

ISSN 2307-6348

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание научных степеней доктора и кандидата наук.



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

Том 11, № 4, 2023

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

Редакционная коллегия:

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

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

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

Редакционный совет:

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012

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

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

Сайт: www.nasph.ru; 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 Я.В. Попова

Подписано в печать 09.12.2023. Формат 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 19,5. Тираж 3000 экз. № заказа 24НФ-016073.

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, 2023

ISSN 2307-6348

The Journal is recommended for publication of scientific results of PhD research for degree of doctor and candidate of sciences.



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

MEDICAL ALLIANCE

Volume 11, N 4, 2023

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

Editorial Board:

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

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

B.M. Ariel, DMedSci, MD, professor (St. Petersburg); M.G. Biron, PhD (Moscow); A.G. Vasiliev, DMedSci, MD, professor (St. Petersburg); A.A. Vazel, DMedSci, professor (Kazan); T.I. Vinogradova, DMedSci, professor (St. Petersburg); B.I. Vishnevskiy, DMedSci, MD, professor (St. Petersburg); G.L. Gurevich, DMedSci, professor, corresponding member of Belarus Academy (Belarus); V.V. Dantsev, DMedSci (St. Petersburg); I.F. Dovgaluk, DMedSci, professor (St. Petersburg); Z.M. Zagdyn, DMedSci (Moscow); A.O. Karelin, DMedSci, professor (St. Petersburg); S. Constantinoi, DMedSci, professor (Romania); E.A. Korymasov, DMedSci, MD, professor (Samara); A.Yu. Kochish, DMedSci, MD, professor (St. Petersburg); C. Lange, PhD, professor (Germany); R. Di Lenarda, professor (Italy); O.V. Lukina, DMedSci (St. Petersburg); E.E. Maslak, DMedSci, professor (Volgograd); G.O. Minenkov, DMedSci, professor (Kyrgyzstan); O.V. Mironenko, DMedSci, professor (St. Petersburg); P.E. Musienko, DMedSci, professor (St. Petersburg); A.Yu. Mushkin, DMedSci, professor (St. Petersburg); A.G. Obrezan, DMedSci, professor (St. Petersburg); V.O. Polyakova, DBiSci, PhD, professor (St. Petersburg); V.V. Romanov, DMedSci, professor (Moscow); A.F. Romanchishen, DMedSci, professor (St. Petersburg); D.U. Ruzanov, PhD (Gomel, Belarus); A.V. Sevbitov, DMedSci, professor (Moscow); E.M. Skryagina, DMedSci (Belarus); E.G. Sokolovich, DMedSci, professor (St. Petersburg); N.A. Sokolovich, DMedSci (St. Petersburg); A.A. Starshinova, DMedSci (St. Petersburg); M.S. Serdobincev, DMedSci, professor (St. Petersburg); O.N. Titova, DMedSci, professor (St. Petersburg); D.A. Trunin, DMedSci, professor (Samara) I.E. Tyurin, DMedSci, professor (Moscow); N.V. Eismont, DMedSci (Moscow); Yu.V. Shubik, DMedSci, professor (St. Petersburg)

Editorial Council:

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

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012.

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

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

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

Editor T.V. Ruksina

Corrector N.P. Pershakova

Cover design N.V. Meleshkina

Design and layout Y.V. Popova

Signed print 09.12.2023. Format 60×90¹/₈. Offset printing. Paper coated. Pr. list 19.5. 3000 copies. N 24HФ-016073.

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

12-й конгресс «Национальной ассоциации фтизиатров», приуроченный к празднованию 100-летнего юбилея Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии

П.К. Яблонский

В Санкт-Петербурге в период с 20 по 23 ноября 2023 года прошел 12-й Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров, приуроченный к празднованию 100-летнего юбилея со дня основания Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии.

В работе конгресса приняли личное участие 1497 специалистов России и ближнего зарубежья: не только ведущие ученые России и зарубежья, авторы инновационных разработок, но и организаторы здравоохранения, представители региональной и федеральной исполнительной власти.

Конгресс прошел при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Правительства Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению, Комитета по науке и высшей школе, Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, Ассоциации торакальных хирургов России, Российской ассоциации медицинских сестер.

Научная программа состояла из 27 симпозиумов, 2 школ, 2 круглых столов и 2 пленарных заседаний, на которых в общей сложности прозвучало 222 уникальных доклада.

В научных сессиях приоритетное внимание было уделено инновационным и междисциплинарным подходам к решению проблем фтизиатрии. Состоялись юбилейные мероприятия, посвященные 100-летию ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, среди которых: официальная церемония открытия конгресса в Таврическом дворце с вручением ведомственных наград, торжественный вечер в Государственной академической капелле, круглый стол с представителями молодых ученых и врачей «Будущее института — реальность и перспективы»; подготовка сборника научных трудов института, посвященных 100-летию юбилею; приглашение ветеранов института на торжественное собрание; создание фильма-интервью об институте «100 лет на одном дыхании»; проведение мастер-классов сотрудников института.

20 ноября 2023 года

В рамках XII ежегодного Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров, приуроченного к празднованию 100-летия ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, состоялся визит министра здравоохранения Михаила Альбертовича Мурашко. Директор института, профессор Петр Казимирович Яблонский рассказал, как изменился институт за последние годы, о новых технологиях, которые применяются в диагностике и лечении.

В этот же день в Таврическом дворце состоялась **Торжественное актовое заседание, посвященное 100-летию юбилею** со дня основания ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.



На заседании выступили с приветственной речью и вручили ведомственные награды сотрудникам института за их работу, профессионализм и вклад в медицину представители законодательной власти:

- полномочный представитель Президента Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе Александр Владимирович Гуцан;
- министр здравоохранения Российской Федерации Михаил Альбертович Мурашко;
- Губернатор Санкт-Петербурга Александр Дмитриевич Беглов в приветственной речи объявил благодарность Президента Российской Федерации коллективу ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России;
- Председатель Законодательного Собрания Санкт-Петербурга седьмого созыва Александр Николаевич Бельский.

Директор НИИ фтизиопульмонологии Петр Казимирович Яблонский сделал доклад об истории, достижениях и перспективах развития института, а также представил публике короткометражный фильм о его работе и подарочное книжное издание «100 лет на одном дыхании».

В завершении торжественной части от имени благодарных пациентов Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии выступил Семен Теодорович Альтов.





21 ноября 2023 года

В первый день конгресса прошли две пленарные сессии, впервые оформленные в виде дискуссионных панелей. Такой формат заседания позволяет, расположив одновременно всех спикеров на сцене, провести оживленную и результативную дискуссию на заданную тему.

