Гасанович — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: sheykhov@mail.ru; ORCID 0000-0002-7072-7825;

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

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

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

Лапароскопическая уретеропластика с использованием графта слизистой щеки при туберкулезе мочеточника

А.А. Волков^{1,2}, О.Н. Зубань², Н.В. Будник¹

¹ Госпиталь для ветеранов войн Ростовской области, г. Ростов-на-Дону

² Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы

Laparoscopic ureteroplasty with buccal mucosa graft for ureteral tuberculosis

A. Volkov^{1,2}, O. Zuban², N. Budnik¹

¹ Hospital for War Veterans of the Rostov Region, Rostov-on-Don

² Moscow Scientific and Practical Center for Combating Tuberculosis of the Moscow City Health Department

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Введение. Туберкулез мочевой системы по-прежнему остается хирургическим заболеванием, и перспективным направлением в его лечении является разработка новых методов реконструкции мочевых путей. **Цель:** в данном клиническом наблюдении демонстрируется возможность применения лапароскопической буккальной уретеропластики у пациентки с туберкулезной облитерацией нижней трети мочеточника. **Материалы и методы исследования.** Пациентке выполнена лапароскопическая пластика нижней трети правого мочеточника с использованием тубуляризованного буккального графта. **Результаты.** Значимых послеоперационных осложнений не наблюдалось. Период наблюдения составляет 5 мес, обструкции мочевых путей не выявлено. **Заключение.** Данная операция может быть рекомендована как один из вариантов хирургического лечения обструктивной уропатии при нефротуберкулезе.

Ключевые слова: уретеропластика, графт слизистой оболочки щеки, туберкулез мочевой системы, облитерация мочеточника

Summary

Tuberculosis of the urinary system is still a surgical disease and a promising direction in its treatment is the development of new methods of reconstruction of the urinary tract. **Purpose.** This clinical case demonstrates the possibility of using laparoscopic buccal ureteroplasty in a patient with tuberculous obliteration of the lower third of the ureter. **Material and methods.** The patient, who was repeatedly operated for tuberculosis of the right kidney and ureter, underwent laparoscopic plastic surgery of the lower third of the right ureter using tubularized buccal graft. **Results.** No significant postoperative complications were observed in the patient. The observation period of the patient was 5 months, no obstruction of the urinary tract has been identified at the moment. **Conclusion.** This operation can be recommended as one of the options for the surgical treatment of obstructive uropathy in nephrotuberculosis, as an alternative to more complex reconstructive interventions.

Keywords: ureteroplasty, buccal mucosa graft, urinary tuberculosis, ureteral obliteration

Введение

Несмотря на несомненную эффективность консервативной противотуберкулезной терапии, реконструктивная хирургия продолжает играть важную роль в лечении туберкулеза мочевой системы (ТМС) [1, 2]. Современная комбинированная химиотерапия с разумным и нефронсохраняющим хирургическим вмешательством и строгим последующим наблюдением пациента является основой эффективного лечения ТМС [3].

Лапароскопическая реконструктивная хирургия возможна при ТМС, и туберкулезное поражение верхних мочевых путей (ВМП) не следует рассматривать как противопоказание к применению лапароскопического доступа [4, 5]. Дефицит ткани собственных ВМП при поражении их посттуберкулезным фиброзом создает значительные трудности для ликвидации obstructивной уropатии [6], а применение кишечных сегментов в этом случае не всегда оправдано, так как энтеропластики дают большой процент послеоперационных осложнений у этих пациентов [7].

Данные проблемы заставляют искать новые пути решения для восстановления проходимости ВМП — более безопасные для пациента, простые по технике и легко воспроизводимые другими хирургами. Лапароскопическая буккальная уретеропластика, возможно, является одним из этих путей.

Представляем клинический случай хирургического лечения пациентки с туберкулезной протяженной рецидивной стриктурой нижней трети мочеточника.

Клиническое наблюдение

Пациентка 30 лет, неоднократно оперирована по поводу кишечной непроходимости после аппендэктомии, в течение 10 лет отмечала постоянное частое болезненное мочеиспускание. В июне 2019 г. находилась на лечении по месту жительства с диагнозом: абсцесс правой почки. Проводилась антибактериальная терапия, выполнена катетеризация правого мочеточника. Согласно представленной медицинской документации абсцесс самостоятельно вскрылся в чашечно-лоханочную систему (ЧЛС). Рецидив заболевания возник через месяц, пациентка повторно госпитализирована, абсцесс также самостоятельно дренировался в ЧЛС. После этого женщина дважды находилась на стационарном лечении с диагнозом острого пиелонефрита справа. В декабре 2019 г. пациентке установлен диагноз: стриктура нижней трети правого мочеточника, уретерогидронефроз справа, по поводу чего тогда же выполнены уретероцистоанастомоз справа по Боари, стентирование правого мочеточника. Через месяц после удаления стента появились нарастающие

боли в правой поясничной области, повысилась температура тела.

Поступила 25.03.2020 в Госпиталь для ветеранов войн Ростовской области с жалобами на боли в поясничной области справа, общую слабость, периодическое повышение температуры тела до 40 °С, частое болезненное мочеиспускание. Состояние пациентки при поступлении расценено как тяжелое. В лабораторных анализах выявлены анемия, лейкоцитоз, эритроцитурия, лейкоцитурия. Рентгенограмма легких показала обызвествленный лимфатический узел в левом легком размерами до 10 мм. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены кальцификаты селезенки, умеренное количество свободной асцитической жидкости в подпеченочном и околосолезеночном пространствах и в обеих плевральных полостях. Спиральная компьютерная томография (СКТ) почек с контрастным усилением выявила полость в среднем сегменте правой почки, которая сообщается с ЧЛС (рис. 1), гидронефроз справа, признаки сужения пузырно-мочеточникового анастомоза справа.

27.03.2020 пациентка была оперирована в объеме цистоскопии с биопсией мочевого пузыря, ретроградной уретеропиелографии справа, стентирования правого мочеточника, резекции правой почки. При цистоскопии выявлено тотальное буллезно-язвенное поражение правой стенки мочевого пузыря, снижение его анестетического объема до 150 мл. При резекции почки в среднемедиальном ее сегменте выявлено шаровидной формы флюктуирующее образование диаметром до 3 см. Выполнена резекция среднего сегмента почки в пределах здоровых тканей с иссечением образования.

Патоморфологическое исследование тканей мочевого пузыря выявило резко выраженное хроническое



Рис. 1. Спиральная компьютерная томограмма почек с контрастным усилением пациентки с туберкулезной облитерацией нижней трети правого мочеточника. Стрелкой указано полостное образование, сообщающееся с чашечкой почки

воспаление с развитием грануляционной ткани с эозинофилами, одиночными гигантскими многоядерными клетками в воспалительном инфильтрате. В ткани почки обнаружен крупный очаг некроза с резко выраженным перифокальным воспалением, макрофагальные гранулемы без некроза с резко выраженными многоядерными клетками, полнокровие, дистрофические изменения эпителия канальцев, гиалиноз отдельных клубочков.

После консультации фтизиоуролога женщина начала прием противотуберкулезных препаратов по

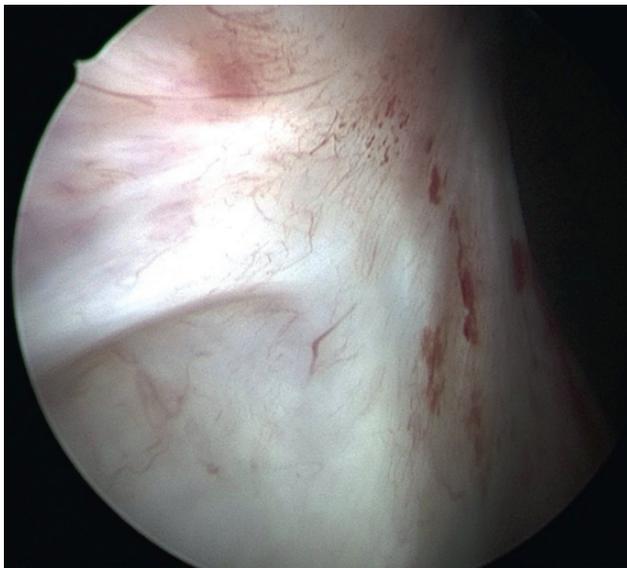


Рис. 2. Цистоскопическое исследование пациентки с туберкулезной облитерацией нижней трети правого мочеточника. В области устья правого мочеточника — рубцовая деформация



Рис. 3. Антеградная пиелоуретерография, облитерация мочеточника

месту жительства с диагнозом: туберкулез мочевого системы.

Через 6 нед пациентке был удален мочеточниковый стент. Через неделю возникли боли в области мочевого пузыря, частота мочеиспускания возросла до 40–50 раз за сутки малыми порциями. 23.06.2020 г. выполнена цистоскопия, гидробужирование мочевого пузыря, на фоне которого снизилась частота мочеиспусканий, установлено, что анестетический объем мочевого пузыря увеличился до 270 мл.

С середины августа 2020 г. женщина начала отмечать безболезненную припухлость в пояснице справа. СКТ почек выявила гидроуретеронефроз справа с нарушением выделительной функции правой почки, крупное кистозное образование по наружному контуру правой почки, исходящее из ее среднего сегмента, размерами 104×54×68 мм, расположенное частично в мягких тканях.

26.10.2020 пациентке выполнены цистоскопия, чрескожная нефростомия справа, пункция уриномы. При цистоскопическом исследовании по правой боковой стенке мочевого пузыря определяется рубцовая деформация, устье правого мочеточника не найдено (рис. 2).

При выполнении антеградной пиелоуретерографии справа выявлена облитерация правого мочеточника (рис. 3).

Так как у пациентки наблюдался выраженный дефицит тканей собственных ВМП, отсутствовал аппендикс и в анамнезе были многократные операции на брюшной полости, принято решение выполнить реконструкцию мочеточника с использованием буккального графта (БГ).

5.11.2020 выполнена операция: лапароскопическая пластика нижней трети правого мочеточника с использованием тубуляризированного БГ.

Техника операции

В брюшную полость установлено три лапароскопических порта. Создан карбоксиперитонеум. В правой половине малого таза визуализирован рубцовый конгломерат. Правый мочеточник со значительными техническими трудностями отделен от петли кишки, подвздошной артерии, затем отсечен по границе облитерации в пределах его здоровой ткани, дополнительно мобилизован проксимально на 3 см. Мочевой пузырь раздут изотоническим раствором натрия хлорида до 150 мл, на его правой верхнебоковой стенке выполнен разрез длиной 2 см, установленный ранее мочеточниковый катетер проведен через лоскут мочевого пузыря к свободному концу мочеточника. Длина дефекта мочеточника, которая требовала замещения, составила 4,5 см. На этом этапе выполнена десуффляция, мочеточник извлечен наружу через лапароскопический порт, рассечен продольно на 1 см. Параллель-

но осуществлен забор БГ размерами 45×20 мм. После обработки БГ он фиксируется монокрилом 4/0 на всем протяжении проксимального края мочеточника, установлен стент № 7 Ch, БГ ушит над стентом непрерывным монокриловым швом 4/0, не доходя 0,5 см до его дистального края. Выполнена инсуффляция углекислого газа, БГ с мочеточником погружен в брюшную полость, стент проведен в мочевой пузырь, неоуретер фиксируется к мочевому пузырю узловыми швами монокрилом 4/0, начиная с заранее наложенного шва, затем наложены дополнительные укрепляющие швы (рис. 4).

Область операции дополнительно васкуляризирована фиксированным лоскутом сальника на питающей ножке шириной 4 см.

Мочеточниковый стент удален через 6 нед.

Выполненное контрольное исследование установило проходимость анастомоза, слизистая оболочка неоуретера и устья розовая, остаточный гидронефроз не выявлен.

Обсуждение

Хотя у пациентов с распространенным ТМС существует выраженный перинефральный и периуретеральный фиброз, затрудняющий интраоперационное выделение почки и мочеточника, многие авторы при лапароскопических вмешательствах у пациентов с данной патологией отмечают успешность этих операций, малый процент конверсий и более гладкое течение послеоперационного периода по сравнению с открытыми операциями [8–10]. Так, Д.П. Холтобин (2020), анализируя хирургическое лечение 93 пациентов, которым выполнены органосохраняющие и органосохраняющие операции на почках лапароскопическим и открытым способом, пришел к выводу, что частота осложнений при лапароскопических операциях в 2,3 раза меньше [11], а А. Кутар и соавт. (2019), наблюдая 9 пациентов с протяженной туберкулезной стриктурой нижней трети мочеточника (средняя длина 9,3 см), которым выполнялась лапароскопическая реимплантация мочеточника с использованием лоскута по Боари, установили у них отсутствие обструкции и небольшое количество послеоперационных осложнений [12].

Ж.Н. Naude в 1999 г. впервые описал успешное применение БГ при туберкулезе мочеточника у 2 пациентов [13]. Мы имеем опыт буккальных уретеропластик по поводу туберкулезных стриктур и облитераций у 4 пациентов, выполненных по открытой методике с хорошими результатами [14].

Публикации, посвященные лапароскопическим буккальным уретеропластикам, являются единичными и описывают отдельные клинические наблюдения

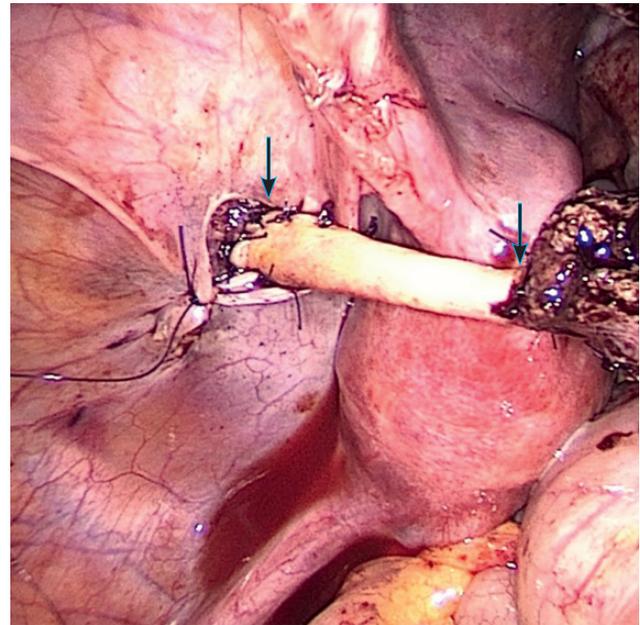


Рис. 4. Лапароскопическая уретеропластика тубулярным буккальным графтом у пациентки с туберкулезной облитерацией нижней трети правого мочеточника. Неоуретер сформирован, стрелками указаны его границы

пациентов, которым данные операции выполнены по поводу стриктур проксимального отдела мочеточника по методике частичного замещения дефекта — *onlay* со сроком без рецидивного послеоперационного наблюдения до одного года [15–17].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует длительно протекающий ТМС, скрывающийся под маской различных урологических заболеваний. Пациентке выполнен уретероцистоанастомоз по Боари, в результате чего на фоне активного язвенного воспаления в мочевом пузыре развилась облитерация мочеточника, а резекция почки привела к формированию мочевого свища. Проведение курса специфической терапии и своевременное отведение мочи ликвидировали деструктивный процесс. Лапароскопическая буккальная уретеропластика устранила обструктивную уропатию и при сроке наблюдения пациентки в течение 5 мес мы не наблюдаем обструкцию ВМП.

Заключение

Использование графта слизистой оболочки щеки в замещении мочеточника у пациентки с его туберкулезной облитерацией позволило добиться ликвидации обструкции мочевых путей и решило проблему дефицита ткани собственных верхних мочевых путей, которая актуальна при этом заболевании. Данная методика может быть перспективной в реконструктивной хирургии при туберкулезе мочевых путей.

Список литературы

1. Bansal P., Bansal N. The surgical management of urogenital tuberculosis our experience and long-term follow-up. *Urol Ann.* 2015; 7 (1): 49–52. doi: 10.4103/0974-7796.148606.
2. Gupta N.P., Kumar R., Mundada O.P. et al. Reconstructive surgery for the management of genitourinary tuberculosis: a single center experience. *J. Urol.* 2006; 175 (6): 2150–2154. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00310-7.
3. Ponnayyan N.K., Ganapath A.S., Ganapathy V. Spectrum of tuberculosis in urology: Case series and review of the literature. *Urol. Ann.* 2020; 12 (2): 107–111. doi: 10.4103/UA.UA_121_19.
4. Ghosh B., Sridhar K., Pal D.K. Laparoscopic Reconstruction in Post-Tubercular Urinary Tract Strictures: Technical Challenges. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech A.* 2017; 27 (11): 1121–1126. doi: 10.1089/lap.2016.0609.
5. Kim H.H., Lee K.S., Park K., Ahn H. Laparoscopic nephrectomy for nonfunctioning tuberculous kidney. *J. Endourol.* 2000; 14 (5): 433–437. doi: 10.1089/end.2000.14.433.
6. Волков А.А., Зубань О.Н. Обструктивная уропатия при нефротуберкулезе и результаты ее хирургической коррекции. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2009; 4: 59–61 [Volkov A.A., Zuban O.N. Obstructive uropathy in nephrotuberculosis and the results of its surgical correction. *Problemy tuberkulyoza i boleznej lyogkih* 2009; 4: 59–61 (In Russ)].
7. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Лапароскопическая кишечная пластика мочеточника. Эндоскопическая хирургия 2015; 21 (3): 8–12 [Komyakov B.K., Guliev B.G. Laparoscopic intestinal plastic of the ureter. *Endoskopicheskaya hirurgiya* 2015; 21 (3): 8–12 (In Russ)]. doi: 10.17116/endoskop.20152138-12.
8. Gupta R., Dorairajan L.N., Muruganandham K. et al. Laparoscopic ablative and reconstructive surgeries in genitourinary tuberculosis. *JSLs* 2014; 18 (3): e2014.00203. doi: 10.4293/JSLs.2014.00203.
9. Chibber P.J., Shah H.N., Jain P. Laparoscopic nephroureterectomy for tuberculous nonfunctioning kidneys compared with laparoscopic nephroureterectomy for other diseases. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech A.* 2005; 15 (3): 308–311. doi: 10.1089/lap.2005.15.308.
10. Li C., Yang Y., Xu L., Qiu M. Retroperitoneal laparoscopic nephroureterectomy with distal and intramural ureter resection for a tuberculous non — functional kidney. *Int. Braz. J. Urol.* 2018; 44 (6): 1174–1181. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0326.
11. Холтобин Д.П. Сравнительный анализ хирургического лечения туберкулеза почек открытым и лапароскопическим доступами. Вестник урологии 2020; 8 (4): 112–121 [Holtobin D.P. Comparative analysis of surgical treatment of renal tuberculosis by open and laparoscopic approaches. *Vestnik urologii* 2020; 8 (4): 112–121 (In Russ)]. doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-4-112-121.
12. Kumar A., Dangi A.D., Mukha R.P. et al. Can kidneys be saved in patients with urinary tuberculosis? A study in the era of modern chemotherapy and surgical armamentarium. *Int. J. Urol.* 2019; 26 (5): 551–557. doi: 10.1111/iju.13926.
13. Naude J.H. Buccal mucosal grafts in the treatment of ureteric lesions. *BJU Int.* 1999; 83: 751–754. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00019.x.
14. Волков А.А., Зубань О.Н., Будник Н.В., Саенко Г.И. Реконструкция мочеточника слизистой ротовой полости при его туберкулезном и ином поражении. Туберкулез и социально значимые заболевания 2019; 3: 30–36 [Volkov A.A., Zuban O.N., Budnik N.V., Saenko G.I. Reconstruction of the ureter of the oral mucosa with its tuberculosis and other lesions. *Tuberkulez i sotsialno-znachimyye zabolevaniya* 2019; (3): 30–35 (In Russ.)].
15. Li B., Xu Y., Hai B. et al. Laparoscopic onlay lingual mucosal graft ureteroplasty for proximal ureteral stricture: initial experience and 9-month follow-up. *Int. Urol. Nephrol.* 2016; 48 (8): 1275–1279. doi: 10.1007/s11255-016-1289-9.
16. Menegola C., Tavares P.M., Batezini N.S. et al. Laparoscopic ureteroplasty with buccal mucosa graft for long proximal ureteral stenosis: A step by step video. *Int. Braz. J. Urol.* 2020; 46 (6): 141–142. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0830.
17. Волков А.А., Зубань О.Н., Будник Н.В., Саенко Г.И. Хирургическое лечение протяженных стриктур и облитераций мочеточника с использованием графта слизистой ротовой полости — собственный опыт. Экспериментальная и клиническая урология 2020; 3: 124–131 [Volkov A.A., Zuban O.N., Budnik N.V., Saenko G.I. Surgical treatment of extended strictures and ureteral obliterations using oral mucosa graft. Our own experience. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2020; 3: 124–131 (In Russ.)]. doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-124-131.

Поступила в редакцию 17.03.2021 г.

Сведения об авторах:

Волков Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, начальник хирургического центра Госпиталя для ветеранов войн Ростовской области, г. Ростов-на-Дону; 344037, Ростов-на-Дону, Ростовская обл., ул. 26-я Линия, д. 27; научный сотрудник научно-клинического отдела Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы; 129226, Москва, ул. Докукина, д. 18; e-mail: Volkov73a@bk.ru; Autor ID 1038724; ORCID 0000-0001-8374-191X; Зубань Олег Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы; 129226, Москва, ул. Докукина, д. 18; e-mail: pan_zuban@msn.com; Autor ID 584866, ORCID 0000-0003-4459-0244; Будник Николай Валерьевич — кандидат медицинских наук, начальник Госпиталя для ветеранов войн Ростовской области, г. Ростов-на-Дону; 344037, Ростов-на-Дону, Ростовская обл., ул. 26-я Линия, д. 27; e-mail: budnik@rambler.ru; ORCID 0000-0002-9672-2571.

Желудочковые экстрасистолии у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией

А.Г. Обрезан^{1,2}, Н.В. Куликов¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург

Ventricular extrasystolia of young patients with arterial hypertension

A. Obrezan^{1,2}, N. Kulikov¹

¹ St. Petersburg State University

² International Medical Center "SOGAZ", St. Petersburg

© А.Г. Обрезан, Н.В. Куликов, 2021 г.

Резюме

В работе проведен анализ факторов, влияющих на частоту желудочковых экстрасистолий (ЖЭ) у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты исследований 980 больных АГ, из них 330 человек в возрасте от 24 до 45 лет (основная группа) и 650 больных среднего и старшего возраста (46–74 года) — группа сравнения. Исследование включало анализ данных электрокардиограмм (ЭКГ), холтеровского мониторирования ЭКГ, индекса массы тела (ИМТ), возраста, пола, результатов стандартного биохимического анализа крови. Диагноз ЖЭ устанавливали на основании результатов 24-часового холтеровского мониторирования. Критериями исключения были: пациенты с фракцией выброса менее 50% по данным эхокардиографии, с психическими и онкологическими заболеваниями. **Результаты.** Исследование больных с АГ молодого возраста показало, что молодые люди в 47% случаев не отмечали появления ЖЭ. Анализ корреляционных связей числа ЖЭ и пароксизмов ЖЭ у больных АГ молодого возраста показал, что их число коррелировало с уровнем калия в крови ($r=-0,38$; $p=0,04$), глюкозой ($r=-0,73$; $p=0,001$), показателями гепатоцитолита (АСТ ($r=0,70$; $p=0,03$), АЛТ ($r=0,38$; $p=0,05$), с альбумином ($r=0,40$; $p=0,003$)),

а у мужчин — с уровнем тестостерона в сыворотке крови ($r=0,83$; $p=0,009$). При наличии гипертонической болезни эпизоды ЖЭ чаще возникали у лиц более молодого возраста. У больных АГ старшего возраста число ЖЭ коррелировало с показателями липидного обмена. При оценке поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний было продемонстрировано, что число ЖЭ коррелировало с индексом массы тела при его значениях выше 25 кг/м^2 , то есть при избыточной массе тела или ожирении. Построена модель прогнозирования пароксизмов ЖЭ. К числу наиболее информативных признаков были отнесены отношение QT/QTc и возраст пациента на момент обследования. Точность прогноза составила 77,4% на обучающей и 77,4% при контрольной проверке. **Заключение.** Полученная дискриминантная модель может быть рекомендована для применения при обследовании больных АГ молодого возраста для выделения групп пациентов с риском эпизодов желудочковых пароксизмов до проведения холтеровского мониторирования.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, артериальная гипертензия, молодой возраст, модель прогноза

Summary

The authors analysed the factors impacting ventricular extrasystole (VE) incidence in young people with arterial hypertension (AH). **Materials and methods.** The results of 980 examinations of AH patients have been reviewed, 330 of them between 24 and 45 years of age (main arm), and 650 between 46 and 74 years of age. The study included review of ECG data, Holter ECG monitoring, body mass index (BMI), age, gender, standard blood biochemistry. VE was diagnosed on the basis of 24-hours' Holter monitoring. The following exclusion criteria were applied, ejection fraction less than 50% based on echocardiography, oncology and mental patients. **Results.** The study of young AH patients demonstrated that VE and paroxysms in this group correlated with potassium blood level ($r=-0.38$, $p=0.04$), glucose ($r=-0.73$, $p=0.001$), LFT (AST ($r=0.70$, $p=0.03$), ALT ($r=0.38$, $p=0.05$), albumin ($r=0.40$, $p=0.003$)), and testos-

terone blood serum level in males ($r=0.83$, $p=0.009$). In case of hypertension, VE paroxysms were more frequent in younger patients. In AH patients more advanced in age VE correlated with lipid metabolism. Analysis of behavioral cardiovascular risk factors showed that the number of VE correlated with body mass index if the latter exceeded 25, i.e. in overweight or obese patients. A model was designed to forecast VE paroxysms. Age and QT/QTc ration were considered the most informative. The forecast was 77,4% accurate in the learning sample, and 77,4% in the control one. **Conclusion.** The discriminative model developed may be recommended to examine young AH patients in order to single out groups of patients with VE paroxysms' risks prior to Holter monitoring.

Keywords: ventricular extrasystole (VE), arterial hypertension (AH), young patients, forecast model

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой основной фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, поскольку приводит к атеросклерозу, ишемической болезни сердца (ИБС), хроническому заболеванию почек, заболеванию периферических артерий, сердечной недостаточности и инсульту [1, 2]. Эпидемиологические исследования выявили связь АГ с широким спектром желудочковых экстрасистол (ЖЭ), которые могут существенно влиять на прогноз заболеваемости и смертности пациентов с АГ [3].

Желудочковые экстрасистолы являются, наряду с предсердными экстрасистолиями, наиболее распространенным видом нарушений сердечного ритма. Часто ЖЭ являются «идиопатическими», то есть возникающими без явных причин. На «идиопатические желудочковые аритмии» приходится 10% всех диагнозов желудочковых аритмий. Наиболее часто встречающийся вид желудочковых аритмий — ЖЭ [3–5]. Желудочковые экстрасистолы по общепризнанной прогностической классификации желудочковых аритмий (Bigger J.T., 1984) в большинстве своем являются доброкачественными, то есть не требующими специальной терапии. В то же время есть исследования, показывающие, что ЖЭ могут способствовать развитию кардиомиопатии и сердечной недостаточности, хотя и в этом случае кардиомиопатия, вызванная ЖЭ, является потенциально обратимым состоянием, и функция левого желудочка (ЛЖ) улучшается при подавлении ЖЭ [6, 7]. В то же время метаанализ исследований у взрослых без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с ЖЭ показал более

высокую смертность от всех причин, от ССЗ, повышенный риск развития ИБС (95% ДИ от 1,28 до 2,31), по сравнению с теми, у кого нет ЖЭ, и этот риск повышается при наличии ССЗ, в частности, инфаркта миокарда [8, 9].

У пациентов с АГ ЖЭ встречаются примерно в 15% случаев [10]. АГ вызывает структурные изменения, в частности, гипертрофию ЛЖ, с последующими электрофизиологическими изменениями в ткани миокарда желудочков, которые могут привести к появлению ЖЭ, желудочковой тахикардии (ЖТ) и внезапной сердечной смерти (ВСС). Показано, что у 75–80% больных ИБС причиной ВСС является фибрилляция желудочков (ФЖ), которой предшествует ЖЭ, переходящая сначала в неустойчивую, а затем в устойчивую ЖТ и далее — в ФЖ с асистолией и развитием клинической смерти [9, 10]. Среди осложнений АГ в последние годы чаще стали наблюдать пароксизмальные ЖЭ, которые верифицируют лишь в 16,2% случаев [9].

Частота ЖЭ связана с несколькими ковариатами, в основном с факторами риска ССЗ, сосудистым ремоделированием и повышенным синтезом эндотелиальных вазоконстрикторных факторов, социально-экономическим статусом: суммарно было обнаружено 17 значимых факторов риска ЖЭ [9].

С патофизиологической точки зрения наличие гипертрофии ЛЖ, вероятно, является наиболее значимым фактором развития ЖЭ у больных АГ. Электрофизиологические изменения, связанные с гипертрофией ЛЖ, неоднородны по всей гипертрофированной ткани, а фиброз миокарда создает области электрической нестабильности, то есть зоны с патологической автономной продукцией и циркуляцией электрических импульсов, частично изолированные фиброзной тка-

нюю от синусного узла, которые могут формировать субстрат для ЖЭ. Кроме того, такие пациенты часто получают лечение, которое может привести к дисбалансу электролитов (в частности, гипокалиемии и гипомagneмией), что, в свою очередь, может быть пусковым фактором ЖЭ. Показана корреляция размеров ЛЖ с фактом и числом ЖЭ в различных исследованиях [11–13], но было высказано предположение, что гипертрофия ЛЖ не вызывает повышенную склонность к повторным эпизодам ЖЭ, а скорее ЖЭ являются маркерами гипертрофии ЛЖ и ишемии миокарда [14].

Частые ЖЭ повышают риск развития обратимой кардиомиопатии дилатационного типа [15], и у некоторых пациентов, даже с бременем ЖЭ от суточного количества комплексов на холтеровском мониторинге, развивается обратимая кардиомиопатия, вызванная ЖЭ [16].

Цель

Целью исследования был анализ факторов, влияющих на частоту желудочковых экстрасистол у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией с построением дискриминантной модели оценки прогноза пароксизмов.

Материалы и методы исследования

Всего проанализированы результаты исследования 980 больных АГ, из них 330 человек в возрасте от 22 до 45 лет (основная группа) и 650 больных (группа сравнения) среднего и старшего возраста (46–74 года) по градации ВОЗ в 2016–2020 гг. Исследование включало анализ данных электрокардиограмм (ЭКГ), холтеровского мониторирования ЭКГ, индекса массы тела (ИМТ), возраста, пола, результатов стандартного биохимического анализа крови. Диагноз ЖЭ был поставлен на основании результатов 24-часового холтеровского мониторирования. Критериями исключения были: пациенты с фракцией выброса менее 50% по данным эхокардиографии, с психическими и онкологическими заболеваниями. Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных

программ SPSS. Для построения модели многомерного дискриминантного анализа был осуществлен пошаговый отбор высокоинформативных параметров и проведена оценка точности прогноза.

Результаты и их обсуждение

При обследовании пациентов с АГ молодого возраста были диагностированы следующие сопутствующие заболевания: хронический гастрит — 8% случаев; гастродуоденит — 2%; ГЭРБ — 1,3%; дискинезия желчевыводящих путей — 1,3%; неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — 2,7%; хронический панкреатит — 0,3%; желчекаменная болезнь — 0,3%; тиреоидит — 0,7% случаев, гипертиреоз — 0,3%; тиреотоксикоз — 0,3%; гипотиреоз — 0,3%; аденома щитовидной железы — 0,3%; атеросклероз брахиоцефальных артерий — 0,3%; диффузный фиброаденоматоз — 0,7%; остеохондроз — 5,3%; дорсопатия отделов позвоночника — 4,7%; остеоартроз — 0,7%; дисциркуляторная энцефалопатия — 0,3% случаев; сахарный диабет (СД) 2-го типа — 4,0%; ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 1,3%; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 1,3%. Заболевания органов дыхания были зарегистрированы в 2,7% случаев (хронический синусит, хронический тонзиллит, хронический ринит), атопический дерматит — в 0,3%; варикозная болезнь нижних конечностей — в 0,3%, хронический геморрой — в 0,3%; аденома тела матки — в 0,3% случаев. В 42% случаев у пациентов не было диагностировано сопутствующих заболеваний.

Подавляющее большинство (86%) пациентов молодого возраста с АГ имели индекс массы тела выше 25, диагноз ожирения (I–II стадии) был поставлен пациентам в 20% случаев.

Основные характеристики групп с артериальной гипертензией в зависимости от возраста представлены в табл. 1.

В основной группе больных АГ молодого возраста минимум одна ЖЭ за 24-часовой мониторинг была зарегистрирована у 92% участников, при этом не было различий по числу ЖЭ в среднем между группами мужчин и женщин.

Таблица 1

Характеристика больных артериальной гипертензией в зависимости от возраста

Характеристика	Группа больных молодого возраста (основная группа), n=500	Группа больных старше 45 лет (группа сравнения), n=1 380	Достоверность различий
Возраст, годы	37,6±2,4	67,2±4,3	p<0,05
Мужчины, %	42% (210)	40% (540)	p>0,05
Женщины, %	58% (290)	60% (820)	p>0,05
Индекс массы тела, ед.	27,6±2,8	30,4±4,1	p>0,05

Анализ корреляционных связей исследуемых параметров показал, что были обнаружены корреляции числа ЖЭ со стадией гипертонической болезни (ГБ): чем выше стадия ГБ, тем больше определялось ЖЭ ($r=0,42$; $p=0,049$); с уровнем глюкозы плазмы ($r=-0,73$; $p=0,001$), калия ($r=-0,38$; $p=0,04$). Появление парных и групповых ЖЭ дополнительно коррелировало с повышенным риском ССЗ ($r=0,85$; $p=0,0001$), с АСТ ($r=0,70$; $p=0,03$), с АЛТ ($r=0,38$; $p=0,05$), с альбумином ($r=0,40$; $p=0,003$), а у мужчин — и с уровнем тестостерона в сыворотке крови ($r=0,83$; $p=0,009$). Пароксизмы ЖЭ коррелировали с возрастом ($r=-0,44$; $p=0,05$), риском сердечно-сосудистых (СС) событий ($r=0,72$; $p=0,009$).

В группе сравнения у больных старше 45 лет за 24-часовой мониторинг ЖЭ были зарегистрированы у 99% участников, при этом, как и в основной группе больных, не было различий в среднем по числу ЖЭ между группами мужчин и женщин. Выявлены корреляции числа ЖЭ с липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП) ($r=0,47$; $p=0,004$), триглицеридами (ТГ) ($r=0,38$; $p=0,004$), с коэффициентом атерогенности ($r=0,32$; $p=0,016$). Парные и групповые ЖЭ коррелировали с стадией ГБ ($r=0,30$; $p=0,05$), повышенным риском ССЗ ($r=0,37$; $p=0,05$), с липопротеинами низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) ($r=0,26$; $p=0,05$ и $r=0,30$; $p=0,048$ соответственно), АСТ ($r=0,70$; $p=0,03$), с альбумином ($r=0,37$; $p=0,003$), триглицеридами. Групповые ЖЭ чаще встречались у женщин по сравнению с мужчинами ($p=0,031$). Пароксизмы ЖЭ коррелировали с концентрацией мочевины в сыворотке крови ($r=-0,29$; $p=0,048$), с общим белком ($r=0,29$; $p=0,044$).

В обеих группах отмечалась корреляция числа ЖЭ с ИМТ при его значениях выше 25, то есть только в случае избыточной массы тела или ожирения этот показатель был фактором риска увеличения ЖЭ ($r=0,51$; $p=0,039$).

Таким образом, в группе молодых больных АГ отмечалось увеличение числа ЖЭ, прирастающее с прогрессированием гипертонической болезни, при нарушениях углеводного обмена. Повышение калия в крови, напротив, было ассоциировано с меньшим числом ЖЭ. Эти данные согласуются с многочисленными исследованиями, показывающими, что гипокалиемия встречается у 20% госпитализированных пациентов и связана с увеличением частоты фибрилляции желудочков и предсердий [17]. В одном экспериментальном исследовании на миоцитах крыс с гипокалиемией (снижение уровня внеклеточного K^+ с 5,0 до 2,7 ммоль/л) желудочковые миоциты и канальцевые миоциты предсердий дополнительно демонстрировали раннюю постдеполяризацию, связанную с перегрузкой Ca^{2+} . Управляемая током Na^+ ранняя постдеполяризация в клетках стала возможной из-за гиперполяризации мембраны во время гипокалиемии [17].

Интересным представляется корреляция числа ЖЭ с уровнем глюкозы плазмы ($r=-0,73$; $p=0,001$). В ранее проведенных исследованиях было показано, что гипогликемия вызывает аритмию у пациентов с СД 1-го типа, а также связана с повышенной смертностью у пациентов с СД 2-го типа, получающих интенсивную глюкозоснижающую терапию (исследование Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes — ACCORD) [18]. В эксперименте тяжелая гипогликемия приводила к удлинению интервала $Q-T$, желудочковой тахикардии, атриовентрикулярной блокаде II и III степени и в конечном итоге — к остановке сердца и дыхания. По мнению авторов статьи, степень удлинения интервала $Q-T$, по-видимому, зависела от нескольких факторов, включая предшествующую гипогликемию, продолжительность СД и вегетативную сердечную neuropathic [18]. Наблюдательные исследования указывают на суточные различия в характере электрокардиографических изменений во время гипогликемии с большим удлинением $Q-Tc$ в дневное время, тогда как риск брадиаритмий может увеличиваться во время сна. В исследовании 2482 мужчин, не страдающих СД [19], низкий уровень глюкозы в плазме натощак был связан с повышенным риском сердечно-сосудистых событий (ССС). В течение наблюдения (межквартильный размах 18,5–25,3 года) было зарегистрировано 6,1% случаев СД, 12,8% фатальных сердечно-сосудистых событий и 74 (2,9%) инцидента ЖЭ. В многофакторном анализе с поправкой на возраст, систолическое АД, статус курения, холестерин ЛПНП и ЛПВП и С-реактивный белок, ЧСС желудочковой аритмии на 1 ммоль/л повышения исходного уровня глюкозы натощак составили 0,58 (95% ДИ 0,34–0,98), и эти результаты не изменились после дальнейшей корректировки на ИМТ, потребление алкоголя, триглицеридов и наличие ишемической болезни сердца в анамнезе (0,50; 95% ДИ 0,28–0,89). Авторы этой работы подчеркивают, что необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов в других группах населения [19, 20].

В проведенном исследовании у большинства пациентов уровень глюкозы был в норме ($4,96 \pm 1,72$ ммоль/л), снижения концентрации глюкозы ниже нормы не было зарегистрировано. После исключения случаев СД 2-го типа взаимосвязь числа ЖЭ и глюкозы осталась прежней при более высоком уровне достоверности ($r=-0,74$; $p=0,0001$).

В обеих группах отмечалась корреляция числа ЖЭ с ИМТ при его значениях выше 25, то есть только в случае избыточной массы тела или ожирения этот показатель был фактором риска увеличения ЖЭ ($r=0,51$; $p=0,039$). Сопутствующие заболевания (в том числе диагностированный СД 2-го типа у 4% обследованных) не влияли на число ЖЭ и пароксизмы ЖЭ.

Таблица 2

Характеристика переменных модели выявления лиц высокого риска развития эпизодов желудочковой экстрасистолии

Шаг	Введенные	Лямбда Уилкса							
		Статистика	ст.св1	ст.св2	ст.св3	точное значение F			
						статистика	ст.св1	ст.св2	Знч.
1	QT/QTc	0,716	1	1	91,000	36,074	1	91,000	0,000
2	Возраст на момент исследования	0,662	2	1	91,000	22,985	2	90,000	0,000
На каждом шаге включается переменная, минимизирующая индикатор «лямбда Уилкса»									
Минимум частного F-включения равен 3,84									
Максимум частного F-исключения равен 2,71									

Таблица 3

Коэффициенты линейных классифицирующих функций эпизодов желудочковой экстрасистолии

Параметр	Группа низкого риска развития пароксизмов желудочковой экстрасистолии	Группа высокого риска развития пароксизмов желудочковой экстрасистолии
Возраст на момент исследования	0,612	0,521
QT/QTc	0,179	0,582
Константа	-12,472	-12,333

Таким образом, в группе молодых больных АГ отмечалось увеличение числа ЖЭ с прогрессированием гипертонической болезни, при нарушениях углеводного обмена. Повышение уровня калия и глюкозы в крови, напротив, было ассоциировано с меньшим числом ЖЭ. В группе среднего и старшего возраста важным элементом патогенеза ЖЭ являлось нарушение липидного обмена. Нарушение метаболизма холестерина ведет к каскаду патологических событий, в том числе и усугублению течения ГБ, и при парных и групповых ЖЭ в этой группе число ЖЭ увеличивалось с прогрессированием ГБ.

Учитывая взаимосвязь различных параметров и их разнонаправленное действие на развитие ЖЭ, для их комплексной оценки были применены многофакторный дискриминантный анализы для оценки ведущих факторов риска пароксизмов ЖЭ.

При построении варианта модели прогноза у лиц молодого возраста с АГ на основе данных параметров физикального обследования больного (пол, возраст, рост, масса тела, индекс массы тела, частота сердечных сокращений в минуту — ЧСС, АДсист/диаст), стандартного биохимического обследования (23 показателя рутинного биохимического исследования) и данных ЭКГ были отобраны следующие признаки (табл. 2).

К группе высокого риска развития пароксизмов ЖЭ относится пациент с большим значением соответствующей классифицирующей линейной дискриминантной функции (табл. 3).

Построенная дискриминантная модель показала точность прогноза на обучающей выборке 77,4%, при процедуре кросс-проверки — 77,4% (при кросс-проверке каждое наблюдение классифицируется функциями, выведенными по всем наблюдениям, за исключением его самого), что позволяет рекомендовать ее для выделения группы пациентов с АГ до 45 лет с высоким риском пароксизмов ЖЭ, которые могут быть причиной развития тяжелой сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, в результате исследования выявлено, что для молодых лиц с АГ ведущим патологическим процессом, приводящим к увеличению частоты развития ЖЭ и появлению пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии, определяемых при проведении холтеровского мониторирования, являются нарушения проводимости в миокарде, которые и вызывают/сопровождаются патологическими нарушениями, наблюдаемыми при физикальном, биохимическом и ЭКГ-исследовании. Полученная дискриминантная модель может быть рекомендована для выделения групп риска эпизодов пароксизмов ЖЭ

до проведения холтеровского мониторирования, что позволит значительно снизить экономические затраты и повысит доступность холтеровского мониторирования ЭКГ для лиц, действительно нуждающихся в данном обследовании.

Выводы

1. У людей молодого возраста, страдающих артериальной гипертензией, в значительном числе случаев отмечается разнообразная сопутствующая «внесердечная» патология, вероятно являющаяся дополнительной функциональной или структурной основой нарушений сердечного ритма.
2. Исследование больных с артериальной гипертензией молодого возраста показало, что факт возникновения и число желудочковых экстрасистол имеют разнонаправленные ассоциации с различными метаболическими параметрами (уровнями калия, глюкозы, гепатоцитолита).
3. Пароксизмальные нарушения ритма сердца чаще возникают у лиц более молодого возраста при наличии гипертонической болезни и предшествующих желудочковых экстрасистол.

4. У больных артериальной гипертензией старшего возраста число желудочковых экстрасистол ассоциировано с атерогенной дислипидемией, составляющей основу развития и/или прогрессирования кардиосклероза.
5. Отрицательные корреляционные взаимосвязи уровней гликемии и экстрасистол указывают на зависимость нарушений сердечного ритма от достаточности метаболического субстрата.
6. При оценке антропометрических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний продемонстрировано, что число желудочковых экстрасистол коррелирует с индексом массы тела, но достоверно — при его значениях выше 25 кг/м², то есть проаритмогенное влияние массы тела реализуется преимущественно при развитии избытка массы тела или ожирения.
7. Модель прогнозирования эпизодов пароксизмов желудочковой экстрасистолы у больных артериальной гипертензией молодого возраста в значительной степени основывается на показателе QT/QTc; точность прогноза составила 77,4% на обучающей выборке и 77,4% — при контрольной проверке.

Список литературы

1. Angeli F., Reboldi G., Trapasso M. et al. European and US guidelines for arterial hypertension: similarities and differences. *Eur. J. Intern. Med.* 2019; 63: 3–8. doi: 10.1016/j.ejim.2019.01.016.
2. Агафонова О.В., Гриценко Т.А., Богданова Ю.В. и др. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. И.Л. Давыдкина, Ю.В. Шукина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2020: 840. ISBN 978-5-9704-5545-6 [Agafonova O.V., Griitsenko T.A., Bogdanova Yu.V. et al. Polyclinic therapy: textbook / ed. I.L. Davydkina, Yu.V. Shchukina. 2nd ed., revised and add. Moscow: GEOTAR-Media 2020: 840. ISBN 978-5-9704-5545-6 (In Russ.)].
3. Lip G.Y., Coca A., Kahan T. et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017; 19 (6): 891–911. doi: 10.1093/europace/eux091.
4. Gaita F., Giustetto C., Di Donna R. et al. Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 364–370. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01403-6.
5. Kennedy H.L., Whitlock J.A., Sprague M.K. et al. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 193–197. doi: 10.1056/NEJM198501243120401.
6. Yarlagadda R.K., Iwai S., Stein K.M. et al. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation* 2005; 112: 1092–1097. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546432.
7. Baman T.S., Lange D.C., Ilg K.J. et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010; (7): 865–869. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.03.036.
8. Myerburg R.J., Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 7th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 2004: 2400.
9. Varvarousis D., Kallistratos M., Poulimenos L. et al. Cardiac arrhythmias in arterial hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2020; 22: 1371–1378. doi.org/10.1111/jch.13989.
10. Von Rotz M., Aeschbacher S., Bossard M. et al. Risk factors for premature ventricular contractions in young and healthy adults. *Heart* 2017 May; 103 (9): 702–707. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309632. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27798051.
11. McLenachan J.M., Henderson E., Morris C.I., Dargie H.J. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 787–792. doi: 10.1056/NEJM198709243171302.
12. Chatterjee S., Bavishi S., Sardar P. et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and persistent arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114: 1049–1052. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.015.
13. Simpson R.J., Jr., Kashio V.E., Crowe R.S. et al. Association of ventricular premature beats with electrocardiographic assessment of left ventricular mass in African American and white male and female populations (Risk of Atherosclerosis in Communities). *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 49–53. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01271-6.
14. Gali J.K., Kadakia S., Cooper R.S., Liano Y.L. Effect of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 1277–1282. doi: 10.1016/S0735-1097(10)80135-4.
15. Lip G.Y., Felmeden D.C., Li-Saw-Hee F.L., Beevers D.G. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive ‘cardiomyopathy’? *Eur. Heart J.* 2000 Oct; 21 (20): 1653–1665. doi: 10.1053/euhj.2000.2339.

16. Cha Y.M., Lee G.K., Klarich K.W., Grogan M. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: A treatable condition. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2012; 5 (1): 229–236. doi: 10.1161/CIRCEP.111.963348.
17. Gopinathannair R., Etheridge S.P., Marchlinski F.E. et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies Mechanisms, Recognition, and Management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (15): 1714–1728. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.038.
18. Tazmini K., Frisk M., Lewalle A. et al. Hypokalemia Promotes Arrhythmia by Distinct Mechanisms in Atrial and Ventricular Myocytes. *Circ. Res.* 2020 Mar 27; 126 (7): 889–906. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315641.
19. Andersen A., Jørgensen P.G., Knop F.K., Vilsbøll T. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in diabetes. *Thromb. Haemostasis.* 2020 May 19; 11: 2042018820911803. doi: 10.1177/2042018820911803.
20. Zaccardi F., Webb D.R., Kurl S. et al. Inverse association between fasting plasma glucose and risk of ventricular arrhythmias. *Diabetologia* 2015 Aug; 58 (8): 1797–1802. doi: 10.1007/s00125-015-3646-0.

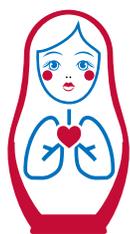
Поступила в редакцию 02.04.2021 г.

Сведения об авторах:

Обрезан Андрей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, главный врач Международного медицинского центра «СОГАЗ»; 191186, Санкт-Петербург, Малая Конюшенная ул., д. 8; e-mail: spbu@spbu.ru; ORCID 0000-0001-6115-7923;

Куликов Николай Валерьевич — аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: kulikov.med@yandex.ru; ORCID 0000-0003-3938-2061.

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](https://www.facebook.com/WSCTS2020)
[facebook.com/WSCTS2022](https://www.facebook.com/WSCTS2022)

www.wscts2020.net

www.wscts.net

Влияние ортодонтического лечения на состояние твердых тканей зубов, профилактика развития осложнений

Н.А. Соколович, Е.А. Олейник, Д.А. Кузьмина, Н.П. Петрова,
С.В. Свердлова, Е.И. Ефременко, А.А. Саунина

Санкт-Петербургский государственный университет

Influence of orthodontic treatment on the state of dental hard tissues, prevention of complications

N. Sokolovich, E. Oleynik, D. Kuzmina, N. Petrova,
S. Sverdlova, E. Efremenko, A. Saunina

St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Ортодонтическое лечение зубочелюстных аномалий проводится с использованием несъемной и съемной аппаратуры, которая оказывает влияние на гомеостаз полости рта и повышает риск развития кариозных поражений эмали. **Цель исследования:** сравнительная оценка уровня гигиены полости рта и распространенности кариозных поражений эмали на этапе ортодонтического лечения на съемной и несъемной технике.