На первой панели «Пути реформирования фтизиатрической службы в эпоху ликвидации туберкулеза» обсуждались приоритетные задачи страны в борьбе с туберкулезом, приоритетные задачи научных исследований во фтизиатрии, вопросы оптимизации фтизиатрической службы, а также юридические и практические ее аспекты. Сессия прошла под руководством Инны Борисовны Куликовой, а в качестве экспертов выступили: И.А. Васильева, Е.М. Богородская, А.О. Марьяндышев, Т.И. Морозова, А.М. Пантелеев, С.В. Смердин, Н.В. Ставицкая, А.Э. Эргешов и П.К. Яблонский.

Вторая панельная дискуссия «Скрининг туберкулеза: Кому? Что? Когда?» затронула вопросы организации скрининга туберкулеза, возможности межведомственных взаимодействий по выявлению туберкулеза, в том числе применение лабораторной диагностики, диспансеризации и использования инновационных геоинформационных систем. Экспертами были: Е.М. Богородская, В.В. Тестов, Т.И. Морозова, В.Ю. Журавлев, А.М. Пантелеев, М.П. Татаринцева, И.Е. Тюрин, С.В. Смердин, П.К. Яблонский.

На симпозиуме, посвященном социально значимым заболеваниям в учреждениях уголовно-исполнительной системы, обсуждались вопросы эпидемической ситуации, особенности организации лечения туберкулеза и эффективность работы медико-санитарных частей ФСИН России по противодействию распространению социально значимых инфекций.

В рамках конгресса прошел симпозиум «Саркоидоз — от науки к практике». Были представлены доклады по иммунологическим особенностям саркоидоза, перспективам изучения новых биологических маркеров, представлены результаты работы сотрудников НИИ фтизиопульмонологии и Института экспериментальной медицины. Большое внимание было уделено практическим аспектам ведения пациентов. Павел Владимирович Гаврилов поднял вопрос о том, насколько мы можем говорить о высокоспецифичных рентгенологических признаках саркоидоза. Ольга Петровна Баранова, старший научный сотрудник НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, поделилась сложностями ведения пациентов с фиброзирующим саркоидозом. Новые грани подхо-





да к пациентам с саркоидозом были показаны в докладе о неврологических особенностях больных, обсуждены диагностические подходы при подозрении на нейропатию малых волокон и результаты обследования при саркоидозе и туберкулезе, полученные ранее группой ученых из НИИ фтизиопульмонологии и СПбГУ.

На симпозиуме «Трансляционная биомедицина: молекулярные маршруты фтизиатрии» прозвучали доклады, отражающие роль современных методов исследования в переносе фундаментальных знаний в клиническую практику для оптимизации диагностики и лечения туберкулеза и коморбидной патологии. Доклады были посвящены разработке панели молекулярных маркеров для диагностики туберкулеза и саркоидоза, роли микробиоты в развитии туберкулезного процесса, выяснению патогенеза деменции при туберкулезе, роли сорцина как биомишени для преодоления лекарственной устойчивости туберкулеза и рака легких и другим актуальным проблемам фтизиатрии. Следует отметить, что практически во всех докладах были представлены оригинальные результаты исследований, проведенных в СПб НИИФ, к 100-летию которого издано методическое пособие «Трансляционная биомедицина», отражающее современную методологию исследований, проводимых в СПб НИИФ.

Традиционно в рамках конгресса прошла научно-практическая конференция Ассоциации медицинских сестер России «Совершенствование роли медицинской сестры фтизиатрической в оказании помощи пациентам с туберкулезом». Основные вопросы, рассматриваемые в ходе работы конференции:

- роль медицинской сестры при работе с пациентами с МЛУ формой туберкулеза;
- организация контролируемого лечения;
- вопросы эпидемиологии и профилактики ИСМП;
- мероприятия по формированию медицинской культуры и долгосрочной мотивации пациентов к здоровому образу жизни и др.

Программу этого дня гостей завершил вечер классической музыки в Государственной академической капелле Санкт-Петербурга.



22 ноября 2023 года

В период работы XII Конгресса НАФ в формате Корневских чтений проведен симпозиум «Инфекционная остеология и реконструктивная ортопедия» (модераторы: Айрапетов Г.А., Бурцев А.В., Линник С.А.). В выступлениях участников симпозиума, представлявших научные коллективы Санкт-Петербурга, Кургана, Ставрополя, обсуждались проблемы диагностики и лечения инфекционных осложнений хирургического лечения ортопедической патологии, в том числе в сочетании с глубокой перипротезной инфекцией и ВИЧ-инфекцией, а также современные научные направления ортопедической хирургии.

Симпозиум «Современные проблемы диагностики и хирургического лечения туберкулеза внелегочных локализаций» (модераторы: Сердобинцев М.С., Зубань О.Н.) традиционно охватывал широкий круг вопросов клиники и лечения туберкулеза различных локализаций, среди них — анализ эпидемиологических показателей по внелегочному туберкулезу в РФ (Галкин В.Б.), актуальные проблемы костно-суставного и глазного туберкулеза, специфического поражения кожи и органов брюшной полости (Перецманас Е.О. и соавт., Зубиков В.С. и соавт., Назиров П.Х. и соавт., Чужов А.Л. и соавт., Плоткин Д.В. и соавт., Решетников М.Н. и соавт., Гамзаев М.Г. и соавт.). Доклады участников симпозиума выслушаны с большим вниманием, состоялась интенсивная научная творческая дискуссия.

Симпозиум «Туберкулез — практические и фундаментальные решения новых вызовов» (модераторы: Виноградова Т.И., Сердобинцев М.С., Чотчаев Р.М.) был посвящен современным проблемам фундаментальных исследований во фтизиатрии. С большим интересом присутствующих встречены доклады о результатах моделирования туберкулезного менингита (Виноградова Т.И. и соавт.), об особенностях выявления и лечения больных внелегочным туберкулезом (Чотчаев Р.М. и соавт.), об эффективности использования полимерных конструкций в костной инженерии и плевральной имплантации (Сердобинцев М.С. и соавт., Токаев Т.К. и соавт.), о значении функционального состояния нейтрофилов в формировании заболевания и его профилактики (Мордык А.В.). Выступления участников симпозиума обсуждены в ходе проведенного обмена мнениями.

В рамках XII Конгресса НАФ проведен симпозиум «Терапия туберкулеза от Штернберга до наших дней» (в двух частях), посвященный памяти А.Я. Штернберга. В выступлениях участников симпозиума, представлявших научные коллективы не только России и вновь присоединившихся территорий ДНР и ЛНР, но и республики Беларусь и др., обсуждались проблемы фтизиатрии на современном этапе. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом в целом по стране, остаются вопросы, требующие решения. В связи с этим большая часть докладов была посвящена повышению эффективности терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. С большим вниманием были встречены доклады о результатах персонализированного подхода к пациенту с МЛУ и ШЛУ туберкулезом с использованием противотуберкулезных препаратов: деламанида (Барнова В.В., Луганск), клофазимина (Лепшина С.М., Донецк), претоманида (Комиссарова О.Г. и содокладчики, Москва), перхлорона (Русских О.Е., Ижевск), а также на основе изучения иммуногенетических факторов в формировании туберкулеза легких (Арчакова Л.И., Санкт-Петербург). В ходе проведенного обмена мнениями с большим вниманием было выслушано выступление старейшего сотрудника ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России д.м.н., профессора Б.М. Ариэля о современном видении классификации легочного туберкулеза, разработанной А.Я. Штернбергом.