Материалы и методы исследования: обследовано 90 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет: 45 пациентов 1-й группы, которые проходили лечение на элайнерах, и 45 пациентов 2-й группы, лечение которых проводилось с помощью брекет-системы. У всех пациентов определяли уровень гигиены полости рта по индексу ОНI-S (Грина–Вермиллиона), а также уровень КПУ (сумму кариозных, пломбированных и удаленных постоянных зубов) до начала и через 12 мес ортодонтического лечения. **Результаты.** До начала ортодонтического лечения индекс ОНI-S у пациентов 1-й и 2-й групп составил соответственно $0,86 \pm 0,67$ и $0,89 \pm 0,74$ балла. Через 12 мес отмечалось ухудшение параметров гигиены полости рта в большей степени у пациентов 2-й группы, проходивших лечение на несъемной технике: индекс ОНI-S составил $1,98 \pm 0,79$ балла. Значение индекса КПУ до начала ортодонтического лечения

у пациентов 1-й и 2-й групп составило соответственно $7,1 \pm 1,32$ и $6,9 \pm 1,46$. Через 12 мес ортодонтического лечения отмечалось увеличение показателя КПУ у исследуемых лиц 2-й группы, проходивших лечение на брекет-системе: показатель КПУ составил $13,6 \pm 1,78$. У пациентов 1-й группы показатель КПУ практически не изменился и составил $7,9 \pm 1,25$. **Заключение:** при высокой восприимчивости к кариесу и наличии некариозных поражений эмали следует отдавать предпочтение ортодонтическому лечению на съемной аппаратуре во избежание развития осложнений.

Ключевые слова: эмаль, реминерализация, кариес в стадии пятна, ортодонтическое лечение, брекет-система, элайнеры, индексы гигиены полости рта

Summary

Orthodontic treatment of dentoalveolar anomalies is carried out using fixed and removable appliances, which affects the homeostasis of the oral cavity and increases the risk of developing carious lesions of the enamel. **Purpose of the study:** comparative assessment of the level of oral hygiene and the prevalence of enamel carious lesions at the stage of orthodontic treatment using removable and non-removable appliances. **Materials and methods:** 90 patients aged 18 to 35 years were examined: 45 pa-

tients of the 1st group, who were treated with aligners, and 45 patients of the second group, who were treated with a bracket system. In all patients, the level of oral hygiene was determined by the OHI-S (Green-Vermillion) index, as well as the level of CPU before and after 12 months of orthodontic treatment. **Results:** before the start of orthodontic treatment, the OHI-S index in patients of the first and second groups was 0.86 ± 0.67 and 0.89 ± 0.74 points, respectively. After 12 months, there was a deterioration in the parameters of oral hygiene to a greater extent in patients of the second group who were treated with a fixed technique: the OHI-S index was 1.98 ± 0.79 points. The value of the CPU index before the start of orthodontic treatment in patients of the first and second groups was

7.1 ± 1.32 and 6.9 ± 1.46 , respectively. After 12 months of orthodontic treatment, there was an increase in the CPU index in the studied persons of the second group, who were treated with a bracket system: the CPU index was 13.6 ± 1.78 . In patients of the first group, the CPU indicator practically did not change and amounted to 7.9 ± 1.25 .

Conclusion: with high caries susceptibility and the presence of non-cariou enamel lesions, orthodontic treatment with removable appliances should be preferred in order to avoid the development of complications.

Keywords: enamel, remineralization, caries, white spot lesion, orthodontic treatment, brackets system, aligners, hygiene index

Введение

Ортодонтическое лечение зубочелюстных аномалий проводится с использованием несъемной и съемной техники, которая оказывает влияние на минеральный гомеостаз твердых тканей зуба, создает дополнительные ретенционные пункты для накопления зубного налета. Ухудшение гигиены полости рта отражается на микробиологическом балансе, что повышает риск развития кариеса и усугубляет течение уже имеющихся в анамнезе некариозных и кариозных поражений.

Эмаль зуба является самой прочной и минерализованной тканью организма: в ее составе 95% минеральных компонентов, 3,8% воды и 1,2% органических веществ. Минеральная составляющая главным образом представлена гидроксиапатитом кальция, кристаллы которого формируют эмалевые призмы. Расположение эмалевых призм не является однородным: на вершине бугра и режущем крае постоянных зубов они имеют вертикальное направление, в средней части окклюзионной поверхности зуба приобретают наклон, а в пришеечной области располагаются параллельно направлению корня зуба. Подобная ориентация эмалевых призм обеспечивает механическую устойчивость к жевательным нагрузкам.

Толщина эмали различается в зависимости от поверхности зуба: наибольшая толщина (до 2,5 мм) выявляется на режущем крае передней группы зубов и вершинах бугров премоляров и моляров, наименьшее количество эмали приходится на эмалево-цементное соединение. Кроме того, в пришеечной области зуба, а также в области ямок и фиссур можно обнаружить апризматичный слой эмали с толщиной 20–30 мкм [1]. Поверхностный слой эмали является более прочным и устойчивым к растворению за счет высокого содержания минеральных веществ и низкого содержания воды, в отличие от подповерхностного слоя.

Несмотря на это, процедуры, выполняемые в ходе ортодонтического лечения, могут нанести необратимый ущерб внешнему слою эмали.

Нарушение структуры эмали может возникнуть на любом из этапов ортодонтического лечения: кислотное протравливание эмали, фиксация и дебондинг брекета, удаление остаточного адгезива. Предварительное протравливание поверхности эмали ортофосфорной кислотой было впервые предложено Вупоппе в 1955 г. [2]. Нанесение на поверхность эмали 37% ортофосфорной кислоты вызывает растворение ядер и границ эмалевых призм. Оптимальная продолжительность времени протравливания поверхности эмали 37% ортофосфорной кислотой, необходимой для фиксации брекет-системы, составляет 30 с. Важно отметить, что с увеличением продолжительности экспозиции кислоты происходит усиление деминерализующего эффекта.

Однако известно, что поверхностный слой фторированной эмали толщиной 2–4 мкм обладает высокой кислотоустойчивостью и проявляет резистентность к 3-минутному процессу травления. Следовательно, незадолго до фиксации брекет-системы рекомендовано воздержаться от применения фторсодержащих препаратов. Кроме того, при флюорозе следует протравливать эмаль в течение 75–90 с: чем больше степень тяжести флюороза, тем дольше необходимое время травления эмали.

Потеря ровной поверхности эмали за счет растворения около 5–10 мкм кристаллов гидроксиапатита позволяет достичь микромеханическое сцепление между адгезивом и твердыми тканями зуба. При этом чем больше концентрация ортофосфорной кислоты, тем больше адгезия материала, что связано с увеличением проникающей способности эмали. Так, исследование Al-Suleiman и соавт. (2014) с использованием сканирующей электронной микроскопии

продемонстрировало, что 37% фосфорная кислота вызывает растворение межпризмового вещества и деструкцию эмалевых призм, в то время как 25% фосфорная кислота вызывает растворение лишь центра эмалевых призм без нарушения целостности межпризменного матрикса [3]. Однако сила сцепления адгезива зависит не только от экспозиции и концентрации используемой кислоты, но и от позиционирования брекета, существующих окклюзионных сил и используемой ортодонтической аппаратуры.

Важно отметить, что в результате протравливания эмали образуются побочные продукты — монофосфат и сульфат кальция, которые должны быть удалены с поверхности эмали путем тщательного промывания водой. Недостаточное и неправильное смывание протравочного геля с поверхности эмали, сохранение материала под ватным роликом могут привести не только к декальцификации эмалевого слоя, но и к формированию некротического поражения тканей пародонта.

Таким образом, ортофосфорная кислота оказывает прямое декальцифицирующее воздействие на эмалевый слой. При наличии участков гипоминерализации рекомендовано применение самопротравливающих праймеров для предотвращения развития осложнений. Данные системы, как правило, содержат в своем составе метакрилированные эфиры фосфорной кислоты. После нанесения на эмаль фосфат-группа растворяет ионы кальция кристаллов гидроксиапатита, в то время как проникающий праймер во время полимеризации нейтрализует кислоту. Таким образом достигается идентичная глубина травления эмали и проникновения праймера, за счет чего реализуется меньший декальцифицирующий эффект. Кроме того, в исследовании T.F. Flemming и соавт. (2012) было продемонстрировано, что применение самопротравливающего праймера сокращает время фиксации брекет-системы на верхнюю и нижнюю челюсти в среднем на 8 мин [4].

Несъемные ортодонтические аппараты существенно затрудняют проведение процедур индивидуальной гигиены полости рта, увеличивают количество ретенционных пунктов для накопления зубного налета. В исследовании Б.Т. Мороз, Н.П. Петровой (2001) через 10–14 дней от начала ортодонтического лечения на несъемной технике значение индекса гигиены Федорова–Володкиной составило в среднем $2,7 \pm 0,4$, что соответствует неудовлетворительной гигиене полости рта [5]. Согласно данным N.A. Sokolovich, N.P. Petrova (2020) плохая гигиена полости рта на этапе ортодонтического лечения является фактором риска развития не только кариозных поражений эмали, но и воспалительных заболеваний пародонта в виде гингивита, пародонтита и рецессий десневого края [6].

Ухудшение гигиены полости рта во время ортодонтического лечения связано с нарушением микробиологического баланса: как съемные, так и несъемные ортодонтические аппараты влияют на качественные и количественные характеристики микробиоты полости рта. В работе Н.П. Петровой, А.А. Сауниной (2018) установлено, что после фиксации брекет-системы отмечается увеличение численности кариесогенной микрофлоры, в том числе стрептококков и лактобацилл, что повышает восприимчивость твердых тканей зуба к кариесу [7]. Традиционные брекет-системы в большей степени нарушают микробиологические показатели за счет дополнительных ретенционных пунктов в виде используемых эластичных и металлических лигатур. Кариесогенный микроорганизм *Streptococcus mutans* с большей частотой обнаруживается на эластичных лигатурах, состоящих из полиуретана. Ослабление межмолекулярных связей полиуретана под действием влаги и тепла сопровождается интенсивной колонизацией микроорганизмами эластичных лигатур. Согласно исследованию N.A. Sokolovich и соавт. (2020) изменение микробиологического баланса после фиксации несъемной ортодонтической аппаратуры носит кратковременный характер: нормализация показателей микробиоты наблюдается в среднем через 3–4 мес после начала лечения и связано с адаптацией к брекет-системе [8].

Кроме влияния на микрофлору полости рта, несъемные ортодонтические конструкции снижают иммунную резистентность полости рта: наблюдаются снижение активности лизоцима, интерлейкина-1 β , интерлейкина-4 и уменьшение уровня секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости. В исследовании H.S. Teixeira и соавт. (2012) у пациентов с несъемными ортодонтическими конструкциями была понижена концентрация ионов кальция в слюне, что также повышает риск развития кариозных поражений на этапе ортодонтического лечения [9].

Белые кариозные пятна эмали являются наиболее частым осложнением ортодонтического лечения. Клинически появление белого пятна возможно через месяц после фиксации несъемной аппаратуры. В исследовании J.A. Charman и соавт. (2010) наиболее часто подповерхностная деминерализация на этапе ортодонтического лечения была обнаружена на латеральном резце верхней челюсти. К факторам риска развития начальных кариозных поражений у ортодонтических пациентов относят: возраст пациента на момент начала ортодонтического лечения — дети и подростки имеют большую предрасположенность к развитию кариеса из-за низкой комплаентности; неудовлетворительная гигиена полости рта, преобладание в рационе питания легкоферментируемых углеводов, несовершенство структуры эмали, генетическая предрасположенность [10].

Клинически деминерализация проявляется потерей яркости, цвета и прозрачности эмали. Происходит замена фосфат-ионов в структуре эмали менее прочными карбонат-ионами, наблюдается уменьшение проницаемости подповерхностного слоя, что клинически проявляется меловидным пятном. Активный кариес в стадии пятна, как правило, локализуется в местах наибольшего скопления зубного налета, имеет миловидно-белый цвет и шероховатую поверхность. Неактивный кариозный процесс в стадии белого пятна обладает характерным блеском, гладкой поверхностью и при хорошей гигиене полости рта может оставаться стабильным в течение десятилетий. В результате неинвазивных методов лечения доказана обратимость данных поражений эмали, поэтому важно на этапе ортодонтической диагностики своевременно выявлять и лечить кариес в стадии белого пятна с целью профилактики развития полостных форм кариеса ввиду высокой распространенности данной патологии. Согласно данным Д.А. Кузьминой и соавт. (2010) распространенность кариозных поражений у детей в возрасте от 3 до 18 лет в Санкт-Петербурге составляет 82,3%, причем преобладающей (54,7%) является декомпенсированная форма кариеса [11].

В исследовании S.J. Burrow и соавт. (2009) было установлено, что пациенты, находящиеся на ортодонтическом лечении с применением традиционной несъемной техники, имеют более высокий риск формирования белых кариозных поражений эмали. Наименьшая частота начальной декальцификации эмали наблюдается во время ортодонтического лечения на элайнерах [12]. В современном мире лечение на элайнерах получает широкую распространенность как среди детского, так и среди взрослого населения. Цифровая визуализация окончательного результата, высокая точность и сокращение временных затрат до 25% в процессе лечения позволяют врачам-ортодонтам широко использовать данную методику лечения на клиническом приеме [13]. В исследовании P.H. Buschang и соавт. (2019) только у 1,8% пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении на элайнерах, были выявлены белые кариозные поражения. В результате ношения элайнеров белые пятна локализуются преимущественно в пришеечной области и области межзубных контактов [14].

Белые пятна существенно нарушают результат эстетического лечения (рис. 1, 2). Кристаллы гидроксиапатита в подповерхностном слое белого кариозного пятна уменьшены в объеме и имеют неупорядоченную ориентацию, что существенно ослабляет микроструктуру поврежденной эмали. При наличии факторов риска развития кариозного процесса необходимо проведение профилактических мероприятий на этапе ортодонтического лечения для поддержания минерального баланса твердых тканей зуба.

Цель исследования

Целью данной работы явилось проведение сравнительной оценки уровня гигиены полости рта и распространенности кариозного процесса у пациентов до начала и во время ортодонтического лечения на несъемной и съемной ортодонтической аппаратуре в течение 12 мес.

Материалы и методы исследования

Обследованы 90 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от способа фиксации ортодонтической аппаратуры. В 1-ю группу вошли 45 пациентов, нуждавшихся в лечении с использованием съемных аппаратов (элайнеров), во 2-ю — 45 пациентов, у которых в процессе ортодонтического лечения была использована несъемная аппаратура (брекет-система). Применялись клинические и статистические методы исследования. У всех пациентов была диагностирована зубочелюстная аномалия в сагиттальной плоскости, дистальный прикус. В анамнезе отсутствовало ранее проведенное ортодонтическое лечение. Исследование проводилось на клинической базе Санкт-Петербургского государственного университета, стоматологической клиники «Омегадентал».

У всех пациентов выполнено определение индекса гигиены Грина–Вермиллиона (ОHI-S), а также индекса КПУ до начала и через 12 мес ортодонтического лечения на съемной и несъемной аппаратуре. Каждому пациенту выполнен ряд диагностических фотографий с использованием ретракторов и внутриротовых зеркал. Кроме того, выполнен микробиологический анализ нестимулированной ротовой жидкости у пациентов 1-й и 2-й групп до начала и через 12 мес от начала ортодонтического лечения.

Результаты и их обсуждение

Уровень гигиены полости рта по индексу ОHI-S (Грина–Вермиллиона) до начала ортодонтического лечения в исследуемых группах статистически значимых различий не имел, составляя у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно $0,86 \pm 0,67$ и $0,89 \pm 0,74$ балла. Через 12 мес отмечалось ухудшение параметров гигиены полости рта в большей степени у пациентов 2-й группы, проходивших лечение на несъемной технике: индекс ОHI-S составил $1,98 \pm 0,79$ балла, что соответствует неудовлетворительному уровню гигиены полости рта. У обследуемых 1-й группы, проходивших лечение на элайнерах, уровень гигиены практически не изменился: показатель ОHI-S составил $0,94 \pm 0,66$, что соответствует удовлетворительной гигиене полости рта.



Рис. 1. Множественные белые кариозные пятна на зубах верхней и нижней челюстей после снятия брекет-системы (продолжительность ортодонтического лечения — 12 мес)

Таблица 1

Показатели индексов гигиены Грина–Вермиллиона (ОНИ-S) и КПУ у пациентов 1-й и 2-й групп до начала ортодонтического лечения

Показатель	ОНИ-S	КПУ
1-я группа	0,86±0,67	7,1±1,32
2-я группа	0,89±0,74	6,9±1,46

Таблица 2

Показатели индексов гигиены Грина–Вермиллиона (ОНИ-S) и КПУ у пациентов 1-й и 2-й групп через 12 мес после начала ортодонтического лечения

Показатель	ОНИ-S	КПУ
1-я группа	0,94±0,66	7,9±1,25
2-я группа	1,98±0,79	13,6±1,78

Интенсивность кариеса по КПУ до начала ортодонтического лечения статистически значимых различий не имела, составляя у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно 7,1±1,32 и 6,9±1,46. Через 12 мес ортодонтического лечения отмечалось увеличение показателя КПУ у обследуемых 2-й группы, проходивших лечение на брекет-системе: показатель КПУ составил 13,6±1,78, что соответствует высокой интенсивности поражения зубов кариесом. У пациентов 1-й группы, проходивших лечение на элайнерах, показатель КПУ практиче-

ски не изменился и составил 7,9±1,25, что соответствует средней интенсивности поражения зубов кариесом. Полученные данные представлены в табл. 1 и 2.

При микробиологическом исследовании ротовой жидкости с наибольшей частотой определялись микроорганизмы семейства стафилококка (*Staphylococcus*), семейства стрептококка (*Streptococcus*), семейства нейсерий (*Neisseriaceae*). У пациентов 1-й и 2-й групп отмечалось увеличение численности колоний представителей данных семейств в нестимулированной ротовой жидкости через 12 мес ортодонтического лечения. У пациентов, проходивших лечение на несъемной технике, количество микроорганизмов в ротовой жидкости было выше, чем у пациентов, проходивших лечение на элайнерах. Полученные данные представлены в табл. 3.

Заключение

Ортодонтическое лечение на несъемной технике сопровождается в большей степени ухудшением показателей гигиены полости рта и изменением параметров микробиоты на протяжении всего этапа ортодонтического лечения, что повышает риск развития кариозного поражения твердых тканей зубов. При повышенной восприимчивости к кариесу и недостаточной кооперации со стороны пациента рекомендуется проведение комплекса профилактических мероприятий на этапе лечения: профессиональная гигиена полости рта каждые 3–6 мес, аппликации



Рис. 2. Множественные кариозные поражения эмали в стадии пятна через 12 мес от начала ортодонтического лечения

Таблица 3

Изменение микробиологических параметров нестимулированной ротовой жидкости у пациентов 1-й группы до начала и через 12 мес ортодонтического лечения

Группа возбудителя	Количество до начала ортодонтического лечения		Количество через 12 мес ортодонтического лечения	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Семейство <i>Staphylococcaceae</i>	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁸
Семейство <i>Deinococcaceae</i>	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁹
Семейство <i>Neisseriaceae</i>	10 ⁷	10 ⁷	10 ⁷	10 ⁸

фторидсодержащим гелем для повышения резистентности эмали. Для своевременного устранения зубного налета необходимо мотивировать пациентов на правильную индивидуальную гигиену полости рта с применением ортодонтических зубных щеток, ершиков, супер-флосса и ирригатора.

На этапе ортодонтического лечения важно контролировать уровень гигиены полости рта с помощью гигиенических индексов, индикаторов налета для ускорения восстановления микробиологического баланса полости рта. Кроме того, пациентам данной группы следует придерживаться рациональной диеты с сокращением потребления левоферментируемых углеводов и преобладанием в рационе питания

фруктов, овощей и кальцийсодержащих продуктов. Для контроля значений индекса КПУ и своевременной санации полости рта пациентам на этапе ортодонтического лечения следует раз в полгода обязательно посещать врача-стоматолога терапевта. В процессе лечения следует проводить демонстрацию фотографий зубных рядов с акцентированием внимания не только на изменении положения отдельных зубов, но и на состоянии эмали и уровне гигиены полости рта. При высокой восприимчивости к кариесу и наличии некариозных поражений эмали по результатам ортодонтической диагностики следует отдавать предпочтение ортодонтическому лечению на съемной аппаратуре с целью избежания развития осложнений.

Список литературы

1. Sarafopoulou S., Zafeiriadis S., Tsolakis A. Enamel Defects During Orthodontic Treatment. *Balkan Journal of Dental Medicine* 2018; (2): 3–6. doi: 10.2478/bjdm-2018-0012.
2. Buonocore M.G. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *J Dent Res.* 1955; 34 (6): 849–853. doi: 10.1177/00220345550340060801.
3. Al-Suleiman M., Baba F., Sawan M.N. et al. Mechanical evaluation of the effect of reducing phosphoric acid concentrations and etching saturation on the bond strength of orthodontic brackets. *J. Dent. Oral Disord. Ther.* 2014; 2 (2): 1–5. doi: 10.15226/jdodt.2014.00119.
4. Flemmig T.F., Hetzel M. et al. Subgingival debridement efficacy of glycine powder air-polishing. *Journal of Periodontology* 2007; (7): 1002–1010. doi: 10.1902/jop.2007.060420.
5. Мороз Б.Т., Петрова Н.П., Медведовская Н.М. Изменения микробиологического состава ротовой жидкости под влиянием съемных и несъемных ортодонтических аппаратов у детей и подростков. Материалы VI Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. СПб. 2001: 87 [Moroz B.T., Petrova N.P., Medvedovskaya N.M. Changes in the microbiological composition of the oral fluid under the influence of removable and non-removable orthodontic appliances in children and adolescents. Materials of the VI International Conference of Maxillofacial Surgeons and Dentists. SPb. 2001: 87 (In Russ.)].
6. Sokolovich N.A., Petrova N.P., Saunina A.A. et al. Current issues in the management of soft tissues of the oral vestibule before orthodontic treatment. *Problemas actuales en el manejo de los tejidos blandos del vestíbulo oral antes del tratamiento de ortodoncia* 2020; (2): 28–31. doi: 10.5281/zenodo.4068508.
7. Петрова Н.П., Саунина А.А. Обзор публикаций, посвященных исследованию микробиоты полости рта при ортодонтическом лечении. *Институт стоматологии* 2018; 1 (78): 95–97 [Petrova N.P., Saunina A.A. A review of publications devoted to the study of the oral microbiota in orthodontic treatment. *Institut stomatologii* 2018; 1 (78): 95–97 (In Russ.)].

8. Sokolovich N.A., Petrova N.P., Saunina A.A. et al. The change of volume, pH and microbiota of unstimulated oral fluid of oral cavity during orthodontic treatment with fixed appliances. *International Journal of Pharmaceutical Research* 2020; 12 (3): 638–642. doi: 10.31838/ijpr/2020.12.03.093.
9. Teixeira H.S., Stella M.O., Jucienne S.R. et al. Calcium, amylase, glucose, total protein concentrations, flow rate, pH and buffering capacity of saliva in patients undergoing orthodontic treatment with fixed appliances. *Dental Press J. Orthod.* 2012; 17 (2): 157–161. doi: 10.1590/S2176-94512012000200026.
10. Chapman J.A., Roberts W.E., Eckert G.J. et al. Risk factors for incidence and severity of white spot lesions during treatment with fixed orthodontic appliances. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2010; 138 (2): 188–194. doi: 10.1016/j.ajodo.2008.2008.
11. Кузьмина Д.А. Распространенность кариозной болезни и факторы, ее определяющие, у детей Санкт-Петербурга. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2010; 9 (3): 3–8 [Kuz'mina D.A. The prevalence of carious disease and the factors determining it in children of St. Petersburg. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika* 2010; 9 (3): 3–8 (In Russ.)].
12. Burrow S.J. Friction and resistance to sliding in orthodontics: a critical review. *Am. J. Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 135 (4): 442–447. doi: 10.1016/j.ajodo.2008.09.023.
13. Соколов Н.А., Петрова Н.П., Саунина А.А. и др. Цифровые технологии в ортодонтии. *Институт стоматологии* 2020; 2 (87): 91–93 [Sokolovich N.A., Petrova N.P., Saunina A.A. i dr. Digital technologies in orthodontics. *Institut stomatologii* 2020; 2 (87): 91–93 (In Russ.)].
14. Buschang P.H., Chastain D., Cameron L.K. et al. Incidence of white spot lesions among patients treated with clear aligners and traditional braces. *J. Angle Orthod.* 2019. 89 (3): 359–364. doi: 10.2319/073118-553.1.

Поступила в редакцию 23.03.2021 г.