Симпозиум «Фундаментальные и прикладные лабораторные технологии клиницисту» был рассчитан на широкий круг специалистов лабораторной медицины, микробиологов, молекулярных генетиков, фтизиатров и пульмонологов. Докладчики из основных научных и клинических центров Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Краснодара и Архангельска представили результаты последних фундаментальных и прикладных исследований, посвященных генетической вариабельности микобактерий туберкулезного комплекса, формированию лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам и дезинфицирующим средствам, использованию микобактериофага и поиску прогностических маркеров при туберкулезе. Сообщения вызвали живой интерес. Докладчики ответили на многочисленные вопросы и участвовали в дискуссии.

Симпозиум «Интерстициальные заболевания легких у детей и подростков» вызвал большой интерес у слушателей. Были представлены редкие клинически интересные наблюдения. Освещены основные звенья патогенеза, патоморфологические изменения, применяемая терапия на современном этапе и прогнозы ИЗЛ у детей раннего возраста, таких заболеваний, как альвеолярный протеиноз, нейроэндокринная гиперплазия младенцев и др. Завершился симпозиум дискуссией полезной как для слушателей, так для организаторов, уже пришли просьбы о консультациях диагностики неясных пациентов.

Симпозиум «Урогенитальный туберкулез. Что будет завтра?» собрал ведущих специалистов в области туберкулеза мочеполовой системы из Санкт-Петербурга, Москвы и Новосибирска. В докладах доминировала мысль о существенном снижении заболеваемости изолированным туберкулезом урогенитальной сферы, трудностях с заполнением коечного фонда профильными пациентами и отмечалось, что поэтому основные научные исследования сейчас переходят в фундаментальное русло и в изучение генерализованных и распространенных форм туберкулеза, в том числе у ВИЧ-позитивных пациентов, в сочетании с мочеполовой локализацией.



В рамках конгресса НАФ был проведен международный симпозиум по здоровому образу жизни, одним из основных его компонентов является отказ от потребления табака и никотина. Руководитель КТЦ СПб НИИФ Ольга Суховская рассказала о мерах контроля над табаком в мире, предпринимаемых за последние 15 лет, принципах работы «горячих линий» помощи в прекращении табакокурения в разных странах. Представители Казахстана (Жанар Тюлюбаева из общественной организации и Жанар Калмакова, сотрудник министерства здравоохранения) представили новые законодательные инициативы в республике, в том числе полный запрет продажи и потребления электронных сигарет и вейпов. Специалист Института здоровья и стратегического развития министерства здравоохранения республики Узбекистан Малика Валиева продемонстрировала исследования распространенности различных табачных изделий и вейпов в республике, а научный сотрудник Академии государственной службы ОАЭ Ирина Бережнова в своем докладе затронула вопросы лишнего веса и ожирения, которые как сами по себе являются ведущими факторами неинфекционных заболеваний, так и способствуют рецидиву табакокурения у тех, кто набирает вес после прекращения потребления табака.

После симпозиума по модифицируемым факторам риска заболеваний состоялся симпозиум по вопросам отказа от табака и никотина, в котором приняли участие руководитель КТЦ СПб НИИФ Минздрава России д.б.н. О.А. Суховская, психотерапевт Центра нехимических зависимостей к.м.н. В.И. Лыков, научный сотрудник НИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина д.м.н. О.И. Сперанская, руководитель Центра НИЦ профилактической медицины д.м.н. М.Г. Гамбарян, сотрудник Городского центра медицинской профилактики Санкт-Петербурга С.М. Репешов. На симпозиуме были затронуты вопросы распространенности и особенностей табакокурения в Санкт-Петербурге, представлен анализ деятельности всероссийской «горячей линии» помощи в отказе от табака, различных методов оказания медицинской помощи курящим при прекращении табакокурения.

23 ноября 2023 года

В последний день конгресса в зале Ученого совета Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии состоялся круглый стол «Финансово-экономическое обеспечение фтизиатрического учреждения», в котором приняли участие представители ведущих фтизиатрических учреждений нашей страны: из столичного региона, Урала,



Калининграда, Санкт-Петербурга и др. Обсуждались вопросы взаимоотношения фтизиатрических учреждений с системой обязательного медицинского страхования, бюджетом различных уровней и изыскания иных источников финансирования.

В завершение мероприятий в честь 100-летия со дня основания ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России право произвести полуденный выстрел получил почетный гражданин Санкт-Петербурга, директор института — Петр Казимирович Яблонский. Право выстрелить предоставляется как награда известным людям. Политики, артисты, почетные граждане города, ученые, заслуженные спортсмены подавали полуденный сигнал.

Содержание

Фтизиатрия, пульмонология

- 14** *И.Б. Куликова, И.С. Кузнецов, В.Г. Коровка, М.В. Бельтюков, В.Б. Галкин, О.П. Соколова, Е.А. Паниди, П.К. Яблонский*
Геоинформационные методы поиска территорий повышенного риска распространения социально значимых инфекций в мегаполисах (на примере туберкулеза)
- 28** *Б.И. Вишневецкий*
COVID-19 и туберкулез. Обзор
- 35** *Л.И. Русакова, Л.Н. Черноусова, Д.А. Кучерявая*
Первичная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* по данным Центра передового опыта сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2016–2021 гг.
- 43** *М.Э. Лозовская, И.Ю. Мотов, Г.А. Новик, Ю.А. Яровая*
Аллергические нежелательные явления у детей на фоне химиотерапии туберкулеза
- 55** *М.В. Павлова, А.И. Анисимова, Е.В. Истомина, Н.В. Сапожникова, Л.И. Арчакова, И.С. Маменко, П.К. Яблонский*
Дифференциальная диагностика микобактериальной инфекции легких
- 60** *Б.М. Ариэль, З.С. Земскова, О.И. Шаццлло*
История патологоанатомических исследований туберкулеза в НИИ фтизиопульмонологии (1923–2023)