Сведения об авторах:

Соколов Н.А. — профессор кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: lun_nat@mail.ru; ORCID 0000-0002-5621-7247;

Олейник Елена Анатольевна — профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; профессор кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: anelee@mail.ru ORCID 0000-0002-4628-9415;

Кузьмина Диана Алексеевна — профессор кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: dianaspb2005@rambler.ru; ORCID 0000-0002-7731-5460;

Петрова Наталья Петровна — доцент кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: spbpetrova@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2496-9679;

Свердлова Светлана Васильевна — ассистент кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: sveta-show@yandex.ru; ORCID 0000-0001-6644-4331;

Ефременко Екатерина Игоревна — аспирант кафедры с Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9; e-mail: ekaterina.stom@yandex.ru; ORCID 0000-0003-1980-655X;

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



X КОНГРЕСС
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ
ФТИЗИАТРОВ

www.nasph.ru

2021

25-26 ноября 2021 года



Бронхоцеле (бронхиальная ретенционная киста): от структуры к диагнозу

П.В. Гаврилов¹, К.В. Прусакова^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург

Bronchocele (bronchial retention cyst): from structure to diagnosis

P. Gavrilov¹, K. Prusakova^{1,2}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

© П.В. Гаврилов, К.В. Прусакова, 2021 г.

Резюме

Введение: бронхоцеле является относительно частой случайной находкой при компьютерной томографии. Бронхоцеле представляет собой расширенные бронхи, заполненные слизистым содержимым вследствие продолжения выделения секрета слизистой оболочкой и проксимальной обструкцией дыхательных путей, что часто проявляется как трубчатые разветвленные структуры, имеет вид трубчатых разветвленных структур, связанных с бронхиальным деревом (симптом «пальцев в перчатке»). **Цель:** представить диагностический алгоритм при выявлении изменений по типу бронхоцеле на компьютерной томограмме в варианте «от простого к сложному». **Результаты.** Дифференциальный диагноз причин бронхоцеле широк и включает как врожденные, так и приобретенные патологии, которые можно разделить на обструктивные и необструктивные. Также по этиологическому фактору их можно разделить на следующие группы: врожденная патология, инфекционная патология и обструкция бронха образованием или инородным телом. Компьютерная томография является преимущественным методом для постановки диагноза бронхоцеле, в некоторых случаях КТ выполняется в сочетании с контрастным усилением для дифференциальной диагностики с артериовенозной мальформацией или атипичным проявлением метастазов в легких. При наличии локально расположенного бронхоцеле всегда

следует исключать обтурационный генез образованием или инородным телом, что требует применения бронхоскопических методов обследования. Наиболее сложный вариант для дифференциальной диагностики — бронхоцеле, вызванные инфекционными агентами, в силу неспецифичности лучевой картины. Для постановки верного диагноза необходимо верифицировать и идентифицировать возбудителя. **Заключение.** В работе представлен диагностический алгоритм, позволяющий оптимальным способом поставить диагноз при выявлении изменений по типу «бронхоцеле».

Ключевые слова: бронхоцеле, атрезия бронха, муковисцидоз, аллергический бронхолегочный аспергиллез, туберкулез, типичный карциноид, компьютерная томография

Summary

Introduction. Bronchocele is a relatively frequent incidental finding on computed tomography and is a dilated bronchus filled with mucous content due to continued secretion of the mucous membrane and proximal airway obstruction, which often manifests itself as tubular branched structures associated with the bronchial tree («Finger in glove» sign). **Purpose:** to present “from simple to complex” diagnostic algorithm for detecting changes in the type of bronchocele on computed tomography. **Results.** The differential diagnosis of the causes of bronchocele is wide

and includes both congenital and acquired pathologies, which can be divided into obstructive and non-obstructive. Also, etiology-wise, they can be divided into the following groups: congenital infectious pathology, and obstruction of the bronchus by masses or foreign body. Computed tomography is the preferred method for diagnosing bronchocele; in some cases, CT is performed in combination with contrast enhancement for differential diagnosis with arteriovenous malformation or atypical manifestation of lung metastases. In case of a locally located bronchocele, obstructive genesis by masses or foreign body should always be excluded, which requires the use of broncho-

scopic examination methods. The most difficult option for differential diagnosis is bronchocele caused by infectious agents, due to the non-specificity of the radiation pattern. To make a correct diagnosis, it is necessary to verify and identify the pathogen. **Conclusion.** The paper presents a diagnostic algorithm that allows to optimally diagnose the “bronchocele” type changes.

Keywords: bronchocele, bronchial atresia, cystic fibrosis, *allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)*, tuberculosis, typical carcinoid, non-tuberculosis mycobacteria, computerdiagnosis, computed tomography

Введение

Одной из частых находок при выполнении лучевых исследований являются участки уплотнения легочной ткани разветвленной структуры в легких, дифференциальная диагностика которых крайне сложна. В значительной части случаев эти изменения выявляются при проверочных осмотрах у пациентов без жалоб. В большинстве случаев они не имеют специфических рентгенологических признаков. В статье мы рассмотрим морфологические причины и непосредственно патологические состояния, служащие причиной возникновения ретенционных кист, потому что понимание морфологии и сопоставление с выявленными изменениями при компьютерной томографии (КТ) — ключ к постановке верного диагноза.

В торакальной радиологии термином «bronchocele» обозначается локальное расширение бронхов с заполнением дыхательных путей слизистым содержимым вследствие продолжения выделения секрета слизистой оболочкой и проксимальной обструкцией дыхательных путей [1].

В отечественных источниках данные изменения чаще называются бронхогенной ретенционной кистой, также в литературе для этой патологии используется термин «мукоцеле».

Данные изменения на рентгенограммах и КТ имеют типичную картину в виде участков уплотнения трубчатой или разветвляющейся структуры (V- или Y-образная форма), часто с формированием так называемого симптома «пальцев в перчатках» [2]. В большинстве случаев структура содержимого однородная, так как расширенные бронхи заполнены слизистым содержимым, но также в их структуре могут визуализироваться плотные включения — кальцинаты [2, 3].

Несмотря на то что bronchocele, вызванные различными причинами, на КТ по форме и структуре выглядят схоже, морфологические причины, вызвавшие развитие данной структуры, могут значительно

различаться. Бронхиальная атрезия может быть результатом внутриутробной ишемии бронхиальной стенки, нарушением отделения зачатка бронха или того и другого. При муковисцидозе выделяемый секрет чрезмерно густой и вязкий вследствие мутации трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR), в результате нарушаются транспорт и секреция ионов хлора мембранами эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции. В случае гранулематозных заболеваний морфологической причиной возникновения бронхогенных ретенционных кист (bronchocele) является сочетание необратимой локализованной или диффузной дилатации бронхов с рубцовыми процессами в стенке бронха в результате хронической инфекции. Хотя патофизиология при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе сложна и до конца не изучена, считается, что в развитии ретенционных кист важную роль играют реакции гиперчувствительности I и III типов, а также клеточный иммунитет.

Следует отметить, что в части случаев ретенционные кисты (bronchocele) могут принимать овальные или округлые очертания. На визуализацию симптома «пальцев в перчатке» влияет ряд факторов: калибр обтурированного бронха, количества содержимого, скопившегося в растянутых бронхах, уровень и количество облитерированных дистальных ветвей бронха, а также состояние окружающей легочной паренхимы. В таком случае форма bronchocele как диагностический признак утрачивает свое значение. На фоне антибактериальной и муколитической терапии ретенционная киста уменьшается в размерах и принимает более типичную форму (рис. 1).

Из-за схожести формы в части случаев трудно дифференцировать bronchocele от артериовенозной мальформации на основании рентгенологических характеристик при выполнении исследования без внутривенного контрастирования. КТ-ангиография позволяет разрешить данные вопросы. При наличии

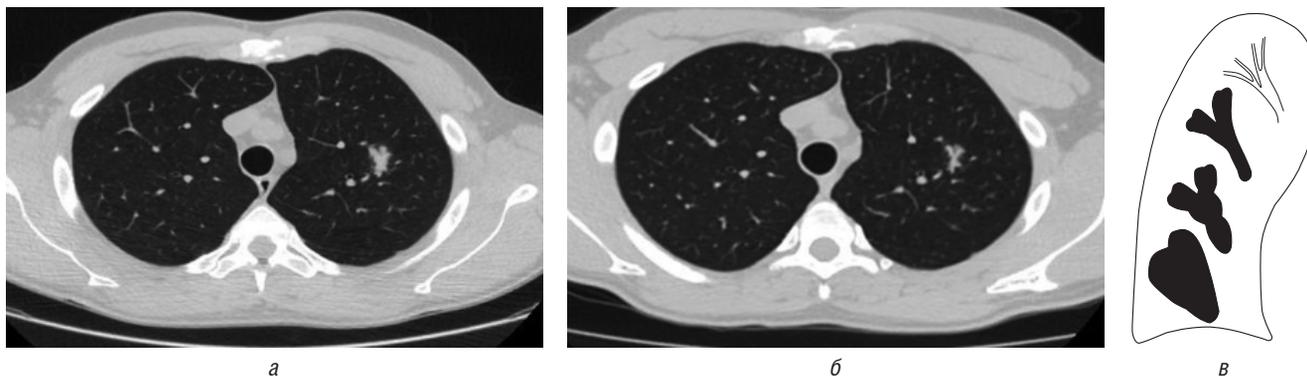


Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной полости, аксиальный срез, нативная фаза: *а* — V-образная структура — бронхоцеле, симптом «пальцев в перчатке»; *б* — динамика ретенционной кисты; *в* — схематичное изображение вариантов формы бронхоцеле на различных этапах

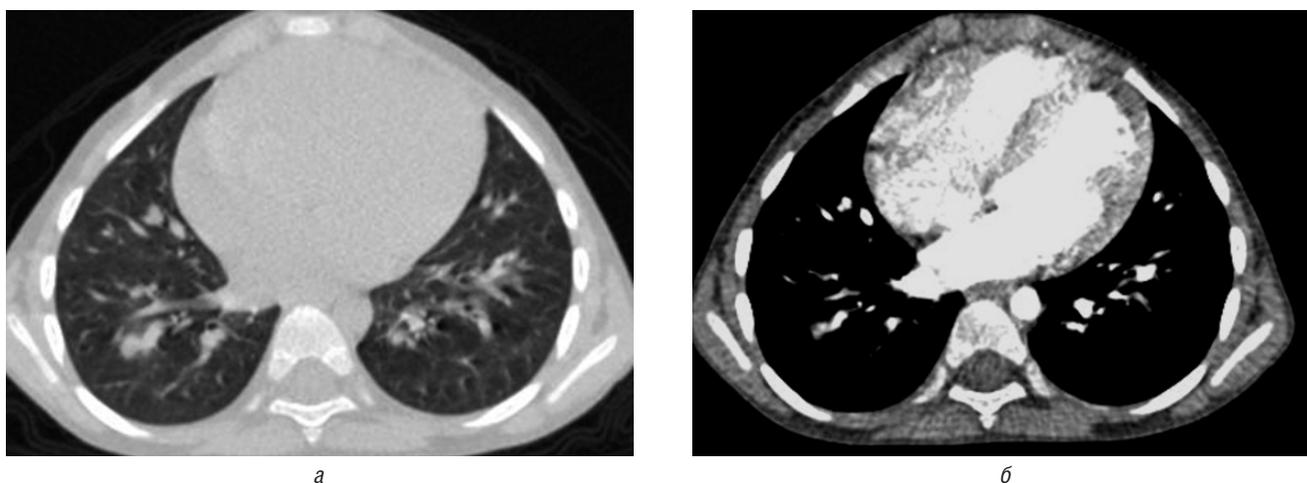


Рис. 2. Компьютерные томограммы органов грудной полости: *а* — разветвленная структура — артериовенозная мальформация (нативная фаза); *б* — накопление контрастного препарата в артериальную фазу

артериовенозной мальформации на КТ с внутривенным контрастированием в зоне уплотнения определяется выраженное накопление контрастного препарата (сопоставимое по плотности с сосудами), преимущественно в артериальную фазу, а также прослеживается связь с сосудами (приводящий и отводящий) (рис. 2).

Также КТ с внутривенным контрастированием позволяет дифференцировать бронхоцеле от метастазов в легких при их атипичной форме. Эндобронхиальные метастазы встречаются редко и возникают из-за гематогенного распространения злокачественных новообразований почек, толстой кишки, прямой кишки, матки и кожи. При нативном сканировании метастаз в легком может симулировать бронхоцеле по форме, структуре, однако при контрастном усилении метастаз характеризуется неравномерным накоплением контрастного препарата и характер накопления схож с таковым у первичного новообразования (рис. 3).

Дифференциальный диагноз причин, вызвавших бронхоцеле, широк и включает как врожденные, так и приобретенные патологии.

Для удобства систематизации под термином «врожденная патология» мы объединили как наследственные аномалии, обусловленные генными мутациями и хромосомными патологиями, так и аномалии развития бронхолегочной системы, обусловленные тератогенными факторами.

Ретенционные кисты (бронхоцеле) могут вызываться разными причинами, которые можно разделить на обструктивные и необструктивные [2]. Также по этиологическому фактору их можно разделить на следующие группы (рис. 4): врожденная патология, инфекционная патология и обструкция бронха образованием или инородным телом.

Врожденные состояния

Среди врожденных патологий встречаются изолированные варианты, такие как бронхиальная атрезия, в сочетании с другими пороками, например секвестрацией легких, а также связанные с ферментативными нарушениями — муковисцидоз и др.

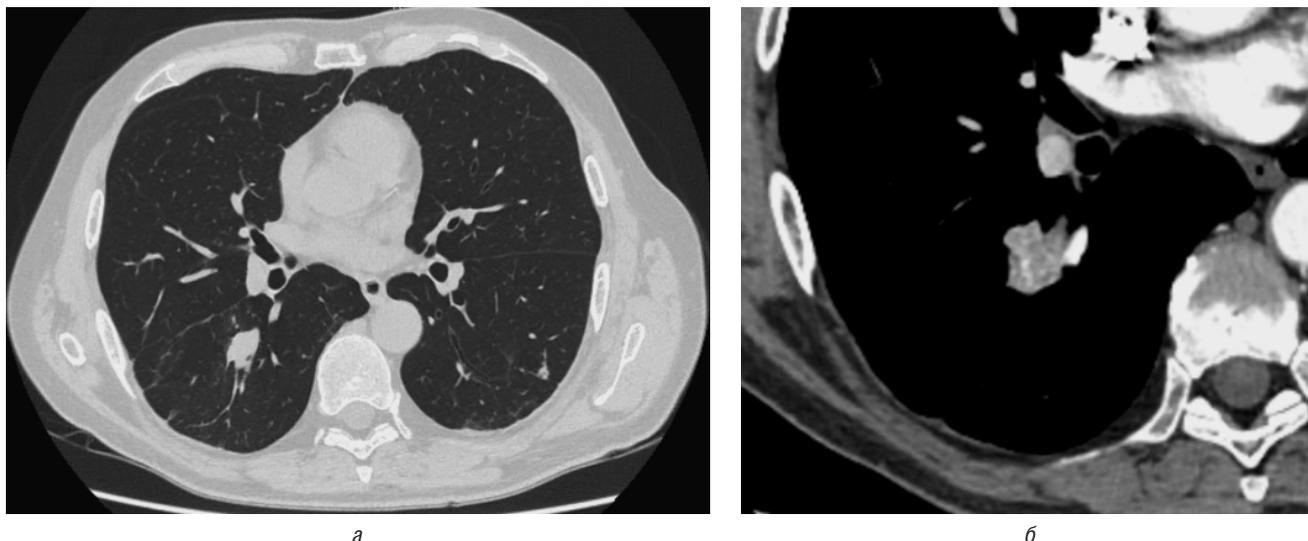


Рис. 3. Компьютерные томограммы органов грудной полости: *а* — аксиальный срез, нативная фаза: V-образная структура с четкими контурами, имитирующая бронхоцеле; *б* — аксиальный срез, артериальная фаза, неоднородное накопление контрастного препарата метастазом в легких, нехарактерное для бронхоцеле

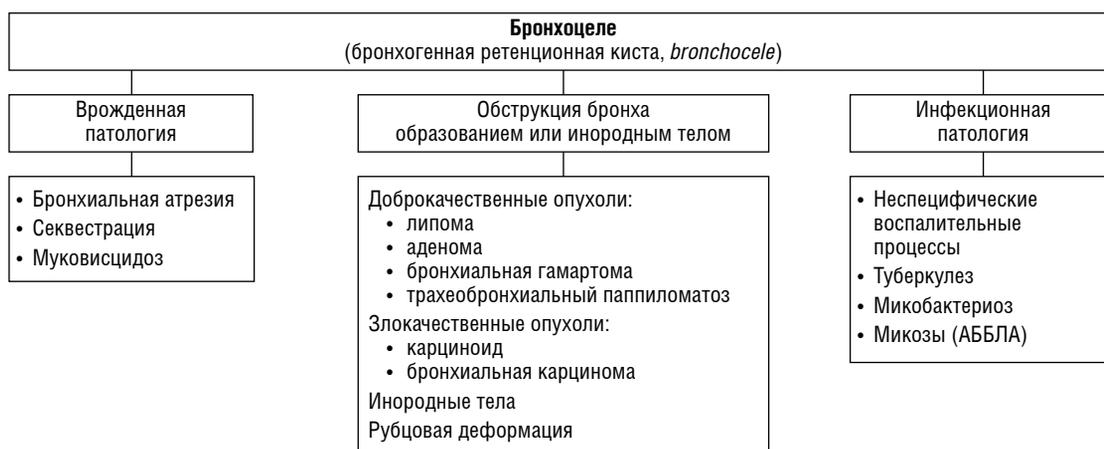


Рис. 4. Схема этиологических факторов, вызывающих бронхоцеле (бронхогенные ретенционные кисты)

Сегментарная бронхиальная атрезия

Бронхиальная атрезия — аномалия развития, характеризующаяся облитерацией проксимального сегмента бронха, сочетающаяся с гиповентиляцией дистального отдела легкого. Большинство случаев протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при рентгенографии грудной клетки или КТ. Примерно в 20% случаев сегментарная атрезия бронхов вызывает рецидивирующие инфекции [2]. Бронхоцеле в данном случае представляют собой атрезированные бронхи, заполненные слизью, расположенные дистальнее атрезии, на фоне участков патологической воздушности легочной паренхимы [4]. Легкое, дистальное к облитерированному бронху, перерастянуто воздухом, поступающим через поры Кона. Определяется четкое отграничение от окружающей легочной тка-

ни, нарушение деления периферических артерий в зоне патологических изменений (рис. 5). Изменения располагаются на сегментном или субсегментарном уровне, могут располагаться в любых отделах легких, но чаще встречаются в верхушечно-заднем сегменте левой верхней доли, за которой следует правая верхняя доля. Данная патология была впервые описана в 1953 г. W.N.M. Ramsay и соавт. у серии пациентов с кистозной болезнью легких.

Данная аномалия развития легко диагностируется при КТ на основании выявления сочетания следующих признаков:

- участок патологически измененной воздушности легочной паренхимы (зона локального вздутия, зона повышенной воздушности);
- признак бронхоцеле (обусловлен скоплением слизи/муцина в атрезированном бронхе);

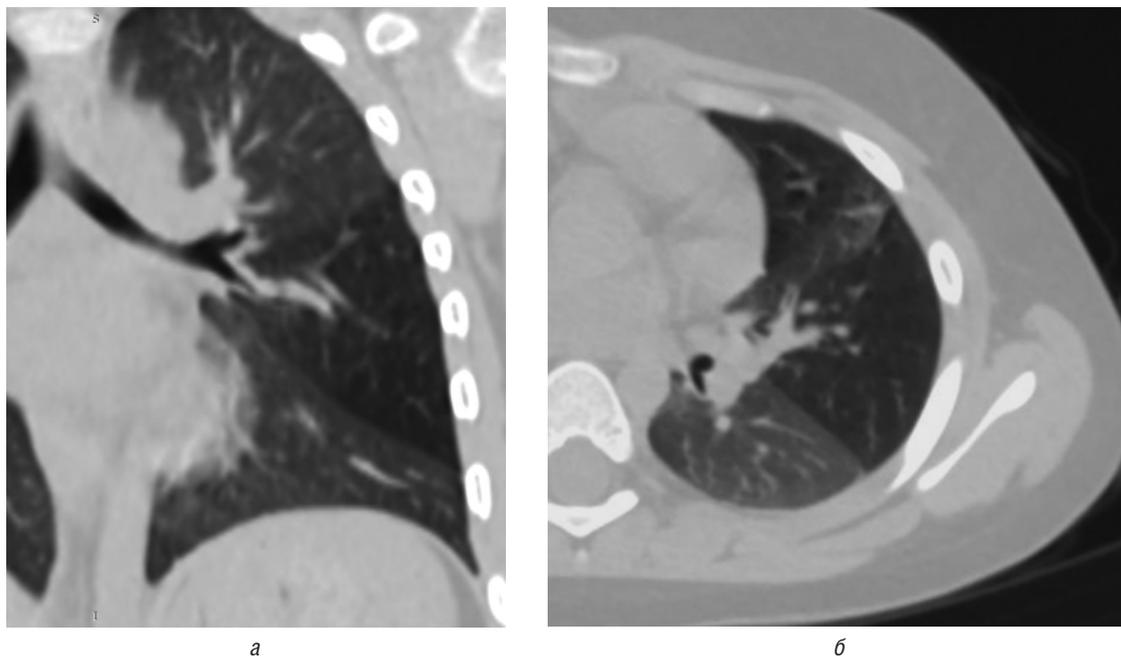


Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной полости: *а* — корональная плоскость бронхоцеле на фоне участков патологической воздушности легочной паренхимы; *б* — аксиальная плоскость, Y-образная структура — бронхоцеле, расположенное дистальнее атрезии

- нарушение деления периферических артерий в зоне патологических изменений;
- четкое отграничение от окружающей легочной ткани.

Муковисцидоз

Муковисцидоз (*cystic fibrosis*) — генетически детерминированное нарушение выделительной функции

экзокринных желез, в основном дыхательной системы, в результате чего секрет бронхиальных желез становится чрезмерно густым и вязким. Со временем секрет накапливается, что способствует образованию слизистых пробок. Это приводит к снижению толерантности к инфекции, хроническому воспалению дыхательных путей, бронхоэктазам, деструкции паренхимы легких. У большинства пациентов первые симптомы муковисцидоза выявляются уже на первом году жизни, хотя

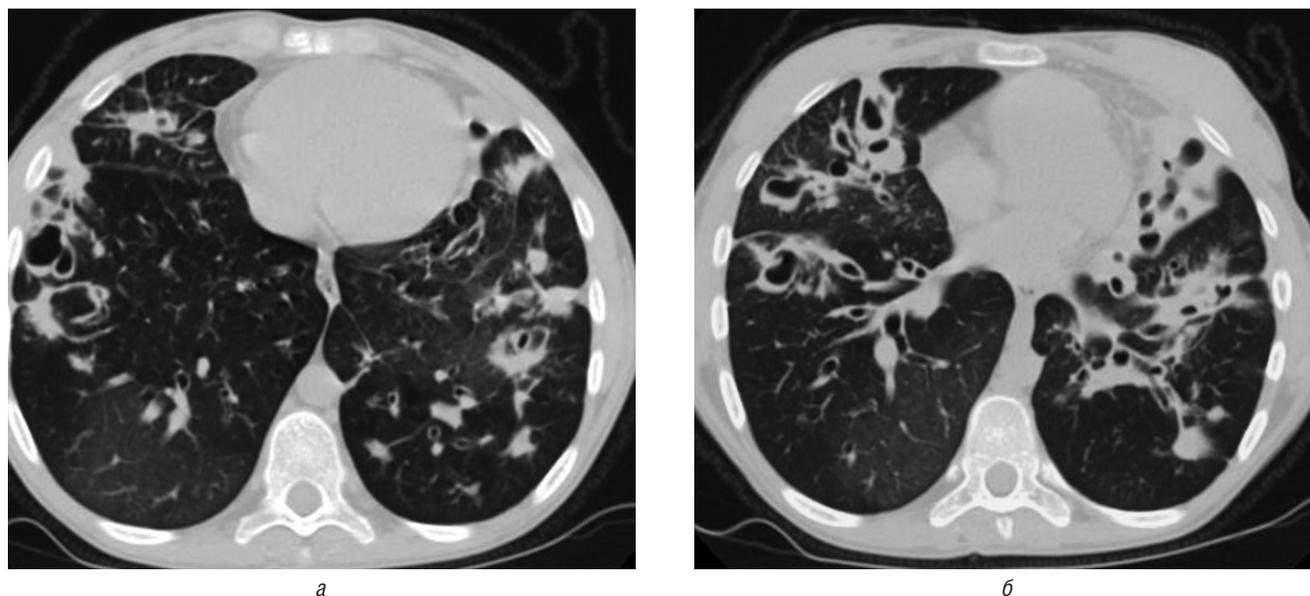


Рис. 6. Компьютерные томограммы органов грудной полости, аксиальный срез: множественные бронхоэктазы, Y-, V-образные структуры, преимущественно в субплевральных отделах — бронхоцеле (*а, б*)

известны случаи более позднего развития заболевания — вплоть до зрелого возраста [5, 6].

Основные рентгенологические признаки муковисцидоза в легких — проявления деформирующего бронхолита: неравномерное утолщение стенок крупных бронхов (симптом «рельсов»), расширение их просвета при сравнении с прилегающей артерией (симптом «печатки»), дивертикулы стенок крупных бронхов; бронхоэктазы: «сухие» и заполненные; Y-, V-образные структуры, преимущественно в субплевральных отделах (ретенционные кисты, бронхоцеле); инфильтрация легочной ткани различной протяженности (рис. 6). Классический вариант муковисцидоза — сочетание бронхоэктазов и бронхоцеле.

Выявляя диффузные бронхоэктазы, главное не забывать, что это может быть последствием врожденного заболевания, чаще всего это муковисцидоз, или первичная цилиарная дискинезия. При первичной цилиарной дискинезии наблюдается аномалия эпителиальных ресничек, что приводит к изменению мукоцилиарного клиренса, предрасполагающему к легочным инфекциям, повреждению дыхательных путей и развитию диффузных бронхоэктазов [7].

Обструкция бронха образованием

При наличии локально расположенного бронхоцеле всегда следует исключать обтурационный генез образованием или инородным телом. Образования, которые могут стать причиной обструкции бронха, делят на доброкачественные — липома, эндобронхиаль-

ная гамартома, папилломы крупных бронхов; и злокачественные — типичный карциноид и бронхогенная карцинома. Ретенционные кисты образуются вследствие продолжения выделения секрета слизистой оболочкой и проксимальной обструкции дыхательных. В качестве дополняющих исследований используются фибробронхоскопия и биопсия. Наиболее сложным для диагностики является типичный карциноид.

Типичный карциноид — нейроэндокринное новообразование низкой степени злокачественности, на долю которого приходится 1–2% первичных опухолей легких. Карциноид характеризуется медленным ростом с низкой вероятностью возникновения рецидива. Согласно результатам исследования, предоставленным City of Hope Medical Center, Duarte, CA, среднее время удвоения типичных карциноидных опухолей составляет 7 лет [8]. При КТ типичный карциноид представляет собой округлой формы образование с четкими контурами, диаметром в среднем 3 см, однородной структуры, на фоне неизменной паренхимы легкого. Центральные формы наиболее часто ассоциированы с непрямыми признаками обструкции, такими как ателектазы, «воздушные ловушки», бронхоцеле и обструктивные пневмонии (рис. 7). Около 70% всех карциноидов локализируются в главных бронхах и 1/3 — в периферических отделах легких, чаще в правом легком, преимущественно в средней доле [9].

Денситометрические параметры образования могут не слишком отличаться от параметров слизи и при маленьких размерах, даже при условии контрастирования, мы можем его не увидеть.



Рис. 7. Компьютерные томограммы органов грудной полости: типичный карциноид правого нижнедолевого бронха; дистальнее уровня обтурации карциноидом сформировалось бронхоцеле

Инфекционная патология

Инфекционная патология — это наиболее сложная для диагностики и в то же время самая частая причина формирования бронхоэктазов и бронхоцеле. При инфекционной патологии лучевые методы не являются достоверными в определении этиологического фактора. В части случаев могут помочь сопоставление с анамнезом и архив. Для этиологической и морфологической верификации необходимо выявить и идентифицировать возбудителя с помощью посевов мокроты на среды или биопсии.

Гранулематозные заболевания (туберкулез, нетуберкулезный микобактериоз)

Туберкулез является наиболее частой причиной образования бронхоцеле [10]. Заподозрить это можно по наличию очагов в окружающей паренхиме легких и наличию кальцинатов в структуре бронхоцеле и лимфатических узлах. Следует помнить, что высокоплотные включения (кальцинаты) в структуре бронхоцеле не являются специфичным признаком туберкулеза и могут быть связаны с другими инфекционными причинами (нетуберкулезный микобактериоз и хроническое грибковое поражение). Также нужно отметить, что отсутствие кальцинатов не является 100% критерием для исключения гранулематозной природы заболевания (рис. 8).

Диагностика нетуберкулезных микобактериозов легких — сложная задача, так как их клинические, рентгенологические и морфологические проявления сходны с туберкулезной инфекцией. При нетуберку-

лезном микобактериозе отличий в рентгенологической картине нет, морфологические причины возникновения ретенционных кист также схожи. Диагноз выставляется на основе этиологической и морфологической верификации [11–13].

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

После исключения обструкции бронха образованием или инородным телом и врожденных аномалий остается инфекционная патология, в том числе аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) — это реакция гиперчувствительности к антигенам *A. fumigatus*, которая обычно наблюдается у пациентов с бронхиальной астмой, реже — с муковисцидозом.

Заподозрить АБЛА при КТ можно по сочетанию данных анамнеза (длительный анамнез бронхиальной астмы с приемом глюкокортикоидов) и рентгенологической картины — диффузные бронхоцеле, чаще двусторонние, преимущественно в средних отделах и бронхоэктазы, поражающие три или более долей [14]. Плотность ретенционных кист при АБЛА может приближаться к плотности кальцинатов (рис. 9). Таким образом, высокоплотные включения при бронхоцеле могут быть связаны не только с туберкулезом, но и хроническим грибковым поражением. При КТ можно обнаружить бронхоэктазы на ранних стадиях и отследить прогрессирование в динамике. Для этиологической верификации используется посев мокроты на специальные среды для выделения и идентификации грибов рода *Aspergillus*, а также кожные пробы.



а



б

Рис. 8. Компьютерные томограммы органов грудной полости: бронхоцеле с кальцинатами в структуре в результате рецидивирующих воспалительных процессов; гистологически подтвержден туберкулез



а



б

Рис. 9. Компьютерные томограммы органов грудной полости: ретенционные кисты в средних отделах легких, с двух сторон в сочетании с длительным анамнезом бронхиальной астмы

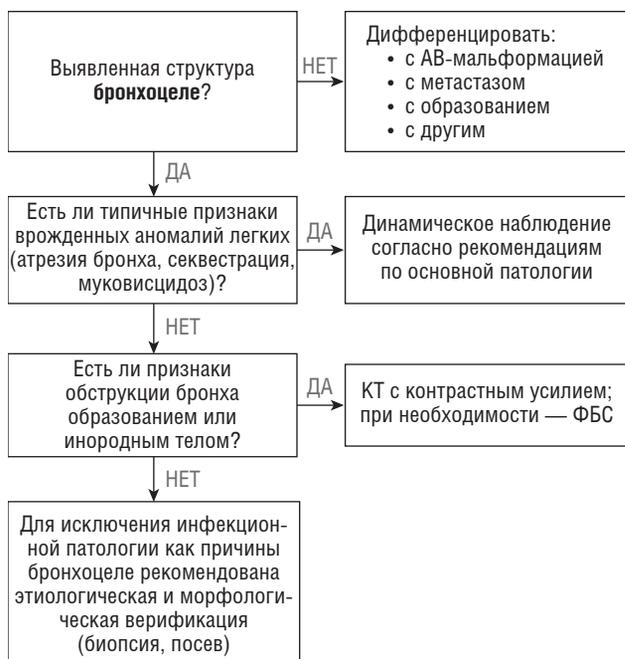


Рис. 10. Диагностический алгоритм при выявлении изменений по типу бронхоцеле на компьютерной томограмме

Резюмируя все описанное выше, можно представить диагностический алгоритм при выявлении изменений по типу бронхоцеле на КТ в варианте «от простого к сложному» (рис. 10).

На первоначальном этапе нам нужно убедиться, что выявленные изменения действительно являются бронхоцеле, и исключить изменения, связанные с патологией сосудов, и новообразования легких (эндо-бронхиальные метастазы).

Бронхоцеле, связанные с врожденной патологией, не вызывают диагностических трудностей, так как имеют типичную рентгенологическую картину. Динамическое наблюдение целиком зависит от основного диа-

гноза, бронхоцеле рассматривается лишь как симптом в рамках аномалии развития.

При наличии локально расположенного бронхоцеле всегда следует исключить обтурационный генез образованием или инородным телом, что требует применения бронхоскопических методов обследования.

Когда исключили вышеуказанные причины развития бронхоцеле, остается вариант инфекционной патологии, что представляет наибольшую сложность для диагностики в силу неспецифичности лучевой картины. В части случаев могут помочь сопоставление с анамнезом и архив. Для постановки диагноза необходимы верификация и идентификация возбудителя: посева мокроты, фибробронхоскопия.

Заключение

При типичной рентгенологической картине в случае выявления бронхоцеле мы можем уверенно говорить о морфологическом субстрате. Дифференциальный диагноз причин бронхоцеле широк и включает как врожденные, так и приобретенные патологии. Бронхоцеле, связанные с врожденной патологией, не вызывают диагностических трудностей, так как имеют типичную рентгенологическую картину. При наличии локально расположенного бронхоцеле всегда следует исключать обтурацию образованием или инородным телом. В случае, когда причиной бронхоцеле служит инфекционный процесс, лучевые методы не являются достоверными в определении этиологического фактора. Для постановки верного диагноза необходимо верифицировать и идентифицировать возбудителя. Нет тактических рекомендаций по динамическому наблюдению при выявлении ретенционных кист (бронхоцеле) при КТ, динамическое наблюдение зависит от основного диагноза, который привел к развитию бронхоцеле.

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



 **Диаскинтест®**

РУ №ЛСР-006435/08

- **Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции¹**
- **Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²**
- **Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³**

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

ОГРН 1093316000370. Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10.

 **Generium**

1. Слогодкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – N1. – С.99-103. 2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года). 3. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В., Кочетков Я.А., Сельцовский П.П., Стахеева Л.Б., Шустер А.М., Мартыанов В.А., Демин А.В. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С.10–15.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

- ⊖ Новый механизм действия
- ⊖ Высокая бактерицидная активность
- ⊖ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊖ Сокращение длительности лечения
- ⊖ Сокращение периодов бактериовыделения



ЛП-002281-221013



The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013.

[Применение бедаквилена в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: международные рекомендации. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2013]; Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», МЗ РФ, 2020

АО «ГЕНЕРИУМ» | +7 (495) 988-47-94

Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273. Тел. +7 (492) 237-93-17
Адрес Московского офиса: 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. ОГРН 1093316000370.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

 **Sirturo™**

 **Generium**

 **ФормСтандарт**

Список литературы

1. *Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al.* Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246 (3): 697–722. doi: 10.1148/radiol.2462070712.
2. *Martinez S., Heyneman L.E., McAdams H.P. et al.* Mucoid impactions: finger-in-glove sign and other CT and radiographic features. *Radiographics* 2008 Sep-Oct; 28 (5): 1369–1382. doi: 10.1148/rg.285075212.
3. *Nguyen E.T.* The gloved finger sign. *Radiology* 2003 May; 227 (2): 453–454. doi: 10.1148/radiol.2272011548.
4. *Matsushima H., Takayanagi N., Satoh M. et al.* Congenital bronchial atresia: radiologic findings in nine patients. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2002 Sep-Oct; 26 (5): 860–864. doi: 10.1097/00004728-200209000-00034.
5. *Köhler K., Pilz U., Rupprecht E. et al.* Der Stellenwert der CT bei Mukoviszidose. Eine Vergleichsstudie zwischen konventioneller Röntgendiagnostik und CT [The place of CT in mucoviscidosis. A comparative study of conventional x-ray diagnosis and CT]. *Radiol. Diagn. (Berl.)* 1988; 29 (1): 51–57. German. PMID: 3387546.
6. *Colbenson G.A., Khawaja A., Baqir M., Wylam M.E.* A 48-Year-Old Woman With Chronic Cough, Dyspnea, and Bronchiectasis. *Chest* 2020; 158 (5): e245–e249, ISSN 0012-3692. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.058>.
7. Clinical guidelines for diagnosis of primary ciliary dyskinesia Adopted from: *Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al.* European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.
8. *Raz D.J., Nelson R.A., Grannis F.W., Kim J.Y.* Natural history of typical pulmonary carcinoid tumors: a comparison of nonsurgical and surgical treatment. *Chest* 2015 Apr; 147 (4): 1111–1117. doi: 10.1378/chest.14-1960.
9. *Benson R.E.C., Rosado-de-Christenson M.L., Martínez-Jiménez S. et al.* Spectrum of Pulmonary Neuroendocrine Proliferations and Neoplasms. *RadioGraphics* 2013; 33 (6) Oct. 1. doi.org/10.1148/rg.336135506.
10. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015; 240 [Phthiisiatry. National clinical guidelines / pod red. P.K. Yablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media 2015; 240 (In Russ.)].
11. *Анисимова А.И., Павлова М.В., Арчакова Л.И. и др.* Микобактериозы легких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы). *Медицинский альянс* 2020; 8 (1) : 25–31. doi: 10.36422/23076348-2020-8-1-25-31 [Anisimova A., Pavlova M., Archakova L. i dr. Mycobacteriosis of the lungs: difficulties of diagnosis and treatment (literature review). *Medical Alliance* 2020; 8 (1) : 25–31. doi: 10.36422/23076348-2020-8-1-25-31].
12. *Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н. и др.* Микобактериозы: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2017; 19 (4): 276–282 [Zimina V.N., Degtyaryova S.Yu., Beloborodova E.N. i dr. A current state of mycobacterioses. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* 2017; 19 (4): 276–282 (In Russ.)].
13. *Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е. и др.* Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. М. 2015 [Chernousova L.N., Sevast'yanova E.V., Larionova E.E. i dr. Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis. М. 2015 (In Russ.)].
14. *Ocelli A., Soize S., Ranc C. et al.* Bronchocele density in cystic fibrosis as an indicator of allergic broncho-pulmonary aspergillosis: A preliminary study PMID: 28668415. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.05.047.

Поступила в редакцию 20.02.2021 г.

Сведения об авторах:

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

Прусакова Ксения Владимировна — клинический ординатор по специальности «рентгенология» Института мозга человека имени Н.П. Бехтеревой Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12А; e-mail: ksenya.rush@mail.ru; ORCID 0000-0002-3934-6290.

Лучевая семиотика туберкулезного поражения тазобедренного сустава

И.А. Баулин

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Radiation semiotics of tuberculous lesions of the hip joint

I. Baulin

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© И.А. Баулин, 2021 г.

Резюме

Специфическое туберкулезное поражение тазобедренного сустава занимает второе место по частоте встречаемости среди всех форм костно-суставного туберкулеза. Диагностика этого поражения вызывает значительные трудности как при наличии, так и отсутствии легочного процесса. Это обусловлено неспецифичностью клинических и анамнестических признаков, что приводит к ошибочному выставлению в качестве основного диагноза — дегенеративное поражение сустава (коксартроз) и длительному необоснованному наблюдению и лечению таких пациентов. За последние 10 лет широкое внедрение современных высокотехнологичных методов лучевого исследования, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография, в клиническую практику позволяют более детально, в отличие от рентгенографии, визуализировать специфические и неспецифические изменения в тазобедренном суставе. В статье представлен многолетний опыт ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России в области современной диагностики туберкулезного поражения тазобедренного сустава, описаны особенности патоморфологии поражения сустава, в том числе у детей разных возрастных групп, являющиеся базой для лучевой визуализации патологии. Отмечаются первичная локализация туберкулезной гранулемы в костях, формирующих вертлужную впадину, где сохраняется красный костный мозг, у взрослых и формирование гранулемы в любой из костей, формирующих тазобедренный сустав, у детей. Описаны возможности современных лучевых методов визуализации данной патологии для корректного

их назначения лечащими врачами при подозрении на туберкулезное поражение тазобедренного сустава. Представлены дифференциально-диагностические признаки с наиболее часто встречающимися заболеваниями тазобедренного сустава: неспецифическим кокситом, асептическим некрозом головки бедренной кости, коксартрозом, что позволит лечащим врачам и рентгенологам правильно трактовать изменения, выявляемые лучевыми методами исследования при оценке изменений в тазобедренном суставе.

Ключевые слова: туберкулезный коксит, инфекции бедра, лучевая диагностика, дифференциальная диагностика, рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультрасонография (УЗИ)

Summary

Specific tuberculous lesion of the hip joint is the second most common lesion among all forms of osteoarticular tuberculosis. Diagnosis of this lesion causes significant difficulties both in the presence and absence of the pulmonary process. This is due to the non-specificity of clinical and anamnestic signs, which leads to the erroneous diagnosis, viz. degenerative joint damage (coxarthrosis), and prolonged unjustified monitoring and treatment of such patients. Over the past 10 years, the widespread introduction of modern high-tech methods of radiation examination (such as computer tomography and magnetic resonance imaging) into clinical practice allows for more detailed imaging of specific and non-specific changes

in the hip joint, in contrast to radiography. The article presents the long-term experience of the Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Healthcare, Russian Federation, modern diagnostics of tuberculosis lesions of the hip joint, describes the features of the pathomorphology of the joint lesion (including in children of different age groups) which is the basis for radiation imaging of pathology. In adults, the primary localization of tuberculous granuloma is in the bones forming the acetabulum, where the red bone marrow is preserved, while in children, TB granuloma is formed in any of the bones forming the hip joint. The possibilities of modern radiological methods of visualization

of this pathology are described for their correct selection by the treating physicians in case of suspected hip tuberculous lesion. Differential diagnostic signs of the most common hip diseases are presented: non-specific coxitis, aseptic necrosis of the femoral head, coxarthrosis, which will allow treating physicians and radiologists to correctly interpret the changes detected by radiation imaging methods when assessing changes in the hip joint.

Keywords: tuberculosis coxitis, hip infections, radiation diagnosis, differential diagnosis, radiography, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), ultrasonography (ultrasound)

Введение

Туберкулез — специфическое инфекционное заболевание организма, вызванное микобактериями туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. bovis*, включая вакцинный штамм *M. bovis BCG*), то есть изначально полиорганное. Морфологической основой заболевания является воспалительная реакция организма, характеризующаяся формированием гранул с участием эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова–Лангханса, с возможным развитием казеозного некроза. Первичное заражение человека микобактериями туберкулеза (МБТ) чаще происходит аэрогенным путем, гораздо реже — алиментарным [1].

Эпидемиология

Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в последние годы улучшается в абсолютных и относительных цифрах, однако растет доля сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции, а также увеличивается доля пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Заболеваемость туберкулезом в России составляла 41,2 на 100 тыс. человек в 2019 г. Из них доля туберкулеза внелегочной локализации составляла ~1,3 на 100 тыс. человек (~3% от всех случаев выявления), из них внереспираторный туберкулез составлял ~0,4 на 100 тыс. человек (~1% от всех выявленных больных туберкулезом) [2–4].

Доля костно-суставного туберкулеза среди всех форм внелегочного туберкулеза сохранялась на достаточно высоком уровне, достигая в 2014 г. 35,7%, при этом поражения крупных суставов по данным разных авторов колебались от 15 до 20% и находились на втором месте после поражений позвоночника [5, 6].

В связи с особенностью регистрации пациентов в РФ при сочетании туберкулеза легочной и внелегочной локализации экстраторакальная локализация, как правило, не регистрируется. Таким образом, более 50% пациентов с внелегочным туберкулезом имеют легочную локализацию процесса.

Патоморфология лучевого изображения

Генерализация туберкулезного процесса с бациллемией, как правило, развивается при повторном контакте возбудителя с организмом или при обострении/реактивации туберкулеза в так называемых «затихших/спящих» очагах, которые могут сохраняться после первичного контакта с возбудителем как в легких, так и других органах. Новые очаги туберкулезного воспаления при этом усугубляют течение специфического процесса [7–11].

Исследования патоморфологии туберкулезного процесса, проводившиеся на базе нашего института, а также в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, основывались на послеоперационном и секционном материале. Проводилось сопоставление рентгенологических и патоморфологических данных. Впоследствии сопоставления были подтверждены и дополнены серией экспериментальных работ [12]. При гематогенной диссеминации туберкулезной палочки первичные очаги в костях возникают в зонах замедленного кровотока и обширным микроциркуляторным руслом, где расположен миелоидный костный мозг, клеточный состав которого обуславливает формирование туберкулезной гранулемы. Области с необходимым клеточным составом в крупных суставах располагаются в эпифизарных и метафизарных отделах [11, 13]. При развитии специфического процесса образуются конгломератные бугорки, сливаясь между собой в более крупные, занимающие значительную

часть эпиметафиза. В центральных отделах образовавшейся гранулемы появляются некротические участки, сливающиеся друг с другом. Сопровождающая данный процесс экссудация ведет к повышению внутрикостного давления, разрушению остеокластами костных балок и активации тканей эндоста (в том числе и под влиянием физической нагрузки). Регрессия воспалительного процесса сопровождается склерозированием костной ткани в виде появления тонкого костного склеротического ободка (за счет активации остеобластов), который ограничивает деструктивную полость, не всегда полностью по ее периметру. При рентгенографии ранние костные очаги в костях в условиях хотя бы частичного костного отграничения выявляются при размерах не менее 5 мм [13]. Гематогенная диссеминация может обуславливать множественную локализацию очагов как в крупных суставах, так и в мелких. Деструкция может распространяться путем прорастания гранулемы в сторону суставной щели, и когда гранулема доходит до суставной щели, в том числе разрушая хрящевой метафиз (в растущих костях у детей), отмечается вовлечение в процесс синовиальной

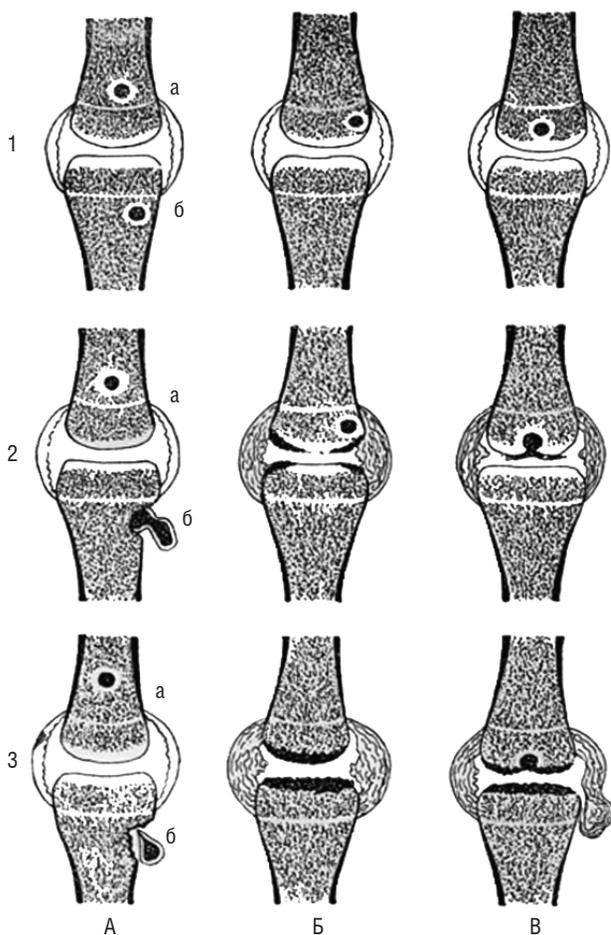


Рис. 1. Эволюция первичных оститов и вторичных артритов — схема П.Г. Корнева. Пояснения в тексте

оболочки. При этом реакция синовия неспецифична, что проявляется неспецифическим характером артрита, а задержка эвакуации синовиальной жидкости из полости сустава сопровождается повышением внутрисуставного давления и вероятностью возникновения ишемических изменений в смежной суставной поверхности. Когда же гранулема распространяется в сторону кортикальной замыкательной пластинки, не соприкасаясь с капсулой сустава, происходит ее разрушение и выход гранулемы в мягкие ткани, где при развитии в структуре гранулемы некроза может сформироваться параартикулярный или параоссальный абсцесс, а в дальнейшем свищ (рис. 1).

У детей первичный костный очаг в области тазобедренного сустава может возникнуть в любой из костей, формирующей вертлужную впадину и тазобедренный сустав (рис. 2, 3). Это обусловлено особенностью распространения красного костного мозга в костях тазобедренного сустава у детей с последующей его заменой на желтый при росте и развитии организма (рис. 4) [14, 15].

У взрослых пациентов первичный костный очаг расположен в костях, формирующих вертлужную впадину, и подавляющее их большинство расположены в теле подвздошной кости, на которую приходится более 90% всех очагов. В шейке бедренной кости первичный очаг выявляется в 0,3% случаев. Деструкция головки бедренной кости всегда вторична и развивается или как следствие прорастания туберкулезной гранулемы, или при остром процессе с формированием в полости сустава гнойного содержимого с растяжением его капсулы и нарушением кровоснабжения костных структур, по сути являющимся аваскулярным некрозом костной ткани (рис. 5–8).