Хирургия, ортопедия, травматология

- 75** *А.О. Аветисян, Г.Г. Кудряшов, И.С. Серезвин, А.В. Чаусов, Е.А. Давыденкова, В.Ф. Ли, О.П. Соколова, И.А. Табанакова, П.К. Яблонский*
Способ хирургического лечения рецидивирующей эмпиемы плевры с бронхиальным свищом после правосторонней пневмонэктомии при деструктивном лекарственно-устойчивом туберкулезе легких
- 88** *Д.А. Глухов, А.Ю. Мушкин*
Структура и клинические проявления опухолевой и инфекционно-воспалительной деструкции шейных позвонков у детей: данные 20-летней моноцентровой когорты

- 97** *М.А. Медведчиков-Ардия, Е.А. Корымасов, А.С. Беньян*
Клинический случай устранения дефекта грудной стенки TRAM-лоскутом в условиях дефицита тканей
- 103** *Н.В. Орлова, А.Н. Муравьев, А.А. Горелова, А.Н. Ремезова, Т.И. Виноградова, О.С. Маслак, Е.О. Богданова, Н.М. Юдинцева, Ю.А. Нащекина, А.И. Горбунов, П.К. Яблонский*
Субтотальное замещение мочевого пузыря тканеинженерными конструкциями с использованием аллогенных мезенхимных клеток в эксперименте

Кардиология

- 112** *Е.И. Сенькина, А.Н. Богомолов, В.В. Тишко, В.В. Горнов, С.В. Горнов*
Роль повышения уровня креатинина сыворотки крови в развитии неблагоприятных исходов эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом
- 119** *А.В. Сизов, С.В. Горнов, И.В. Матюшевский, М.В. Ермакова*
Миокардиальный мышечный мостик, вопросы диагностики, лечения и медицинской реабилитации на примере конкретного клинического случая

Патофизиология

- 129** *Е.С. Миронова, Т.С. Зубарева, Ю.И. Белова, С.С. Пещеренко, С.К. Лопатина, В.С. Решетняк, К.А. Мельникова, И.М. Кветной, П.К. Яблонский*
Молекулярные онкомаркеры для предиктивной диагностики и мониторинга рака легкого

Лучевая диагностика, функциональная диагностика

- 142** *А.В. Синицына, Н.В. Андреичева, И.А. Баулин, Н.Ю. Колпина, П.В. Гаврилов, Е.В. Синельникова*
Целесообразность применения компьютерной томографии у детей с положительным тестом на аллерген туберкулезный рекомбинантный

Стоматология

- 149** *А.А. Саунина, Н.А. Соколович, А.А. Лунёв*
Особенности трехмерного цефалометрического анализа по данным конусно-лучевой компьютерной томографии у пациентов с зубочелюстной аномалией II класса

Content

Phthysiology, pulmonology

- 14** *I. Kulikova, I. Kuznetsov, V. Korovka, M. Beltyukov, V. Galkin, O. Sokolova, E. Panidi, P. Yablonskiy*
Geoinformation search methods for increased risk areas for the spread of socially significant infections in metropolitan cities (through TB as an example)
- 28** *B. Vishnevskiy*
COVID-19 and TB. Review
- 35** *L. Rusakova, L. Chernousova, D. Kucheryavaya*
Primary drug resistance of *M. tuberculosis* according to the Center of Excellence of the WHO Network of Supranational Reference Laboratories of the CTRI in 2016–2021
- 43** *M. Lozovskaya, I. Motov, G. Novik, Yu. Yarovaya*
Allergic adverse reactions in children following tuberculosis chemotherapy
- 55** *M. Pavlova, A. Anisimova, Ye. Istomina, N. Sapozhnikova, L. Archakova, I. Mamenko, P. Yablonskiy*
Differential diagnostics of disseminated processes in the lungs
- 60** *B. Ariel, Z. Zemskova, O. Shacillo*
The research history of tuberculosis' anatomical pathology in the Petrograd — Leningrad — Saint Petersburg's phthysio-pulmonological institute (1923–2023)

Surgery, orthopedics, traumatology

- 75** *A. Avetisyan, G. Kudriashov, I. Serezvin, A. Chausov, E. Davydenkova, V. Li, O. Sokolova, I. Tabanakova, P. Yablonskiy*
Method of surgical treatment of recurrent pleural empyema with bronchial fistula after right pneumonectomy for destructive drug-resistant pulmonary tuberculosis
- 88** *D. Glukhov, A. Mushkin*
Structure and clinical manifestations of tumor and infectious destructive lesions of the cervical spine in children: 20-year single-center cohort data

- 97** *M. Medvedchikov-Ardia, E. Korymasov, A. Benian*
TRAM-flap plasty of the chest wall defect in conditions of tissue deficiency: clinical case
- 103** *N. Orlova, A. Muraviov, A. Gorelova, A. Remezova, T. Vinogradova, O. Maslak, E. Bogdanova, N. Yudintceva, Yu. Nashchekina, A. Gorbunov, P. Yablonskiy*
Subtotal replacement of the bladder with tissue-engineered structures using allogeneic mesenchymal cells in an experiment

Cardiology

- 112** *E. Senkina, A. Bogomolov, V. Tishko, V. Gornov, S. Gornov*
The role of increased serum creatinine level in adverse outcomes of endovascular revascularisation in patients with acute coronary syndrome
- 119** *A. Sizov, S. Gornov, I. Matyushevsky, M. Ermakova*
Myocardial muscular bridge, issues of diagnosis, treatment and medical rehabilitation on the example of a specific clinical case

Pathophysiology

- 129** *E. Mironova, T. Zubareva, Yu. Belova, S. Peshcherenko, S. Lopatina, V. Reshetnyak, K. Melnikova, I. Kvetnoy, P. Yablonskiy*
Molecular tumor markers for predictive diagnosis and monitoring of lung cancer

Radiation diagnostics, functional diagnostics

- 142** *A. Sinitsyna, N. Andreicheva, I. Baulin, N. Kolpina, P. Gavrilov, E. Sinelnikova*
The feasibility of CT scanning in children with a positive recombinant tuberculosis allergen test

Stomatology

- 149** *A. Saunina, N. Sokolovich, A. Lunev*
Features of three-dimensional cephalometric analysis according to cone beam computed tomography data in patients with class II malocclusion

Геоинформационные методы поиска территорий повышенного риска распространения социально значимых инфекций в мегаполисах (на примере туберкулеза)

И.Б. Куликова¹, И.С. Кузнецов^{2,3}, В.Г. Коровка², М.В. Бельтюков^{2,4},
В.Б. Галкин², О.П. Соколова², Е.А. Паниди³, П.К. Яблонский^{2,3}

¹Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

³Санкт-Петербургский государственный университет

⁴Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

Geoinformation search methods for increased risk areas for the spread of socially significant infections in metropolitan cities (through TB as an example)

I. Kulikova¹, I. Kuznetsov^{2,3}, V. Korovka², M. Beltyukov^{2,4}, V. Galkin²,
O. Sokolova², E. Panidi³, P. Yablonskiy^{2,3}