Рис. 2. Схема расположения первичных туберкулезных очагов в костях, формирующих тазобедренный сустав

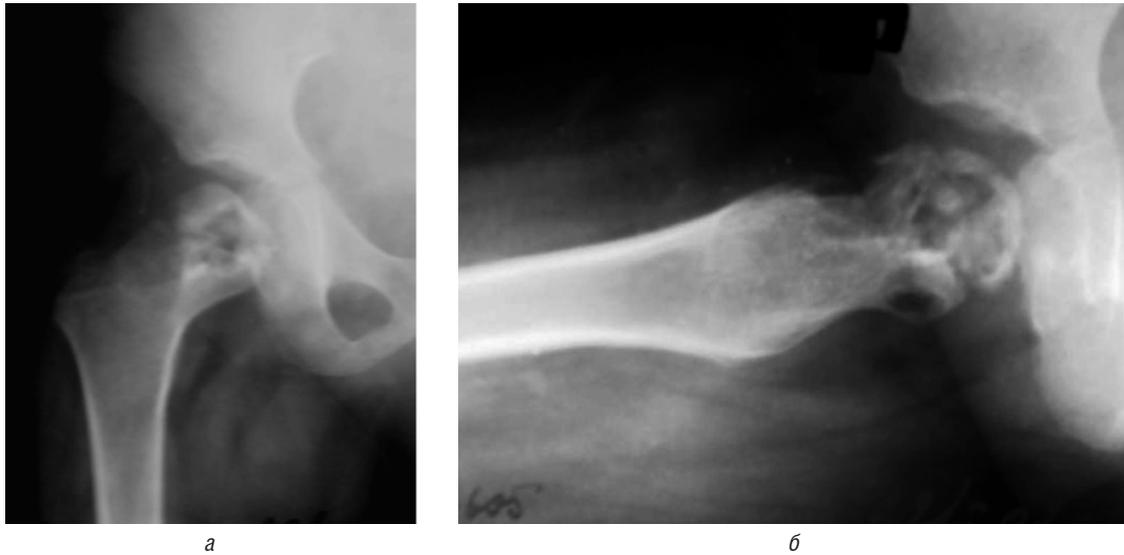


Рис. 3. Обзорные рентгенограммы правого тазобедренного сустава в прямой проекции (а) и с отведением бедра (б). Первичный туберкулезный очаг в головке и шейке бедренной кости ребенка с прорастанием гранулемы через ростковый слой. Полость деструкции открыта в полость сустава, содержит секвестры. Суставная щель не сужена

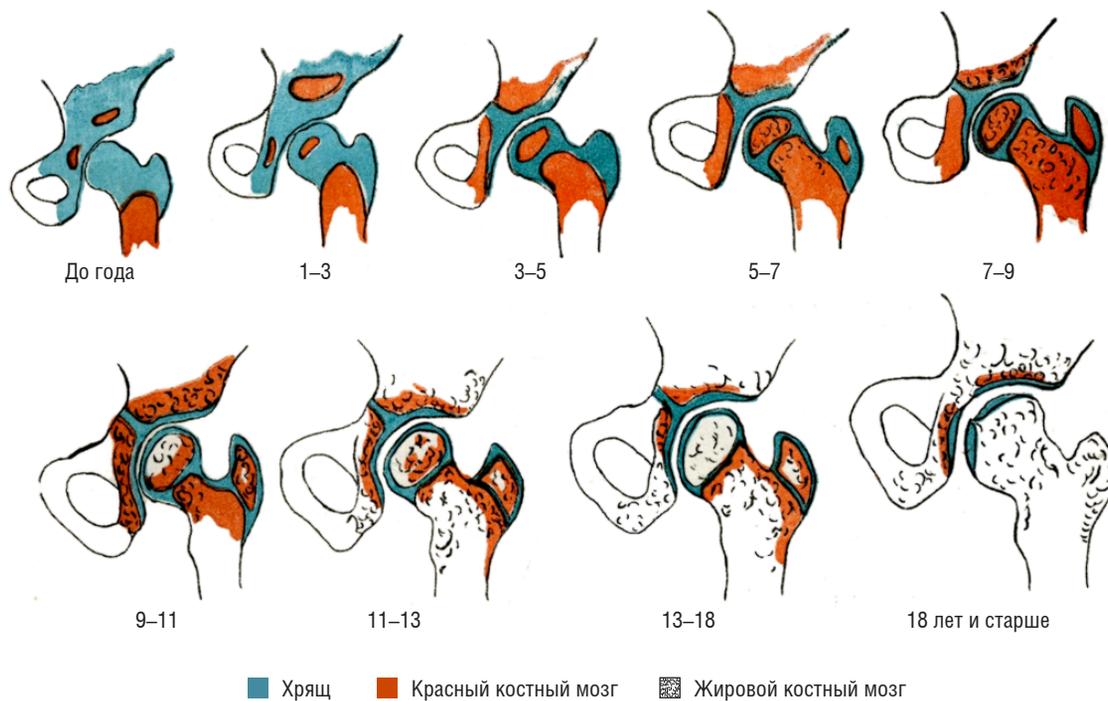


Рис. 4. Схема распределения красного и жирового костного мозга в тазобедренном суставе в зависимости от возраста [15]

Некоторым особняком стоит туберкулез большого вертела или привертельной слизистой сумки. Большой вертел бедренной кости располагается вне капсулы сустава и может содержать красный костный мозг, где формируется костный очаг деструкции. Из-за такого расположения туберкулезная гранулема, развиваясь в костной ткани, может распространяться как на шейку и головку бедренной кости в виде их глубокой узурации, так и выходить за пределы корти-

кальной замыкательной пластинки с развитием пароссального/параартикулярного абсцесса и далее по мягким тканям, формируя свищевой ход (рис. 9, 10).

Лучевая диагностика туберкулезного коксита

Лучевая диагностика является основным и наиболее ранним методом, позволяющим визуализировать



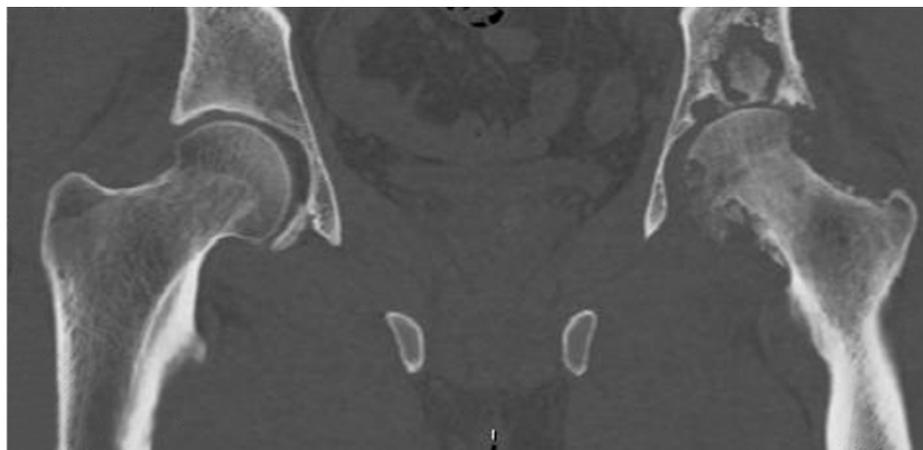
Рис. 5. Обзорная рентгенограмма левого тазобедренного сустава в прямой проекции. Первичные туберкулезные очаги в теле подвздошной кости у взрослого пациента, открывающиеся в полость сустава, содержащие секвестры. Суставная щель сужена



Рис. 6. Обзорная рентгенограмма правого тазобедренного сустава в прямой проекции. Правосторонний туберкулезный коксит. Полость деструкции в теле правой подвздошной кости с крупным секвестром, нарушением кровоснабжения головки бедренной кости и ее аваскулярным некрозом с наличием склерозированного секвестра



а



б

Рис. 7. Обзорная рентгенограмма в прямой проекции (а), компьютерная томограмма в коронарной проекции, костное окно (б). Левосторонний туберкулезный коксит. Крупная полость деструкции в теле подвздошной кости, открыта в полость сустава с наличием секвестра. Контактная деструкция головки и шейки бедренной кости

коксит. Полученные в ходе лучевой визуализации данные необходимы для уточнения диагноза и позволяют начать диагностические и лечебные мероприятия. Для трактовки визуальных данных необходимо знание патоморфологической картины как основы лучевого изображения [16, 17].

Задачами лучевой диагностики туберкулезного коксита являются:

- установление наличия и локализации деструктивных изменений тазобедренного сустава с учетом особенностей патоморфологии;
- определение характера разрушения сустава (очаговый или контактный), глубины деструкции (углубление/расширение вертлужной впадины), степени разрушения головки бедренной кости (узурация/субтотальное/тотальное), наличия/отсутствия перехода деструкции на шейку бедренной кости/вертелы;
- выявление степени и характера отграничения полостей деструкции;
- выявление патологических включений в полости деструкции/сустава (костные фрагменты,

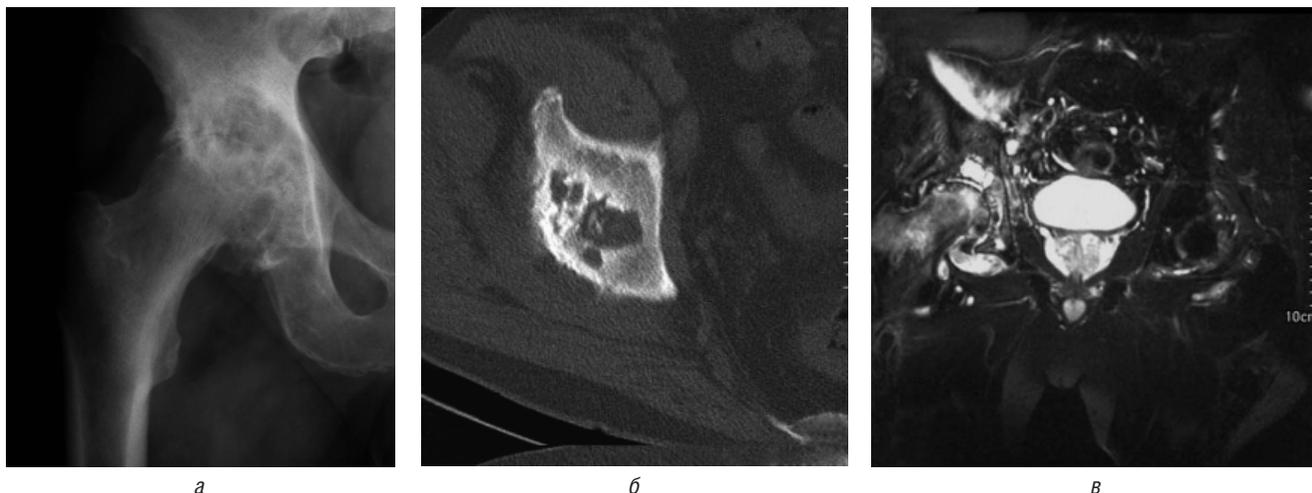


Рис. 8. Обзорная рентгенограмма в прямой проекции (а), аксиальный срез компьютерной томограммы в костном окне (б), коронарный срез магнитно-резонансной томограммы T2-ВИ (в). Правосторонний туберкулезный коксит. Полость деструкции в теле правой подвздошной кости, открыта в ягодичную область, содержит секвестры. Контактная деструкция головки бедренной кости. Параартикулярные абсцессы

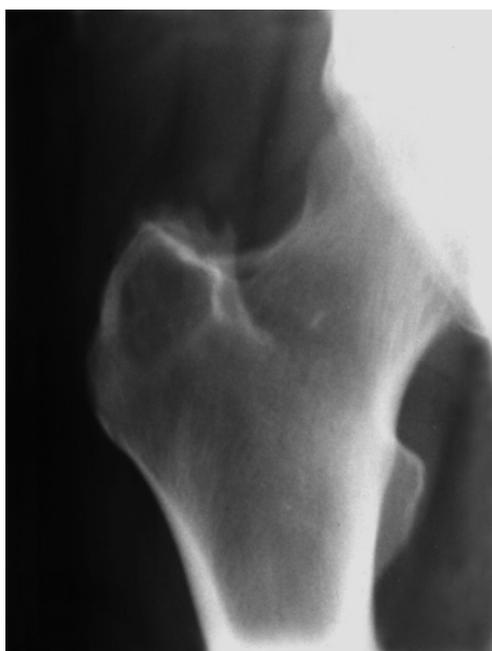
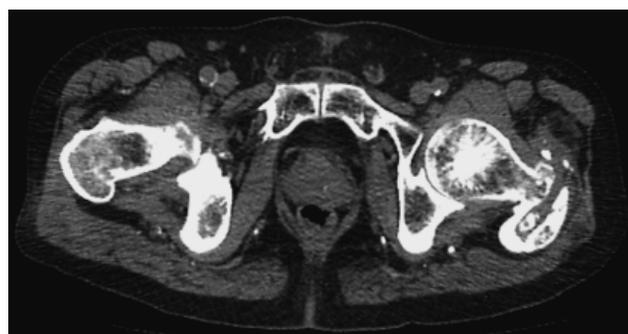


Рис. 9. Обзорная рентгенограмма в прямой проекции. Изолированный туберкулезный очаг в большом вертеле правой бедренной кости с мелким секвестром в полости деструкции

- в том числе секвестры, участки кальцинации, гранулемы), их взаимоотношений с мягкими тканями, окружающими сустав;
- определение структуры костной ткани в зоне поражения и вокруг нее;
- характеристика состояния параартикулярных тканей: наличие и распространенность абсцессов (свищевых ходов), включений в них;
- определение нарушений соотношений в суставе (вывихи, контрактуры, патологические положения).



а



б

Рис. 10. Компьютерная томограмма: а — в аксиальной проекции, мягкотканное окно; б — в коронарной проекции, костное окно. Левосторонний туберкулезный трохантерит. Крупная деструктивная полость в большом вертеле, содержащая костные секвестры. Тазобедренные суставы интактны

При оценке и описании патологии при туберкулезном коксите целесообразно пользоваться терминологией из Клинической классификации туберкулеза костей и суставов [18], где выделяются изолированные оститы без перехода за кортикальную замыкательную пластинку, оститы с реактивными (неспецифическими)

артритами, оститы с вовлечением синовиальной оболочки (специфический артрит) и тотальное разрушение сустава с наличием параартикулярных абсцессов и свищей.

В стационаре хирургического профиля необходима визуализация патологии до и после лечения для определения степени санации деструктивного очага, а также прогнозирования возможных послеоперационных осложнений [19, 20].

При лучевой визуализации тазобедренного сустава можно использовать весь комплекс методов лучевой диагностики (рентгенографию, рентгеновскую компьютерную томографию, остеосцинтиграфию, магнитно-резонансную томографию, ультрасонографию). Изображения, получаемые этими методами, несмотря на их различия, взаимно дополняют друг друга. В зависимости от диагностических возможностей и решения конкретной задачи необходимо использовать наиболее информативный метод исследования. Вся полученная различными методами информация должна быть проанализирована в совокупности с клиническими и лабораторными данными.

Обзорная рентгенография, несмотря на все ее недостатки, остается базовым методом на первичном этапе обследования, так как является достаточно простой в выполнении и общедоступной. На ее основе были разработаны современные представления и семиотика заболеваний скелета, используемые и при анализе изображений, в том числе полученных с использованием современных цифровых технологий. При необходимости рентгенография дополняется рентгеновской томографией (томосинтезом) [21, 22].

Рентгенография выполняется в двух проекциях с захватом всей зоны интереса для выявления объема, локализации костного процесса, а также оценки параартикулярных мягких тканей. Для удобства определения характера поражения обзорные рентгенограммы могут быть дополнены рентгенограммой противоположного сустава. Далее для детальной визуализации можно выполнить томографическое исследование (томосинтез) с центрацией первичной томограммы на уровне большого вертела бедренной кости и дальнейшим шагом томографа 0,5–1,0 см, как впереди, так и назад для получения более подробной информации. Широкое внедрение цифровых технологий и переход на цифровую рентгенографию позволяют отказаться от классической линейной томографии и заменить ее более информативными высокотехнологичными методами — КТ и МРТ. Отсутствие аппаратов КТ и МРТ в лечебном учреждении при наличии цифровых рентгеновских систем с поддержкой многослойной линейной томографии (томосинтеза) позволяет решить основные задачи диагностики кокситов.

Компьютерная томография (КТ, спиральная КТ, мультиспиральная КТ). Позволяет более детально

взглянуть на патологию вследствие ее высокой разрешающей способности в сравнении с обзорной рентгенографией. Позволяет, в отличие от рентгенографии, оценить стенки деструктивных полостей, их контуры, выявить взаимное расположение полости деструкции в подвздошной кости с головкой бедренной кости. Более четко выявляет наличие изменений со стороны мягких тканей, окружающих сустав, а также более чувствительна при выявлении свищевого процесса, нередко сопровождающего данную патологию.

Исследования необходимо проводить на современных высокоразрешающих томографах с широким рядом детекторов, позволяющих выполнить исследование с толщиной среза до 1 мм с минимально возможным расстоянием между срезами. После выполнения сканирования полученные изображения оцениваются в трех взаимно перпендикулярных плоскостях в соответствующих окнах (костном и мягкотканном). Сканирование проводится с захватом зоны интереса, желательнее с полным захватом таза и проксимального конца бедренной кости до средней трети ее диафиза. Укладка пациента по возможности должна быть симметричной. При сканировании необходимо, чтобы оба сустава попали в зону исследования, что впоследствии упрощает оценку выявленных изменений, так как появляется возможность сравнить изменения на пораженной и «здоровой» стороне. При необходимости, а при наличии свищевого процесса — желательнее проводить контрастирование полости абсцесса и свищевого хода [16].

Магнитно-резонансная томография структуру губчатой костной ткани не визуализирует. При этом данный метод диагностики может применяться в качестве альтернативы рентгенологическому в выявлении воспалительных изменений как костной, так и мягких тканей, в том числе с наличием жидкостных структур, особенно в детском возрасте. Нельзя забывать о необходимости применения МРТ при наличии жалоб у пациента и отсутствии изменений на рентгенограммах/компьютерных томограммах [23]. Магнитно-резонансная томография выявляет:

- отек костного мозга вне зависимости от его природы;
- более детально визуализирует мягкие ткани, параартикулярные образования, а также свищи.

Метод неспецифичный, но более чувствительный, чем рентгеновский. Туберкулезный характер изменений позволяет заподозрить выполнение контрастирования (Magnevist, Omniscan), так как туберкулезная гранулема накапливает контрастный препарат и визуализируется в виде полосы гиперинтенсивного сигнала на T1-ВИ [24–27]. Магнитно-резонансная томография выполняется в стандартных последовательностях, в том числе с подавлением сигнала от жировой ткани, для лучшей визуализации участков отека

костного мозга как в костях, формирующих вертлужную впадину, так и в проксимальном конце бедренной кости, а также участков некроза кости [28, 29].

Показания к МРТ-исследованию — болевой синдром в тазобедренном суставе, не связанный с неврологическими изменениями со стороны позвоночника, а также отсутствие изменений при рентгенографическом исследовании.

Дополнительные методы лучевой визуализации

Радионуклидную диагностику и ультразвуковое исследование можно отнести к дополнительным методам визуализации при туберкулезном коксите.

С помощью УЗИ можно в реальном времени выявить изменения в мягких тканях, оценить наличие/отсутствие жидкостных образований (абсцессов, гематом). Кроме того, метод позволяет оценить кровоток в зоне интереса [30–32].

При радионуклидной диагностике визуализируется функциональное состояние костной ткани. Для этого используются препараты, меченные ^{99m}Tc (при выполнении остеосцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) и ^{18}F (при выполнении позитронно-эмиссионной томографии) [33–37].

Радиоизотопное исследование в диагностике туберкулезного коксита помогает выявить активные метаболические очаги как в зоне поражения, так и в других костях при их наличии, а также оценить их активность.

С учетом достоинств и недостатков оптимальными и наиболее информативными методами в диагностике туберкулезного коксита являются компьютерная и магнитно-резонансная томография, в идеале — использование обоих методов. При этом рентгенография сохраняет свое место как первичный этап диагностики.

В заключение представим самые значимые признаки, используемые при дифференциальной диагностике туберкулезного коксита с наиболее часто встречающимися заболеваниями тазобедренного сустава (таблица).

Таблица

Дифференциально-диагностические признаки туберкулезного коксита с наиболее часто встречающимися заболеваниями тазобедренного сустава

Признак	Туберкулезный коксит	Неспецифический коксит	Коксартроз	Асептический некроз головки бедренной кости
Клиника	Стертая картина, субфебрильная температура, медленное развитие	Острое начало, быстрое развитие, фебрильная температура	Стертая картина, температура нормальная, медленное развитие	
Начало процесса	Первичный очаг в теле подвздошной кости, редко в большом вертеле (у детей в любой из костей формирующий тазобедренный сустав)	Первичный очаг в головке бедренной кости, быстрое развитие контактной деструкции	Субхондральный склероз вертлужной впадины и головки бедренной кости	Появление склероза и зоны резорбции костной ткани в головке бедренной кости
Секвестры	Разнокалиберные в теле подвздошной кости и при распространении на головку бедренной кости контактный (за счет вторичного асептического некроза)	Мелкие или их отсутствие за счет лизиса в полости сустава	Мелкие секвестры в полости сустава за счет субхондрального перелома кистовидных полостей	Крупный секвестр в головке бедренной кости с его дальнейшим уплощением и фрагментированием
Деформация головки	Разрушение (узурация) головки при распространении деструкции с вертлужной впадины в полость сустава	Литическое разрушение и уплощение головки одновременно с углублением и расширением вертлужной впадины	Умеренное перегрузочное уплощение головки на фоне кистовидных субхондральных перестроек костной ткани	Уплотнение головки на фоне субхондрального перелома, лизиса и фрагментации секвестра
Суставная щель	Сужение на фоне деструкции	Резкое сужение суставной щели на фоне деструкции	Медленное постепенное сужение	Нормальная или расширена на фоне субхондрального перелома
Параартикулярные мягкие ткани	Утолщены, могут содержать костные фрагменты (холодный абсцесс)	Утолщены (горячий абсцесс)	Не утолщены	
Остеопороз	На стороне поражения и в дистальных отделах конечности	Склерозирование костной ткани	Не характерен	