¹Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

²St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

³St. Petersburg State University

⁴St. Petersburg State Electrical Engineering University

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Для изучения распространения туберкулеза могут быть применены методы смежных наук. Картография может выступить в роли интеграционной науки, методы которой могут использоваться в организации эпидемиологической работы. **Цель исследования:** геопространственный анализ данных медицинской статистики при помощи методов ГИС с последующим созданием геоинформационной модели распространения заболевания. **Материалы и методы исследования.** Проведено пространственное исследование ретроспективных сведений о местах проживания

пациентов в двух мегаполисах, предложены методические решения для подготовки, анализа и визуализации данных. Использовались программные средства, входящие в состав открытого программного обеспечения QGIS, такие как метод агрегирования данных до отдельных домов, метод построения регулярных сеток, методы кластерного анализа (k-means) и построения «тепловых» карт (KDE). **Результаты исследования.** Методами пространственного анализа установлено, что в крупных мегаполисах существуют территории, на которых отмечается длительное устойчивое воспроизведение возникновения случаев забо-

левания. Методом агрегирования данных определено, что в 3,8% от всех жилых домов Санкт-Петербурга зарегистрировано 41,5% всех случаев туберкулеза, а в 1,4% жилого фонда Екатеринбурга зарегистрировано 19,7% всех случаев туберкулеза. По результатам построения регулярных сеток выявлено, что среднее число больных на отдельных территориях кратно превышало средний показатель по городу. В Санкт-Петербурге существуют от 34,2 до 40,3% территорий, где ранее отмечались случаи туберкулеза, а в Екатеринбурге — от 31,3 до 34,1%. **Заключение.** Впервые проанализированные пространственные многолетние данные в двух мегаполисах России позволяют по-иному взглянуть на проблему распределения зарегистрированных случаев туберкулеза при разных масштабах: от города в целом до отдельного дома, что в свою очередь дает новое знание для выработки доказательных противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: медицинские пространственные данные, медицинская картография, медицинская география, управление пространственными данными, социально значимые заболевания, туберкулез

Summary

Methods of related sciences can be applied to study the spread of tuberculosis. Cartography may act as an integration science, the methods of which can be used in the organization of epidemiological work. **Purpose:** Use GIS methods to conduct a geospatial analysis of medical statistics' data, and then create a geoinformation model of the spread of the disease. **Materials and methods.** A spatial study of retrospective information about the places of residence of patients in two megacities was

conducted. Methodological solutions for data preparation, analysis and visualization have been proposed. The software tools from the QGIS open source software were used in the work. The research uses such methods as the method of aggregating data to individual houses, the method of constructing regular grids, methods of cluster analysis (k-means) and the construction of KDE maps. **Results.** Spatial analysis methods have established that in large megacities there are territories in which there is a long-term stable reproducibility of cases of the disease. The data aggregation method determined that 41.5% of all cases of tuberculosis were registered in 3.8% of all residential buildings in St. Petersburg, and 19.7% of all cases of tuberculosis were registered in 1.4% of the residential buildings in Yekaterinburg. According to the results after constructing regular grids, it was revealed that the average number of patients in certain territories was many times higher than the average for the city. In St Petersburg, there are from 34.2 to 40.3% of territories where cases of tuberculosis were previously reported, and in Yekaterinburg — from 31.3 to 34.1%. **Conclusion.** Long-term spatial data, which was analyzed for the first time in two megacities of Russia, allow us to take a different look at the problem of the distribution of registered cases of tuberculosis at different scales: from the city as a whole to a separate building, which in turn gives new knowledge for the development of evidence-based anti-epidemic and preventive measures.

Keywords: medical geospatial data, medical cartography, medical geography geospatial data management, socially valuable diseases, tuberculosis

Введение

Поиск закономерностей распространения инфекционных заболеваний неизменно ведется с учетом механизма передачи возбудителя. Особый интерес представляют заболевания, передающиеся аэрогенным (воздушно-капельным) путем. Одно из наиболее опасных заболеваний с подобным механизмом заражения — туберкулез. На фоне стабильного снижения показателей заболеваемости и распространенности туберкулез является наиболее подходящей инфекцией, для изучения которой могут быть применены методы и приемы смежных естественных наук. Так, в ряде регионов, например, в Санкт-Петербурге, достигнут абсолютный минимум заболеваемости за всю историю наблюдений [1, 2]. Все это свидетельствует, что складывающиеся условия благоприятствуют соз-

данию и апробации новых эффективных механизмов управления эпидемическим процессом для достижения целевых показателей стратегии ВОЗ «Ликвидации туберкулеза» («END TB») по снижению заболеваемости туберкулезом к 2035 г. на 90%, а летальности — на 95% [3, 4]. Предпринятое исследование представляло интерес еще и потому, что его результаты в перспективе могут быть корректно экстраполированы на актуальные инфекции с аналогичным механизмом передачи (грипп, COVID-19, корь и т.д.).

Наши предыдущие исследования выявили значительное количество неединичных очагов, которые в силу принятой годовой системы учета и отчетности представлялись спорадическими, но при проведении многолетнего мониторинга с использованием геоинформационных приемов оказались эндемичными, что доказывалось множественными случаями

заболевания туберкулезом по одному адресу [5]. По этой причине именно медицинская картография и география выступили в роли интеграционной науки, результаты которой могут как использоваться в организации эпидемиологической работы в медицинских учреждениях, так и стать фундаментом дальнейших медико-географических исследований территорий.

В отечественной практике создание геоинформационных систем (ГИС) проводят на основе отчетно-популяционного анализа исключительно в рамках административных территорий разного уровня [6]. Переход на уровень отдельных домохозяйств в изучении туберкулеза ранее не предпринимался, однако именно он может стать основным при планировании противоэпидемических мероприятий [7]. В зарубежной практике одними из самых популярных методов пространственного анализа заболеваний на примере COVID-19 являются агрегирование данных на уровне региона и построение регулярных сеток для оценки заболеваемости, а наиболее популярными методами пространственной кластеризации остаются методы глобального и локального индекса Морана [8]. В ряде исследований методы геоинформационного анализа применяются для прогнозирования развития заболевания и связи с культурными особенностями местного населения [9]. Нередко объектами пространственного сравнения становятся сопутствующие заболевания, например, туберкулез, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, гепатиты В и С [10]. Однако эти исследования охватывают только крупные (в географическом плане) территории и не концентрируют внимание на отдельных проблемных территориях и мегаполисах.

С другой стороны, к настоящему времени успешно опробованы и внедрены в практику инструменты для веб-визуализации пространственной информации [11], по предложению территориальных противотуберкулезных служб ряда регионов совершенствуются способы трехмерной визуализации жилых строений с целью наиболее точного определения мест проживания пациентов и контингентов риска [12].