Список литературы

1. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2016; 240 [Phtisiology. National clinical guidelines / pod red. P.K. Yablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media 2016; 240 (In Russ.).]
2. Галкин В.Б., Ариэль Б.М., Чужов А.Л. Сравнительная оценка динамики заболеваемости легочным и внелегочным туберкулезом в Санкт-Петербурге за полвека наблюдения. Медицинский альянс 2020; 8 (3): 6–14 [Galkin V.B., Ariel B.M., Chuzhov A.L. Comparative assessment of the dynamics of the incidence of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in St. Petersburg for half a century of observation. Medicinskij al'yans 2020; 8 (3): 6–14 (In Russ.). doi: 10.36422/23076348-2020-8-3-6-14.
3. Нечаева О.Б., Гордина А.В., Стерликов С.А и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2018–2019 гг. (статистические материалы) РИО ЦНИИОИЗ 2020; 99 [Nechaeva O.B., Gordina A.V., Sterlikov S.A. i dr. Resources and activities of anti-tuberculosis organizations of the Russian Federation in 2018–2019 (statistical materials) RIO CNIIOIZ 2020; 99 (In Russ.).]
4. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, Москва 2018 [Nechaeva O.B. Epidemicsituation of tuberculosis and HIV infection in the Russian Federation, Moscow 2018 (In Russ.).]
5. Кузьмина А.В., Мусатова Н.В. Течение генерализованного туберкулеза в условиях северного региона. Проблемы туберкулеза 2008; (6): 22–23 [Kuz'mina A.V., Musatova N.V. The course of generalized tuberculosis in the northern region. Problemy tuberkuleza 2008; (6): 22–23 (In Russ.).]
6. Krishman A., Patkar D., Patankar T. i dr. Craniovertebral junction tuberculosis: a review of 29 cases. J. Comput. Tomogr. 2001; 25 (2): 171–176. doi: 10.1097/00004728-200103000-00003.
7. Ариэль Б.М., Беллендир Э.Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. СПб.: ЭЛБИ 2008; 82–108 [Arijel' B.M., Bellendir Je.N. Pathologic anatomy and pathogenesis of tuberculosis. Guidelines for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis / pod red. Yu.N. Levasheva, Yu.M. Repina. St. Petersburg, EHLBI 2008; 82–108 (In Russ.).]
8. Ариэль Б.М., Беллендир Э.Н. Патологическая анатомия отдельных форм внелегочного туберкулеза. Внелегочный туберкулез / под ред. Н.А. Браженко. СПб.: СпецЛит 2013; 14–37 [Arijel' B.M., Bellendir Je.N. Pathological anatomy of certain forms of extrapulmonary tuberculosis. Extrapulmonary tuberculosis / pod red. N.A. Brazhenko. St. Petersburg: SpecLit 2013; 14–37 (In Russ.).]
9. Ариэль Б.М., Талантов В.А. Патологическая анатомия внелегочного туберкулеза. Внелегочный туберкулез / под ред. А.В. Васильева. СПб. 2000; 56–80 [Ariehl' B.M., Talantov V.A. Pathological anatomy of extrapulmonary tuberculosis. Extrapulmonary tuberculosis / pod red. A.V. Vasil'eva. St. Petersburg 2000; 56–80 (In Russ.).]
10. Семенов А.Д. Легочный туберкулез. М.: Медгиз 1963; 473 с. [Semenov A.D. Pulmonary tuberculosis. Moscow: Medgiz 1963; 473 (In Russ.).]
11. Талантов В.А. Патологическая анатомия туберкулеза позвоночника: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1967; 21 [Talantov V.A. Pathological anatomy of spinal tuberculosis: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Leningrad 1967; 21 (In Russ.).]
12. Беллендир Э.Н., Ариэль Б.М. Патогенез и патологическая анатомия костно-суставного туберкулеза. Костно-суставной туберкулез / под ред. Ю.Н. Левашева, А.Е. Гарбуза. М. 2003; 18–39 [Bellendir Eh.N., Ariehl' B.M. Pathogenesis and pathological anatomy of osteoarticular tuberculosis. Osteoarticular tuberculosis / pod red. Yu.N. Levasheva, A.E. Garbuza. Moscow 2003; 18–39 (In Russ.).]
13. Зедгендизе Г.А., Грацианский В.П., Сивенко Ф.Ф. Рентгенодиагностика костно-суставного туберкулеза. М.: Медгиз 1958; 330 [Zedgenidze G.A., Gracianskij V.P., Sivenko F.F. X-ray diagnostics of osteoarticular tuberculosis. Moscow: Medgiz 1958; 330 (In Russ.).]
14. Грацианский В.П., Хохлов Д.К. Диагностика начальных форм костно-суставного туберкулеза. Л.: Медицина 1966; 180 [Gracianskij V.P., Hohlov D.K. Diagnosis of the initial forms of osteoarticular tuberculosis. L.: Medicina 1966; 180 (In Russ.).]
15. Лебедева З.А. Топография туберкулезного поражения костей тазобедренного сустава. М.: Изд-во АМН СССР 1948; 112 [Lebedeva Z.A. Topography of tuberculous lesion of the hip joint bones. Moscow: Izd-vo AMN USSR 1948; 112 (In Russ.).]
16. Баулин И.А., Советова Н.А., Гаврилов П.В. и др. Туберкулезный спондилит. Принципы лучевой диагностики. Медицинский альянс 2017; (2): 22–34 [Baulin I.A., Sovetova N.A., Gavrilov P.V. i dr. Tuberculous spondylitis. Principles of radiological diagnosis. Medicinskij al'yans 2017; (2): 22–34 (In Russ.).]
17. Трофимова Т.Н., Мищенко А.В., Минько Б.А. и др. Современные стандарты анализа лучевых изображений: руководство для врачей / под ред. проф. Т.Н. Трофимовой. СПб. 2017; 300 [Trofimova T.N., Mishhenko A.V., Min'ko B.A. i dr. Modern standards for the analysis of radiation images: a guide for doctors / pod red. prof. T.N. Trofimovoj. SPb. 2017; 300 (In Russ.).]
18. Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.Н. Левашова, проф. А.Ю. Мушкина. СПб. 2008; 226 [Surgical treatment of osteoarticular tuberculosis / pod red. chl.-korr. RAMN, prof. Yu.N. Levasheva, prof. A.Yu. Mushkina. St. Petersburg, 2008; 226 (In Russ.).]
19. Сердобинцев М.С., Бердес А.И., Черкасов А.Ю. и др. Эффективность применения цементных носителей антибактериальных препаратов в этапном хирургическом лечении больных туберкулезным кокситом. Медицинский альянс 2019; 7 (4): 86–92 [Serdobintsev M.S., Berdes A.I., Cherkasov A.Yu. i dr. Efficacy of antibiotic-impregnated cement spacers in the staged surgical treatment of patients with tuberculous coxitis. Medicinskij al'yans 2019; (4): 86–92 (In Russ.). doi: 10.36422/23076348-2019-7-4-86-92.
20. Хоменко В.А., Семенова Л.А., Власова Е.Б. Туберкулез костей и суставов различной локализации (методы диагностики и хирургического лечения). Медицинский альянс 2019; (2): 77–82 [Khomenko V.A., Semenova L.A., Vlasova E.B. Tuberculosis of the bones and joints in the different localization (methods of diagnostics and surgical treatment) Medicinskij al'yans 2019; (2): 77–82 (In Russ.).]
21. Васильев А.Ю., Карпов С.С. Анализ эффективности применения томосинтеза при диагностике остеохондропатии головки бедренной кости (болезнь Легга-Кальве-Пертеса). Альманах клинической медицины 2017; 45 (1): 14–22 [Vasil'ev A.Yu., Karpov S.S. Efficacy analysis of tomosynthesis in the diagnosis of the femoral head osteochondropathy (Legg-Calvé-Perthes disease). Al'manah klinicheskoy mediciny 2017; 45 (1): 14–22 (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-14-22.
22. Морозов С.П., Владзимирский А.В., Басарболиев А.В. и др. Систематический обзор применения томосинтеза для диагностики травм и заболеваний опорно-двигательной системы. Гений ортопедии 2020; 26 (3): 432–441 [Morozov S.P., Vladzimirsky A.V., Basarboliev A.V. i dr. Tomosynthesis for diagnosis of musculoskeletal injuries and diseases: a systematic review. Genij ortopedii 2020; 26 (3): 432–441 (In Russ.). doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-3-432-441.
23. Meyers A.B., Doria A.Sch., Babyn P. Arthritis and Differential Inflammatory Joint Disorders. Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging 2019; 136: 1323–1348.

24. Berns D.H., Blaser S.I., Modic M.T. Magnetic Resonance imaging of the spine. Clin. Orthop. 1989; (244): 78.
25. Desai S.S. Early Diagnosis of Spinal Tuberculosis by MRI. J. Bone A. Joint. Surg. 1994; 76 (6): 863.
26. Lee I.C., Quek Y.W., Tsao S.M. et al. Unusual spinal tuberculosis with cord compression in an infant. J. Child Neurol. 2010; 25: 1284–1287. doi: 10.1177/0883073809357938.
27. Shanleu D.J. Tuberculosis of the Spine: Imaging Features. Amer. J. Roentgen. 1995; 164 (3): 659.
28. Maj L., Gombar Yu., Morrison W.B. MR Imaging of Hip Infection and Inflammation. Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America 2013; 21 (1): 127–139. doi: 10.1016/j.mric.2012.09.009.
29. Major N.M., Anderson M.W., Helms C.A. et al. Hips and Pelvis. Musculoskeletal MRI 2020; 14: 347–375.
30. Christopher A. Ohl Infectious Arthritis of Native Joints. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 2020; 103: 1400–1417.
31. Grissom L. MD, Harcke H.T. MD Pearls and Pitfalls of Hip Ultrasound. Seminars in Ultrasound, CT, and MRI 2020; 41 (5): 513–517. doi: 10.1053/j.sult.2020.05.015.
32. Narayanan S., Abdalla W.A.K., Tadros S. Fundamentals of Pediatric Radiology. Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis 2018; 25: 916–990.
33. Савин И.Б. Радионуклидная диагностика морфофункциональных нарушений при легочном и внелегочном туберкулезе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 2011; 47 [Savin I.B. Radionuclide diagnostics of morphofunctional disorders in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. St. Petersburg 2011; 47 (In Russ.)].
34. Adam A. et al. Grainger & Allison's Diagnostic Radiology. 6th ed. 2014; 45: 1037–1059.
35. Even-Sapir E., Keidar Z., Bar R. Hybrid Imaging (SPECT/CT and PET/CT) — Improving the Diagnostic Accuracy of Functional Metabolic and Anatomic Imaging. Semin. Nucl. Med. 2009; 39 (4): 264–275. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.03.004.
36. Kotil K., Kilincer C. Sizes of the transverse foramina correlate with blood flow and dominance of vertebral arteries. Spine J. 2014; 14 (6): 933–937. doi: 10.1016/j.spinee.2013.07.447.
37. Singh J., Lalam R. Bone, Joint and Spinal Infections. Grainger & Allison's Diagnostic Radiology 2021; 46: 1184–1222.

Поступила в редакцию 18.02.2021 г.

Сведения об авторе:

Баулин Иван Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-рентгенолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ivanbaulin@yandex.ru; ORCID 0000-0002-4345-1747.



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

Научно-практический медицинский журнал
МЕД АЛЪЯНС ISSN 2307-6348

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

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

Особенности состояния системной гемодинамики русских и иностранных студентов медицинского вуза

И.В. Бочарин^{1,2}, А.К. Мартусевич^{1,2}, А.Н. Поздеева¹, А.А. Грачева¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

² Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия

Specialties of systemic hemodynamics in Russian and foreign medical students

I. Bocharin^{1,2}, A. Martusevich^{1,2}, A. Pozdeeva¹, A. Gracheva¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

² Nizhny Novgorod State Agricultural Academy

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Целью исследования была оценка параметров системной гемодинамики у студентов русского и иностранного отделений Приволжского исследовательского медицинского университета. В исследование было включено 48 русских студентов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов, а также 54 студента, обучающихся на факультете международного медицинского образования. Для регистрации ЭКГ и анализа гемодинамических показателей применяли систему спортивного тестирования «Medical Soft» (вариант «MS FIT Pro», Россия). Для мониторинга использовали стандартные гемодинамические параметры (уровень артериального давления, частота пульса, ударный объем, сердечный выброс и др.), статистические и спектральные показатели variability сердечного ритма, а также интегральный критерий состояния микроциркуляции. Анализ данных проводили в соответствии с возрастными нормативами, сформированными разработчиками оборудования. Выявлено наличие достаточных адаптивных резервов у обеих групп испытуемых, однако у иностранных студентов наблюдается меньший тонус артериол, предрасположенность к умеренной брадикардии, больший риск аритмогенности и большая интенсивность кожного кровотока.

Ключевые слова: студенты, адаптивные резервы, гемодинамика, variability сердечного ритма, микроциркуляция

Summary

In this work, the purpose of the study was to evaluate the parameters of systemic hemodynamics in students of the Russian and foreign departments of the Privolzhsky research Medical University. The study included 48 Russian students of medical, pediatric and dental faculties, as well as 54 students studying at the faculty of international medical education. To register ECG and analyze hemodynamic parameters, we used the Medical Soft sports testing system (MS FIT Pro version, Russia). Standard hemodynamic parameters (blood pressure level, pulse rate, stroke volume, cardiac output, etc.), statistical and spectral parameters of heart rate variability, as well as the integral criterion of microcirculation status were used for monitoring. Data analysis was performed in accordance with age standards formed by the equipment developers. The presence of sufficient adaptive reserves in both groups of subjects was revealed, but foreign students have a lower arteriole tone, a greater risk of arrhythmogenicity, higher intensity of microcirculation and a predisposition to moderate bradycardia.

Keywords: students, adaptive reserves, hemodynamics, heart rate variability, microcirculation

Введение

В свете современных тенденций по формированию приверженности населения физическим тренировкам и здоровому образу жизни на первый план выходит готовность конкретных людей к их выполнению, то есть уровень функциональных резервов их организма [1–4]. В то же время необходим комплексный мониторинг состояния организма у различных групп, в том числе студенческой молодежи, которая априорно должна относиться к категории «практически здоровых лиц» [4, 5]. С другой стороны, у данной группы могут быть выявлены различные нарушения состояния сердечно-сосудистой системы [2, 3, 5, 6]. В связи с этим сохраняется актуальность оценки адаптационного потенциала этой группы, которую предпочтительно проводить на основании анализа состояния сердечно-сосудистой системы, с одной стороны, обеспечивающей сопряжение органов и тканей, а также выполняющей множество различных функций, а с другой — наиболее оперативно реагирующей на сдвиги гомеостаза и изменения параметров внешней для макроорганизма среды [4, 5, 7].

Цель исследования

С учетом вышесказанного целью настоящего исследования служила оценка параметров состояния системной гемодинамики у студентов русского и иностранного отделений Приволжского исследовательского медицинского университета.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 48 русских (уроженцы Нижегородской и Владимирской областей) студентов I курса лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов, а также 54 студента I курса, обучающихся на факультете международного медицинского образования и представляющих Индию. Обе группы студентов были сопоставимы по антропометрическим показателям (рост — $165,7 \pm 6,2$ и $163,0 \pm 6,7$ см; масса тела — $61,6 \pm 2,2$ и $62,9 \pm 2,7$ кг для русских и иностранных студентов соответственно). Все обследуемые имели средний уровень физической активности, занимались физической культурой только в рамках учебных занятий, не являлись спортсменами.

Исследование проводили в середине учебного дня, в спокойном состоянии (в межсессионный период, вне дней сдачи зачетов или коллоквиумов) в полном соответствии со стандартными правилами процедуры снятия электрокардиограммы (ЭКГ). Для регистрации ЭКГ и анализа гемодинамических показателей, в том числе характеризующих вариабельность сердечного ритма, применяли систему спортивного

тестирования «Medical Soft» (вариант MS FIT Pro, Россия) [7–9]. Для мониторинга использовали стандартные гемодинамические параметры (уровень артериального давления, частота пульса, ударный объем, сердечный выброс и др.), статистические и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма, а также интегральный критерий состояния микроциркуляции. Анализ данных производили в соответствии с возрастными нормативами, сформированными разработчиками оборудования на основании возрастных нормативов [7–9].

Статистическую обработку результатов производили с применением алгоритмов вариационной статистики с помощью программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.1 for Windows. Данные представляли в виде средних значений и стандартной ошибки ($M \pm m$). Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с применением t-критерия Стьюдента, так как распределение значений признаков соответствовало нормальному.

Результаты и их обсуждение

Анализ основных параметров системной гемодинамики позволил сформировать комплексное представление о состоянии сердечно-сосудистой системы у студенческой молодежи русского отделения и факультета международного медицинского образования.

Установлено, что по уровню артериального давления рассматриваемый контингент студентов практически не отличается от возрастной нормы, при этом стоит обратить внимание на показатели диастолического артериального давления, незначительно выходящего за нижнюю границу норматива у обеих групп испытуемых (рис. 1).

Среднее значение ЧСС находится в пределах возрастного норматива, но у иностранных студентов показатель приближается к нижней границе физиологического диапазона, что свидетельствует о предрасположенности к умеренной брадикардии. При этом иные показатели, характеризующие насосную функцию сердца (ударный объем, сердечный выброс), сохраняются в пределах нормы, однако показатель сердечного выброса у русских студентов умеренно превышает уровень параметра, выявленный у иностранцев ($p < 0,05$; рис. 2). Это также указывает на физиологичность наблюдаемого уровня ЧСС.

Оценку вклада периферического сосудистого сопротивления в формирование системного кровотока производили путем расчета соответствующего параметра (рис. 3). Следует отметить, что данный показатель был зафиксирован на верхней границе возрастного норматива у студентов русского отделения, в то время как у иностранных студентов значительно превысил

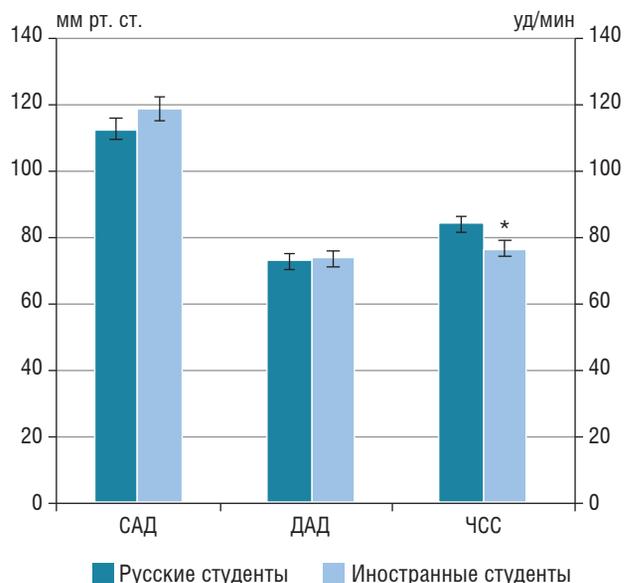


Рис. 1. Уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, частота сердечных сокращений (ЧСС) у студентов русского и иностранного отделений.

Здесь и на рис. 2–6: * Межгрупповые различия статистически значимы; $p < 0,05$

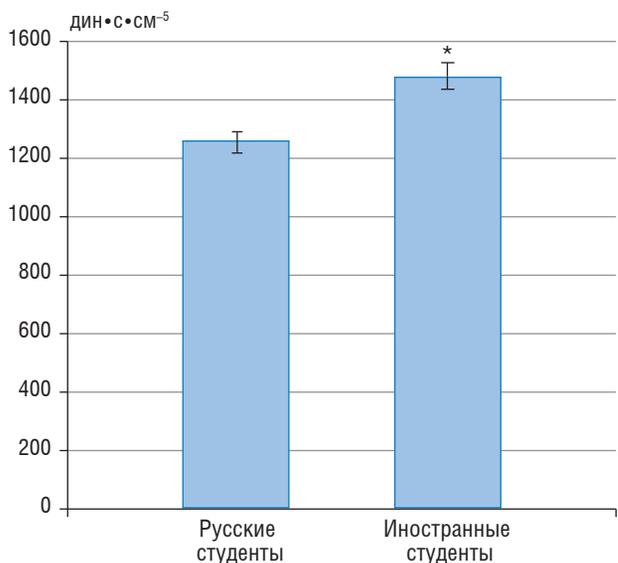


Рис. 3. Уровень общего периферического сосудистого сопротивления у студентов русского и иностранного отделений

возрастной норматив, что, возможно, указывает на меньший объем кровеносных сосудов и меньший тонус артериол данного контингента лиц.

С другой стороны, показатель артериальной жесткости, свидетельствующий о состоянии сосудистой стенки, определяется в физиологическом диапазоне, позволяя трактовать выявленную тенденцию как адаптивную, что может быть обусловлено особенностями гормонального фона студентов и повышенным

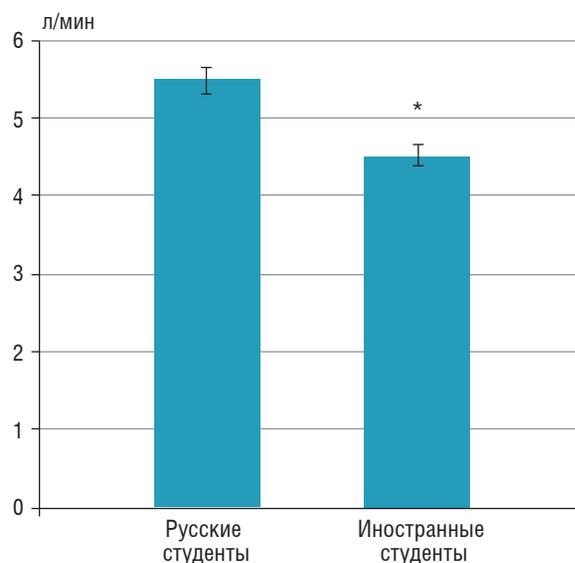


Рис. 2. Сердечный выброс у студентов русского и иностранного отделений

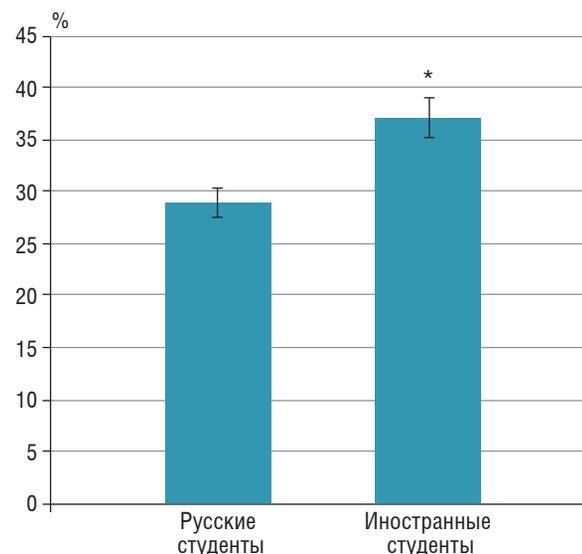


Рис. 4. Уровень показателя rNN50 у студентов русского и иностранного отделений

количеством стрессогенных ситуаций, индуцирующих активацию симпатoadреналовой системы [10]. На подобный механизм дополнительно указывает уровень стресс-индекса, смещающийся в сторону дизадаптации и выходящий за пределы оптимального возрастного норматива.

Проведенное аппаратное тестирование студентов позволило установить, что уровень показателя rNN50 не является одинаковым у сформированных групп студентов (рис. 4).

Высокое значение показателя rNN50 позволяет установить наличие относительной нестабильности

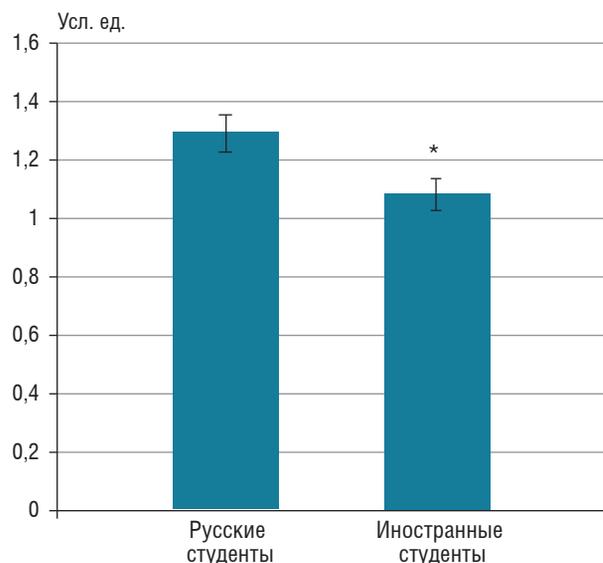


Рис. 5. Спектральный показатель вегетативного баланса (LF/HF) у студентов русского и иностранного отделений

гемодинамического обеспечения при оценке параметров variability сердечного ритма. В то же время у испытуемых обеих групп он находится в физиологическом диапазоне, но у студентов-иностранцев данный показатель наблюдается на верхней границе норматива, что свидетельствует о более высоковариабельном кардиоритме у данного контингента лиц и повышенном риске возникновения у них аритмий [7, 8, 10].

В то же время, наблюдая анализ variability сердечного ритма, следует учитывать уровень индекса вегетативного равновесия (LF/HF) (рис. 5). Положительным фактом в оценке variability сердечного ритма у обследованных лиц является нахождение индекса вегетативного равновесия, рассчитываемого на основании спектрального анализа кардиоритма, в возрастном диапазоне, соответствующем нормотонии. Это обеспечивает адекватные условия для обеспечения кровотока и по микрососудистому руслу, что отражается в физиологическом уровне соответствующего параметра — микроциркуляции (рис. 6). Следует подчеркнуть, что соотношений мощностей спектра

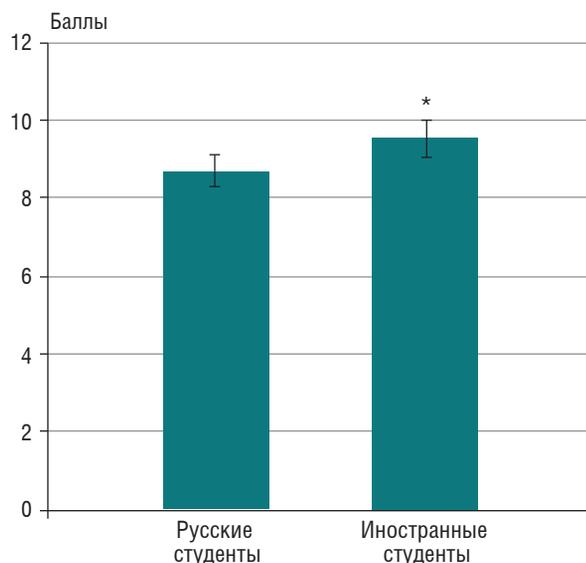


Рис. 6. Уровень микроциркуляции у студентов русского и иностранного отделений

кардиоритма в диапазонах низких и высоких частот (LF/HF) у русских студентов определяется на более высоком уровне ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышенной симпатической стимуляции миокарда.

Следует отметить, что интенсивность кожного кровотока выше у иностранных студентов-медиков ($p < 0,05$), что может иметь компенсаторное значение.

Заключение

На основании проведенного комплексного аппаратного тестирования параметров системной гемодинамики студентов русского и иностранного отделений выявлено, что у данного контингента лиц отмечается наличие хороших адаптивных резервов, однако у иностранных студентов наблюдается меньший тонус артериол, что косвенно характеризует показатель общего периферического сосудистого сопротивления, больший риск аритмогенности, усиление кожного кровотока, а также, с учетом показателя частоты сердечных сокращений, предрасположенности к умеренной брадикардии.

Список литературы

1. Krupp K., Wilcox M.L., Srinivas A. et al. Cardiovascular Risk Factor Knowledge and Behaviors Among Low-Income Urban Women in Mysore, India. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2020; 35 (6): 588–598. doi: 10.1097/JCN.0000000000000657.
2. Londoño A.E., García F.A., Pérez O.V. et al. Out-of-pocket expenditure for hypertension care: a population-based study in low-

income urban Medellin, Colombia. *Glob Health Action.* 2020; 13 (1): 1806527. doi: 10.1080/16549716.2020.1806527.

3. Ma L., Chhetri J.K., Liu P. et al. Epidemiological characteristics and related factors of frailty in older Chinese adults with hypertension: a population-based study. *J. Hypertens.* 2020; 38 (11): 2192–2197. doi: 10.1097/HJH.0000000000002650.
4. Андриященко Л.Б., Бодров И.М., Зайцев И.А. и др. Диагностика функционального состояния населения разных возрастных

- групп на основе методики «ESTEK SYSTEM COMPLEX». Теория и практика физической культуры 2018; 9: 16–18 [Andryushchenko L.B., Bodrov I.M., Zajcev I.A. *i dr.* Diagnostics of the functional state of the population of different age groups based on the methodology “ESTEK SYSTEM COMPLEX”. Teoriya i praktika fizicheskoj kul'tury 2018; 9: 16–18 (In Russ.)].
5. Cao J., Zhang L., Li J. *et al.* Pubertal maturation and weight status are associated with dyslipidemia among children and adolescents in Northwest China. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 16344. doi: 10.1038/s41598-020-73507-0.
 6. Vasti E., Pletcher M.J. Recruiting Student Health Coaches to Improve Digital Blood Pressure Management: Randomized Controlled Pilot Study. *JMIR Form Res.* 2020; 4 (8): e13637. doi: 10.2196/13637.
 7. Бочарин И.В., Мартусевич А.К., Гурьянов М.С. и др. Результаты скринингового обследования состояния сердечно-сосудистой системы студенческой молодежи г. Нижнего Новгорода. *International Journal of Medicine and Psychology* 2020; 3 (1): 118–121 [Bocharin I.V., Martusevich A.K., Gur'yanov M.S. *i dr.* Results of a screening examination of the state of the cardiovascular system of student youth in Nizhny Novgorod. *International Journal of Medicine and Psychology* 2020; 3 (1): 118–121 (In Russ.)].
 8. Мартусевич А.К., Бочарин И.В., Гурьянов М.С., Мамонова С.В. Особенности вариабельности сердечного ритма у студентов-спортсменов различного профиля. *Медицинский альманах* 2020; 3: 81–85 [Martusevich A.K., Bocharin I.V., Gur'yanov M.S., Mamonova S.B. Features of heart rate variability among student-athletes of various profiles. *Medicinskij al'manah* 2020; 3: 81–85 (In Russ.)].
 9. Бочарин И.В., Мартусевич А.К., Гурьянов М.С. и др. Оценка состояния гемодинамики студентов в зависимости от уровня их спортивной подготовки. *Международный научно-исследовательский журнал* 2020; 6-2 (96): 16–19 [Bocharin I.V., Martusevich A.K., Gur'yanov M.S. *i dr.* Assessment of the state of students' hemodynamics depending on the level of their sports training. *Mezhdunarodnij nauchno-issledovatel'skij zhurnal* 2020; 6-2 (96): 16–19 (In Russ.)].
 10. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Жукова Н.Э. Адаптационные возможности сердца при интоксикации различной степени выраженности. *Функциональная диагностика* 2011; 2: 20–23 [Martusevich A.K., Peretyagin S.P., Zhukova N.E. Adaptive capacities of the heart with intoxication of varying severity. *Funkcional'naya diagnostika* 2011; 2: 20–23 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 28.10.2020 г.

Сведения об авторах:

Бочарин Иван Владимирович — старший преподаватель кафедры физической культуры и спорта Приволжского исследовательского медицинского университета; 603155, Нижний Новгород, ул. Минина, 10/1; аспирант кафедры физиологии и биохимии животных Нижегородской государственной сельскохозяйственной академии; 603107, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 97; e-mail: bocharin.ivan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4961-5351;

Мартусевич Андрей Кимович — доктор биологических наук, руководитель лаборатории медицинской биофизики, профессор кафедры медицинской физики и информатики Приволжского исследовательского медицинского университета; 603155, Нижний Новгород, ул. Минина, д. 10/1; профессор кафедры физиологии и биохимии животных Нижегородской государственной сельскохозяйственной академии; 603107, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 97; e-mail: cryst-mart@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0818-5316;

Поздеева Анна Николаевна — аспирант кафедры физической культуры и спорта Приволжского исследовательского медицинского университета; 603155, Нижний Новгород, ул. Минина, д. 10/1; e-mail: qyosu.ap@gmail.com; ORCID 0000-0003-3430-1496;

Грачева Арина Александровна — студент лечебного факультета Приволжского исследовательского медицинского университета; 603155, Нижний Новгород, ул. Минина, д. 10/1; e-mail: a.gracheva@mail.ru.



X КОНГРЕСС
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ
ФТИЗИАТРОВ

www.nasph.ru

2021

25-26 ноября 2021 года



Дистанционное образование по фтизиатрии для студентов в период распространения COVID-19

Е.А. Бородулина, А.В. Калинин, Б.Е. Бородулин, Е.С. Вдоушкина

Самарский государственный медицинский университет

Remote education in phthisiology for students during the period of COVID-19 distribution

E. Borodulina, A. Kalinkin, B. Borodulin, E. Vdoushkina

Samara State Medical University

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Внедрение новых подходов к преподаванию и оценке знаний в дистанционном формате для сохранения традиций потребовала «новая коронавирусная инфекция». **Цель:** оценить место «тестологии» в дистанционном образовании для студентов медицинского вуза по специальности «Фтизиатрия». **Материалы и методы исследования.** Разработан банк тестовых заданий по каждой теме в соответствии с ФГОС. Проведен анализ с применением блока расширенной статистики Moodle, по результатам которой скорректированы вопросы, требующие корректировки или исключения из банка тестового задания. **Результаты.** По результатам тестов средняя оценка и медиана составили примерно одинаковые значения, отмечены низкие индексы асимметрии — от $-1,12$ до $-1,96$, а также низкие показатели оценки распределения эксцесса — от $1,46$ до $4,13$. Математический аппарат расширенной статистической теории тестов, используемый в Moodle, сочетает надежность с удобством применения для преподавательского состава. **Заключение.** Тестовые задания, созданные как оценочное средство в изучении фтизиатрии, в соответствии с планом ФГОС, позволяют дистанционно вести учебный процесс по специальности «Фтизиатрия» с использованием электронной образовательной среды. Для повышения эффективности самостоятельного усвоения студентом учебного материала необходимо постоянно вносить изменения и корректировать задания в соответствии с индексами асимметрии

оценки распределения эксцесса. Дистанционное образование может использоваться как дополнительный метод самостоятельной работы студентов в эпоху цифровизации, но не может полностью заменить классическое образование.

Ключевые слова: ФГОС, дистанционное образование, фтизиатрия, тестовое задание

Summary

The new coronavirus infection demands the introduction of new approaches to teaching and knowledge assessment in remote format in order to preserve educational traditions. **Objective.** To assess the place of «testology» in remote education for medical universities' students specializing in phthisiology. **Methods.** A bank of test tasks for each topic has been developed in accordance with the Federal State Educational Standard (FGOS). An analysis was carried out using the Moodle block of extended statistics, according to the results of which the questions requiring correction or exclusion from the bank of the test task were amended. **Results.** According to the test results, average score and median were approximately the same, low asymmetry indices from -1.12 to -1.96 were noted, as well as low scores for kurtosis distribution from 1.46 to 4.13 . The extended statistical test theory used in Moodle combines reliability with ease of use for the teaching staff. **Conclusions.** Test assignments, created as an assessment tool for

phthiology students, in accordance with the plan of the Federal State Educational Standard, allows to remotely conduct the educational process in phthiology specialty using electronic educational environment. To increase the efficiency of the learning process at home, it is necessary to constantly make changes and adjust tasks in accordance with the indices of asymmetry of the

kurtosis distribution. Remote education can be used as an additional method for medical students' independent work in the era of digitalization, but it cannot completely replace classical education.

Keywords: Federal state educational system (FGOS), remote education, Phthiology, test task

Введение

Образование — система воспитания и обучения личности, а также совокупность приобретаемых знаний, умений, навыков, ценностных установок, функций, опыта деятельности и компетенций. Современное образование, в том числе и медицинское, в настоящее время испытывает небывалые трудности, вызванные растущей заболеваемостью новой коронавирусной инфекцией. Трудности связаны в первую очередь с тем, что большинство образовательных учреждений как в России, так и по всему миру вынужденно перешли на дистанционный режим работы. Таким образом, образовательные организации, а в особенности преподаватели, столкнулись с незнакомой ситуацией, и многие не знают, как в этих новых условиях поддерживать обучающихся, соблюдать учебный план и готовить студентов к предстоящим экзаменам [1].

Пандемия новой коронавирусной инфекции и введение большинством стран строгих ограничительных мер отразились на многих сторонах общественной жизни [1, 2]. Существенные коррективы эта ситуация внесла и в учебный процесс высших медицинских учебных заведений. В поисках компромисса между требованиями Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования (ФГОС ВО) и реальностью профессорско-преподавательскому составу пришлось внедрять в повседневную практику многие новые технологии, дающие возможность дистанционного обучения [3].

Уровень знаний в значительной степени зависит от личных усилий и способностей учащихся, в то время как структура знаний заметно зависит от правильной организации учебного процесса, от индивидуализации обучения, мастерства педагога и объективности контроля [4]. В процессе образования важная роль отводится педагогическим заданиям, тогда как при традиционной (очной) форме обучения — общению, наставничеству, личному опыту и примеру педагога, позволяет получить максимум знаний на дисциплине, удобство в получении и освоении навыков и профессиональных компетенций [5]. Преподавание дисциплины «Фтизиатрия» является важным направлением при обучении студентов на разных факультетах: «Ле-

чебное дело», «Педиатрия», «Стоматология», «Медико-профилактическое дело», «Сестринское дело». Основными ее задачами являются формирование настороженности по туберкулезу (ТБ) врача любой специальности, знание эпидемиологической ситуации, методов выявления, диагностики и вопросов профилактики туберкулеза. Студенту необходима преемственность знаний из ранее изучаемых дисциплин на теоретических кафедрах (физиология и патофизиология, анатомия и паталогическая анатомия, микробиология, иммунология, рентгенология), чтобы понимать патогенез, особенности клинко-рентгенологической, лабораторной и иммунологической диагностики ТБ.

Внедрения новых подходов к преподаванию и оценке знаний в дистанционном формате для сохранения традиций потребовала новая коронавирусная инфекция, преподавателям отводился только выбор средств обучения удаленного доступа [6]. Стремление к формированию правильных индивидуальных структур знаний, в которых не было бы пробелов (разрывов в знаниях), для повышения уровня подготовки пока является неразрешимой проблемой [5].

Один из наиболее отработанных и всегда применяемых методов обучения — тестовый контроль — оказался наиболее востребованным и адаптируемым при дистанционном обучении. Тестовый контроль знаний студентов направлен на проверку уровня усвоения требуемых знаний, умений и навыков, которые определяют выполнение основных стандартов в реальной практике по окончании учебного медицинского заведения и свидетельствуют о минимально допустимой компетентности выпускников. За рубежом их так и называют — Minimum Competency Tests [4].

Классический тест можно определить как стандартизированные, краткие, ограниченные во времени испытания, предназначенные для установления количественных и качественных индивидуальных различий. Это стандартизированный метод оценки подготовленности учащегося [7].

Цель

Изучить место «тестологии» в дистанционном образовании для студентов медицинского вуза по специальности «Фтизиатрия».

Материалы и методы исследования

Для занятий в дистанционном формате использовалась ЭИОС ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России на платформе системы Moodle (Modular Object-Oriented Dynamic Learning Environment) — модульная объектно-ориентированная динамическая обучающая среда. Разработан банк тестовых заданий по каждой теме в соответствии с ФГОС. Все студенты выполняют одни и те же задания в одинаковое время, в одинаковых условиях и с одинаковыми правилами оценивания ответов. В тестовом контроле знаний оценивается уровень подготовленности по теме практического занятия, включающей общую подготовку по базовым теоретическим знаниям, приобретенным ранее на предыдущих дисциплинах, и полученных знаний в результате пройденной темы. В создание теста закладывались такие понятия, как содержание и форма заданий, надежность, определенность, объективность, достоверность, репрезентативность, устойчивость, значимость и валидность. В оценке использовались такие понятия, как выборочная и генеральная совокупность, средние показатели, вариация, корреляция, регрессия и др.

Для объективизации этого процесса все компоненты и правила выставления оценок были одинаковыми. Эти условия позволили объективно сравнивать знания.

Результаты

Первой задачей при составлении тестов было рассмотреть их не как обычный набор вопросов, а как «комплексную систему заданий», то есть составить тестовые задания, образующие целостность. Создан единый алгоритм тестовой формы, на каждый вопрос предлагается 4 варианта ответа, один из которых правильный. Условия задания представляли собой часть, продолжением которой должен быть правильный ответ. Каждый из предлагаемых ответов должен соответствовать с условием задания по смыслу, быть приблизительно одной длины, неправдоподобные ответы исключались. Тесты закладывались в банк заданий системы ЭИОС.

Вторая задача состояла в том, чтобы сформировать логический подход к пониманию задания, все вопросы располагались от простых к сложным. Каждый следующий вопрос основан на понимании предыдущего. При внимательном отношении формируется целостное понимание темы, так как последующие вопросы требуют понимания предыдущих. Предполагалось, что данный подход будет не только контролировать конкретный вопрос, но и формировать мышление в соответствии с набором приобретаемых знаний.

Третья задача, поставленная нами, состояла в определении показателя эффективности созданного теста. Одновременный заход в систему большого

Таблица 1

Статистические показатели тестового контроля в Moodle

Название теста	Эпидемиология туберкулеза	Классификация туберкулеза. Рентгено-диагностика	Лабораторная диагностика. Иммунология и аллергия	Первичный период туберкулезной инфекции	Диссеминированный туберкулез	Диагностика очагового туберкулеза
Количество оцененных попыток	168	194	225	285	214	87
Средняя оценка, %	88	92	91	88	89	87
Медиана оценок, %	83	92	94	92	93	93
Стандартное отклонение, %	12	7	8	9	13	11
Оценка асимметрии распределения	-1,12	-1,21	-1,2	-1,24	-1,77	-1,96
Оценка распределения эксцесса	2,73	2,62	1,46	2,26	4,13	2,92
Коэффициент внутренней согласованности, %	55	18	38	8	72	76
Соотношение ошибок, %	67	91	78	96	53	49
Стандартная ошибка, %	8	6	6	8	7	6

количества студентов при минимуме числа заданий позволяет за короткое время быстро и качественно сравнить знания большого числа учащихся.

По проведенному тестированию студентов лечебного факультета проводился последующий анализ используемых тестовых вопросов на такие статистические показатели, как нормальное распределение, средние значения и медиана, эффективность оценки и сложность конкретного тестового задания. По результатам анализа в тестировании оставляли только эффективные для оценки знаний вопросы, выявлялись тесты с ошибочными ответами и корректировались тестовые задания слишком легкие или сложные в связи с низкой информативностью подобных заданий. Статистически анализ тестовых заданий проводился с использованием уже имеющегося функционала среды ЭИОС на базе Moodle (табл. 1). Математический аппарат расширенной статистической теории тестов, используемый в Moodle, по оценке надежности и эффективности тестовых заданий хорошо согласуется с аналогичными оценками тестов, полученных в анализах с помощью классической статистической теории, поэтому его использование, с одной стороны, обосновано надежностью, а с другой — удобством для преподавательского состава [1].

По результату тестов первого семестра студентов четвертого курса лечебного факультета по курсу физиотерапии видно, что средняя оценка и медиана составили примерно одинаковые значения, что говорит о хорошем качестве тестов по темам занятий. Качество теста также подтверждается низким индексом асимметрии от $-1,12$ до $-1,96$, а также низкими показателями оценки распределения эксцесса от $1,46$ до $4,13$.

Средние значения оценок от 83 до 94% соответствуют оценкам «хорошо» и «отлично», показывая в целом высокий уровень знаний студентов на входном тестовом контроле. Значение стандартной ошибки в $6-8\%$ говорит о том, что, к примеру, студент, набрав-

ший 83% (соответствует оценке 4), имеет подлинную оценку 83 ± 7 баллов, то есть от 76 баллов (оценка 3) до 90 баллов (оценка 4). Тем не менее показатель $6-8\%$ для стандартной ошибки является низким, что также подтверждает высокую объективность и качество тестовых заданий входного тестового контроля студентов.

Стандартное отклонение характеризует разброс оценок при тестировании, что позволяет судить о дифференцирующей способности вопросов. Чем значение этого показателя больше, тем сильнее различаются оценки студентов, то есть тем лучше задания в данных позициях решают задачу разделения испытуемых по уровню их подготовки. Считается, что в хорошем тесте значения этого показателя не должны быть меньше $25-30\%$. В целом стандартное отклонение входного теста в среднем составило $10 \pm 3\%$.

Еще один крайне важный статистический показатель тестового задания — индекс и эффективность дискриминации. Индекс дискриминации характеризует способность тестового вопроса отличить сильных обучающихся от слабых, связь между результатами его выполнения отдельными тестируемыми и их оценками за тест в целом. Для хорошего тестового вопроса предполагается, что студенты с высокими оценками за него также будут иметь более высокие оценки и за тест в целом. Данный коэффициент может приобретать значение в диапазоне от -100% до $+100\%$. Например, $+100\%$ означает, что на данный вопрос все сильные студенты дали правильный, а все слабые — неправильный ответ. Значение коэффициента около 0 означает, что сильные и слабые студенты отвечали на данный вопрос одинаково. Если значение коэффициента отрицательно, то, скорее всего, вопрос содержит ошибку, так как он показывает, что слабые студенты дали ответы лучше, чем сильные.

Более подробный анализ с применением блока расширенной статистики Moodle позволил легко выявить вопросы, требующие корректировки или

Таблица 2

Расширенная статистика Moodle

№	Попытки	Индекс легкости, %	Стандартное отклонение, %	Балл случайного угадывания, %	Намеченный вес, %	Эффективный вес, %	Индекс дискриминации, %	Эффективность дискриминации, %
1	291	83,51	37,18	25,00	6	10,74	37,59	49,58
2*	291	85,91	34,85	25,00	6	7,50	5,90	7,44
3*	291	32,99	47,10	50,00	6	8,82	-2,74	-5,85
4	291	97,94	14,23	25,00	6	5,46	30,99	60,58
5	291	96,91	17,34	50,00	6	5,62	23,25	40,19
6*	291	97,94	14,23	33,33	6	2,22	-3,70	-6,77

исключения из банка тестового задания, отмечены знаком * в табл. 2.

В случае, когда на тест правильных ответов было большинство, данные задания можно считать легкими. Такие тесты перестают нести заметный развивающий потенциал и не могут выполнить задачу оценки знаний. В случаях, когда много неправильных решений, то нет смысла усложнять задания, так как трудные и очень трудные задания могут снижать учебную мотивацию учащихся, и при этом также не будут решать задачу оценки знаний студентов. Нужно найти сопоставимую в одной шкале меру трудности заданий и меру уровня знаний. Эта мера была найдена в теории педагогических измерений. Датский математик Г. Раск назвал эту меру словом «логит» [7].

Однако подобную задачу сложно решить в группе учащихся с разным уровнем знаний. По результатам теста, проводимого на занятиях, выявлена ситуация, что хорошо подготовленный студент легко и быстро решал легкие задания, неподготовленный допускал грубые ошибки, как правило, на «базовых» вопросах, показывающих неподготовленность по теме.

Наиболее перспективным направлением мы считаем адаптивный контроль знаний, когда система регулирует трудность и число предъявляемых заданий в зависимости от ответов студентов. Это связано с тем, что простые вопросы у низко подготовленных учащихся будут иметь нормальное распределение ответов, а у хорошистов и отличников подобные вопросы будут иметь в 100% случаев правильный ответ, теряя значимость в оценке уровня знаний студента. Однако на сегодняшний день в автоматическом режиме система ЭИОС СамГМУ не имеет возможности при успешных ответах предъявлять испытуемым более сложные, а при неуспешном — более легкие задания.

В будущем мы надеемся по такому алгоритму определить меру трудности заданий, создав банк заданий, разделенный по уровням сложности. Таким образом, «адаптивный» тест представляет собой вариант авто-

матизированной системы тестирования, в которой заранее известны параметры трудности и дифференцирующей способности каждого задания. Основная характеристика заданий адаптивного теста — уровень трудности, полученный опытным путем, что означает: прежде чем попасть в банк тестов для итогового конечного экзамена, в процессе занятий каждое задание должно проходить эмпирическую апробацию на достаточно большом числе студентов. Важны безошибочность и ясность формулировок заданий, предметно-научная обоснованность, допустимость теста для проверки знаний преподаваемой дисциплины. Адаптивное тестирование позволит обеспечить более объективную оценку знаний и клинического мышления студентов в соответствии с ФГОС.

Заключение

В сложившейся ситуации вынужденного использования дистанционного образования содержание заданий имеет принципиально облегченный характер. Поскольку такие задания должны выполнять все выпускники, допущенные учебным заведением к аттестации, невозможно говорить о тестах как методе объективного и эффективного измерения испытуемых с разным уровнем подготовленности, но это позволяет в короткое время проверить уровень подготовленности у большого количества студентов и придать статус получаемому диплому.

Тестовые задания выполняют как обучающие, так и контролирующие функции. Тестовое задание, создаваемое как оценочное средство в изучении конкретной темы, в соответствии с планом ФГОС, преследовало цель улучшить весь учебный процесс по специальности «Фтизиатрия», активизировать самостоятельное усвоение учебного материала, то есть саморазвитие. При удачном решении этих заданий у студента должно повыситься желание к обучению, так как это основной фактор в реализации дистанционного обучения.

Список литературы

1. Алексеева А.Ю., Балкизов З.З. Медицинское образование в период пандемии COVID-19: Проблемы и пути решения. Медицинское образование и профессиональное развитие 2020; 3 (39): 8–24 [Alekseeva A.Yu., Balkizov Z.Z. Medical Education during the COVID-19 Pandemic: Problems and Solutions. Medicinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie 2020; 3 (39): 8–24 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2220-8453-2020-12001.
2. Амлаев К.Р., Кошель В.И., Ходжаян А.Б. и др. Медицинский вуз в условиях пандемии COVID-19: новые вызовы и выученные уроки. Медицинское образование и профессиональное развитие 2020; 3 (39): 85–92 [Amlaev K.R., Koshel' V.I., Khodzhan A.B. i dr. Medical school in the context of the COVID-19

3. пандемии: new challenges and lessons learned. Medicinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie 2020; 3 (39): 85–92 (In Russ.)]. doi: 10.24411/22208453-2020-13015.
3. Батуров М.А., Махнева В.А. Возможности дистанционного преподавания клинической дисциплины в условиях распространения новой коронавирусной инфекции. Медицинское образование сегодня 2020; 3 (11): 95–102 [Baturov M.A., Maxneva V.A. Opportunities for distance teaching of clinical discipline in the context of the spread of a new coronavirus infection. Medicinskoe obrazovanie segodnya 2020; 3 (11): 95–102 (In Russ.)].
4. Мовчан Н.И., Бакеева Р.Ф., Сопин В.Ф. Стандартизация образовательного процесса посредством внедрения тестовых технологий. Вестник Казанского технологического универ-

- ситета 2004; (2): 296–302 [Movchan N.I., Bakeeva R.F., Sopin V.F. Standardization of the educational process through the introduction of test technologies. Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta 2004; (2): 296–302 (In Russ.)].
5. Пинчук Т.В., Орлова Н.В. Интерактивные методы обучения в высшем медицинском образовании (аналитический обзор). Медицинское образование и профессиональное развитие 2020; 3 (39): 102–117 [Pinchuk T.V., Orlova N.V. Interactive teaching methods in higher medical education (analytical review). Medicinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie 2020; 3 (39): 102–117 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2220-8453-2020-13009.
 6. Разин М.П., Мищенко И.Ю. Новая образовательная парадигма: формирование профессиональных компетенций врача (скрытые резервы). Вятский медицинский вестник 2013; (3): 42–44 [Razin M.P., Mishhenko I.Yu. New educational paradigm: the formation of professional competencies of a doctor (hidden reserves). Vyatskij medicinskij vestnik 2013; (3): 42–44 (In Russ.)].
 7. Толстобров А.П., Протасова И.В., Коржик И.А. Система анализа статистики тестирования как средство самооценки преподавателем электронного образовательного ресурса. Современные информационные технологии и IT-образование 2013; (9): 133–141 [Tolstobrov A.P., Protasova I.V., Korzhik I.A. Testing statistics analysis system as a means of self-assessment by a teacher of an electronic educational resource. Sovremennye informacionnye tehnologii i IT-obrazovanie 2013; (9): 133–141 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 23.11.2020 г.

Сведения об авторах:

Бородулина Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, Самара, Пионерская ул., д. 48; e-mail: borodulinbe@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3063-1538; SPIN-код: 9770-5890, Author ID: 651365;

Калинкин Андрей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, Самара, Чапаевская ул., д. 89; e-mail: kalinkin163@mail.ru, ORCID 0000-0002-1216-2117;

Бородулин Борис Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, Самара, Чапаевская ул., д. 89; e-mail: borodulinbe@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3063-1538;

Вдоушкина Елизавета Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, Самара, Чапаевская ул., д. 89; e-mail: vdoushkina@rambler.ru; ORCID 0000-0003-0039-6829.



X КОНГРЕСС
НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ
ФТИЗИАТРОВ

www.nasph.ru

2021

25-26 ноября 2021 года

Правила для авторов

Общие положения

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

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

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

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

Направление материалов в редакцию

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

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

ляться печатью учреждения. Направление подписывается всеми авторами статьи.

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

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

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

Правила оформления статей

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

Титульная страница должна содержать:

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

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

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

На последней странице статьи должны содержаться:

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

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

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

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

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

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

Список литературы

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

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

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

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

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

За точность библиографических ссылок ответственность несет автор.