Внедрению этих методов способствует и действующая на территории Российской Федерации нормативно-правовая база. В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 11.03.2019 № 97 «Об основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» геоинформационные системы (ГИС) прямо обозначены в качестве средств обеспечения медицинских (медико-географических) исследований и мониторинга. Ключевым является приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Россий-

ской Федерации» [13], в котором можно найти рекомендации по картографированию территории как одному из разделов противоэпидемической работы. Результатом такой работы предполагается получение карты-схемы, которая позволяет эффективно определять и верифицировать лиц, относящихся к различным категориям контактных.

Цель исследования

Проведение геопространственного анализа данных медицинской статистики при помощи отдельных методов, которые способны обеспечить создание геоинформационной модели распространения заболевания, выявить территории риска возникновения новых случаев заболевания и подготовить материалы для совершенствования организации противоэпидемической работы на этих территориях.

Материалы и методы исследования

Технологической базой для выполнения данного исследования послужила геоинформационная платформа QGIS.

В рамках данного исследования была выдвинута следующая гипотеза: в крупных мегаполисах существуют территории, в границах которых на протяжении ряда лет регистрируется множество случаев туберкулеза, что представляется признаком потенциального риска возникновения новых случаев заболевания. Эти территории могут быть установлены различными методами геоинформационного анализа.

В данном исследовании границы очага туберкулеза соответствовали адресу проживания/регистрации больного — фактически дом, строение или жилой корпус. Под очагом туберкулеза понимается место пребывания источника микобактерий туберкулеза вместе с окружающими его людьми и обстановкой в тех пределах пространства и времени, в которых возможно возникновение новых заражений и заболеваний [13].

Формализованная и использованная в настоящем исследовании методика определения территорий риска распространения туберкулеза включает:

- 1) формирование исходной базы медицинских данных;
- 2) геокодирование адресов регистрации случаев заболевания (очагов);
- 3) установление территорий риска заболевания следующими методами:
 - а) агрегирование данных в установленных границах;
 - б) построение гексагональных сеток;
 - в) построение «тепловой» карты на основе метода ядерной оценки плотности;

- г) построение карт на основе методов кластерного анализа (в частности, метода к-средних);
- 4) разграничение границ территорий риска, картографическая визуализация потенциально опасных территорий.

Адресная база данных о больных туберкулезом сформирована на основе их регистрации в системе автоматического эпидемиологического учета инфекционных больных на базе САУ «Инфекция» и Федеральном регистре больных туберкулезом (ФРБТ). Диагноз туберкулеза подтверждался СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер» и ГБУЗ СО «Областной клинический медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» г. Екатеринбурга. База данных включает сведения о больных туберкулезом в г. Санкт-Петербурге за 2007–2022 гг., в г. Екатеринбурге за 2017–2022 гг. Все сведения, представленные в работе, перед началом их использования были обезличены в соответствии с требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных».

Адресная информация была преобразована в соответствии с требованиями описания адресов, используемых в открытом API OSM Nominatim для определения географических координат. В ФБГУ «СПб НИИФ» Минздрава России в 2020 г. на основе открытого API разработана программа геокодирования данных под рабочим названием GeoMedica (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020665320). Пространственные данные хранились в виде отдельных файлов в формате GeoPackage (GPKG). Система координат, в которой хранились данные, — WGS 84 (ESPG 3857). Информация о числе жилых строений, в том числе многоэтажных, для городов и районов была взята как из открытых источников официальных органов исполнительной власти, так и из сторонних городских веб-сайтов и карт. Территории, на которых невозможно установить или оценить численность населения, в расчетах не учитывались.

После формализации адресов была проведена процедура по формированию площадных и точечных слоев векторных объектов цифровой карты. На этапе обработки из базы данных исключены:

- 1) сведения о пациентах, не имеющих диагноза «туберкулез» в атрибутивной таблице;
- 2) сведения о некорректных и не существующих в городах адресах;
- 3) сведения о пациентах, адрес проживания которых установлен в другом субъекте.

Для Санкт-Петербурга из 33 936 записей о местах проживания пациентов нанесено на карту 33 395 записи. Относительная погрешность геокодирования (d_r) составила 2,6%. Из 9135 записей о местах работы пациентов геокодированы 8684 адреса ($d_r=4,9\%$).

Для г. Екатеринбурга географически определялись только сведения по месту проживания пациента. Из 3574 записей о местах проживания пациентов географически установлены 3424 адреса ($d_r=4,2\%$).

Относительная погрешность геокодирования неравномерно распределена по районам городов и зависит от полноты представляемых данных (наличия адресов мест работы/учебы, адресов контактных и т.д.) и от корректности их ввода специалистами первичного звена противотуберкулезной службы.

Гипотеза о существовании территорий риска распространения туберкулеза в рамках мегаполисов была проверена несколькими различными методами.

Первый метод сводился к задаче агрегирования данных с множественными (неединичными) случаями заболевания по отдельному адресу. Задача сводилась к подсчету геометрических примитивов в виде точек внутри полигонов отдельных домов, муниципалитетов, районов. Полигоны домов, а также их количество были получены путем обращения к открытым данным OpenStreetMap. Группировка данных при агрегировании в ГИС выполнялась по методу естественных интервалов (метод Дженкса), отдельно выделялись адреса с единичными случаями, адреса с множественными случаями классифицировались.

Критерии отбора адреса как очага с множественными случаями ($\alpha \geq k$, где $k \in \mathbb{N}$) были установлены эмпирически как оптимальные для каждого из городов. Основным критерием отбора адреса в число адресов с множественными случаями туберкулеза являлся промежуток времени, за который были доступны медицинские данные. Дополнительными критериями отбора служили такие параметры, как число жителей по указанному адресу и плотность населения на этой территории, а также показатель заболеваемости. Расчет оптимальных параметров для определения значения величины α в рамках данного исследования не проводился.

Значение величины α соответствовало адресу, по которому в течение исследуемого периода регистрировалось: для Санкт-Петербурга — 5 и более случаев заболевания ($\alpha \geq 5$), а для Екатеринбурга — 3 и более случаев заболевания ($\alpha \geq 3$). Значение данной величины может меняться исходя из указанных выше критериев и требует уточнения в дальнейших исследованиях.

Вторым методом определения территорией риска распространения туберкулеза был выбран метод создания регулярных сеток. В настоящее время он является самым доступным средством классификации территорий в ГИС, давая возможность разделить территорию крупного мегаполиса на равные по площади объекты. В данной работе использовались гексагоны, поскольку шестиугольники позволяют уменьшить

смещение выборки из-за краевых эффектов, вызванных геометрией сетки, что связано с низким значением соотношения периметра к площади шестиугольника [14]. Построение шестиугольников производилось встроенными средствами QGIS, расчет длин ребер шестиугольников основан на данных библиотеки H3 от UBER (Официальная документация библиотеки h3 uber, 2023. <https://h3geo.org/docs/>). Масштабы слоя шестиугольников подобраны исходя из геометрии исследуемых городов. В границах каждого объекта определялась величина α и ее среднее значения, определялись геометрии с наибольшими и наименьшими значениями, доля объектов с показателями, превышающими средние по городу. Объекты с нулевыми значениями исключались.

Третий метод основан на методе ядерной оценки плотности (KDE) с последующим построением тепловой карты. Основная идея метода заключается в создании сглаженной поверхности или растрового слоя, который представляет интенсивность точечных объектов в изучаемой области. Функция ядра, которая используется в методе, присваивает вес каждой точке на основании близости ее к центру ядра. Математическая формула, выражающая ядерную оценку плотности, выглядит следующим образом (1):

$$f_h(x) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n K_h(x - x_i) = \frac{1}{nh} \sum_{i=1}^n K\left(\frac{x - x_i}{h}\right), \quad (1)$$

где K — неотрицательная функция; $h > 0$ — сглаживающий параметр.

Визуальное представление этого метода будет сводиться к построению «тепловой карты» — графического изображения, при котором показатель отражается на карте интенсивностью его цветового обозначения. Наиболее важными параметрами в построении тепловой карты по методу ядерной оценки плотности будут служить вес точки, радиус окна поиска и тип ядерной функции (Kernel shape, K_u), по которой будет определяться скорость изменения веса точки. Весом точки в данном исследовании выступит количество случаев заболевания в доме. Радиус окна поиска определялся с помощью эмпирического правила Сильвермана. Это правило учитывает и среднеквадратическую ошибку выборки, и размер выборки, что позволяет учесть возможное наличие пространственных выбросов. Типом ядерной функции K_u была определена квадратичная функция вида (2):

$$K_u = \frac{15}{16} (1 - u^2)^2, \quad (2)$$

где $u \leq 1$

Построение «тепловых карт» производилось для различных промежутков времени, выбранных случайно.

Четвертым методом определения территорий риска распространения заболевания стал алгоритм

пространственной кластеризации K-means. В основе алгоритма лежит определение центра масс всех данных. Его применение на срезе ретроспективных данных позволяет установить границы возникновения очагов туберкулезной инфекции и подготовить аналитическую карту.

Метод K-means предполагает разбиение множества элементов векторного пространства (слоя) на заранее известное число кластеров K . В рамках данного исследования метод был применен как на ограниченной территории, так и для всего города. Для определения величины K использованы метод локтя (Elbow method) — определение числа кластеров через отношение дисперсии $D(x)$ к подбираемому числу кластеров (оптимальным числом кластеров будет такое значение, которое может свести сумму внутрикластерной дисперсии каждого кластера к минимуму) и эмпирический метод (определение числа кластеров как функции от общего числа объектов).

$$D(x) = \frac{\sum (x - x_i)^2 \cdot f_i}{\sum f_i}, \quad (3)$$

где $D(x)$ — величина дисперсии; i — анализируемый показатель (уникальный идентификатор кластера); x — среднее значение показателя; f_i — количество значений в анализируемой совокупности данных (случаев туберкулеза).

Для реализации метода локтя использован инструмент «Базовая статистика по полям», доступный в QGIS, который позволил определить величину среднеквадратического отклонения внутри кластера и, как следствие, величину дисперсии.

Для представления сформированных кластеров на карте территории потенциального риска распространения туберкулеза необходимо перейти от представления случаев в форме точек к отображению площадными объектами. Разграничение границ территорий потенциального риска проводилось двумя способами: ручной векторизацией полигонов на основании результатов работы всех методов и построением полигонов Вороного.

Результаты

По результатам пространственного анализа многолетних данных о регистрации случаев по отдельным адресам установлено следующее.

1. В Санкт-Петербурге из 47 000 жилых строений случаи туберкулеза отмечались в 12 691 (27,0%; 95% ДИ 26,7–27,3%) жилом доме, соответственно в 34 309 (73,0%; 95% ДИ 72,7–73,3%) жилых домах за исследуемый период не регистрировалось ни одного случая туберкулеза (рис. 1). Из 12 691 жилого дома города, в которых отмечались случаи туберкулеза:

а) 10 882 (85,7% от пораженных) адресов отнесены к адресам со спорадической заболеваемостью ($\alpha < 5$). По этим адресам проживало 19 520 (58,5%; 95% ДИ 58,0–58,9%) пациентов с диагнозом «туберкулез»;

б) 1809 (14,3% от пораженных) домов отнесены к адресам с множественными случаями ($\alpha \geq 5$). По этим адресам проживало 13 875 (41,5%; 95% ДИ 41,1–42,0%) пациентов с диагнозом «туберкулез».

2. В Екатеринбурге за 6-летний период из 13 620 жилых строений [OSM] случаи туберкулеза отмечались в 2442 (17,9%; 95% ДИ 17,4–18,5%) жилых строениях. Следовательно, по 11 178 (82,1%; 95% ДИ 81,5–82,6%) адресам за исследуемый период не регистрировалось ни одного случая (рис. 2). Из 2442 адресов жилых домов города:

- 2246 (92,0% пораженных) адресов отнесены к адресам со спорадической заболеваемостью

($\alpha < 3$). В этих домах проживало 2750 (80,3%; 95% ДИ 79,2–81,4%) больных с диагнозом «туберкулез»;

- 196 (8,0% пораженных) адресов отнесены к адресам с множественными случаями ($\alpha \geq 3$). В них проживало 674 (19,7%; 95% ДИ 18,6–20,8%) больных с диагнозом «туберкулез».

Несмотря на статистически значимые ($p < 0,001$) различия в рассмотренных мегаполисах по доле домов, где регистрировались случаи туберкулеза, в том числе множественные, проведенные расчеты показывают (табл. 1), что при ретроспективном пространственном анализе лишь незначительная часть (менее 4%) всего жилого фонда обоих мегаполисов дает значительную часть (20–40%) новых случаев туберкулеза.

Например, в 3,8% всех жилых домов (1809 домов) Санкт-Петербурга суммарно зарегистрировано 41,5% всех случаев туберкулеза, а в 1,4% (196 домов)

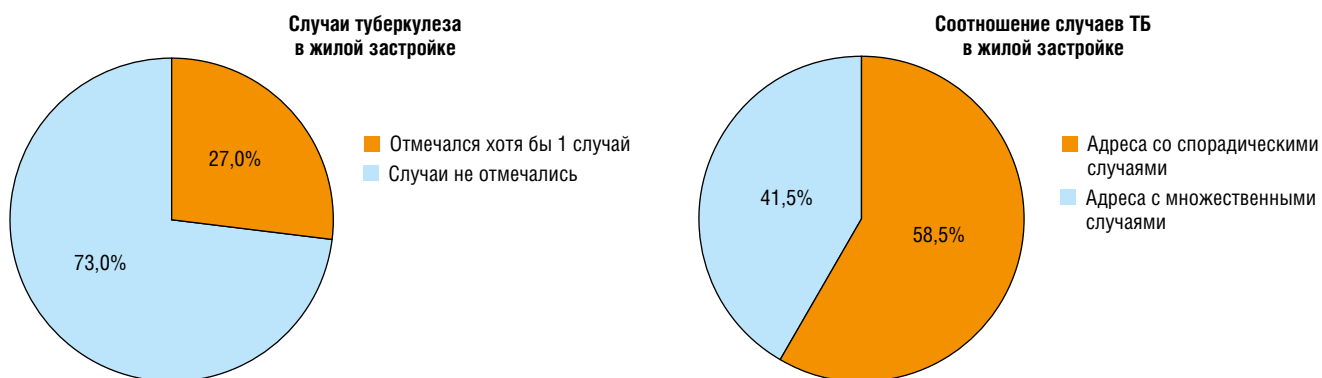


Рис. 1. Соотношение регистрации случаев туберкулеза в жилой застройке Санкт-Петербурга

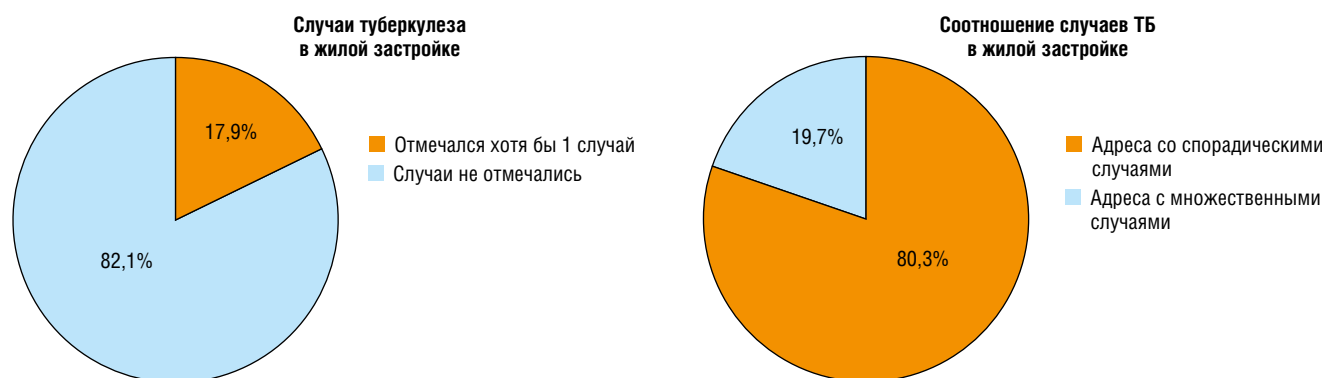


Рис. 2. Соотношение регистрации случаев туберкулеза в жилой застройке Екатеринбурга

Таблица 1

Количество домов со спорадическими и множественными случаями (%)

Город	Жилых домов	Отмечались случаи туберкулеза (%)	Адресов со спорадическими случаями туберкулеза (%)	Адресов с множественными случаями туберкулеза (%)	Больных в адресах с множественными случаями (% от всех случаев заболевания)
Санкт-Петербург	47 000	12 691 (27,0)	10 882 (23,2)	1809 (3,8)	13 875 (41,5)
Екатеринбург	13 620	2441 (17,9)	2246 (16,5)	196 (1,4)	674 (19,7)

жилого фонда Екатеринбурга зарегистрировано суммарно 19,7% всех случаев туберкулеза. Таким образом, показано, что на территории двух мегаполисов существуют адреса, дающие наибольшее число случаев заболевания.

На этапе планирования исследования предполагалось, что наибольшее число больных будут давать случайно расположенные отдельные дома, в которых регистрировалось наибольшее число случаев, и рост общего числа больных будет происходить именно в этих домах. Например, в Санкт-Петербурге установлено 19 объектов, в которых за время наблюдения выявлено более 20 случаев туберкулеза на адрес. Суммарно в 19 адресах зарегистрировано 492 больных. Изучена степень влияния таких аномально высоких значений на общую аналитическую картину.

Для установления конкретных групп домов, которые давали наибольшее количество всех случаев туберкулеза, выполнялась пространственная группировка агрегированных данных в ГИС методом естественных интервалов Дженкса. Это позволило составить таблицу отношения множественных случаев туберкулеза к числу адресов, их составляющих (табл. 2).

Из таблицы следует, что больше всего больных (89,5% в Санкт-Петербурге и 98,8% в Екатеринбурге) проживали по адресам, которые по результатам пространственной группировки находились в срединных группах. Наибольшее число больных из множественных очагов будет относиться к адресам с относительно небольшим числом случаев. Однако для достоверного подтверждения данного факта необходимо проводить пространственные группировки другими, более сложными методами анализа.

Границей очага может выступать не только отдельный дом, но чаще всего и подъезд многоквартирного дома, и придомовая территория, и группа домов. И поэтому для примерного определения территорий потенциального риска распространения туберкулеза были построены регулярные сетки в виде геометрических шестиугольных примитивов или объектов. Реляционные сетки выполнены для разных масштабов и разных длин ребер. Результат работы метода представлены в табл. 3.

Одновременно с этим на электронной карте средствами ГИС группировались и отмечались те объекты гексагональной сетки, значения показателей которых были равны среднему для установленного масштаба

Таблица 2

Группировка больных по их числу на один адрес методом естественных интервалов

Группировка больных по их числу на 1 адрес	Число пораженных строений	Доля домов с множественными случаями, %	Число больных в выборке	Доля больных из адресов с множественными случаями, %
<i>Санкт-Петербург, 2007–2022 гг.</i>				
5–10	1454	80,5	9169	66,3
10–15	283	15,1	3289	23,2
15–20	53	2,9	926	6,7
Больше 20	19	1,0	491	3,5
<i>Екатеринбург, 2017–2022 гг.</i>				
3–4	176	89,7	564	83,7
5–6	18	9,1	102	15,1
Больше 6	1	0,5	8	1,2

Таблица 3

Расчет числа больных в правильных геометрических примитивах

Длина ребра, м	Площадь, км ²	Всего объектов	Среднее число больных в 1 объекте	Объектов с показателями выше среднего	Доля объектов от всех примитивов, %
<i>Санкт-Петербург, 2007–2022 гг.</i>					
3700	35,6	342	98,9	117	34,2
1400	5,1	1246	27,1	467	37,5
530	0,72	4458	7,6	1795	40,3
<i>Екатеринбург, 2017–2022 гг.</i>					
1400	5,1	360	9,5	123	34,1
530	0,72	1112	3,6	348	31,3
200	0,10	2192	1,6	733	33,4

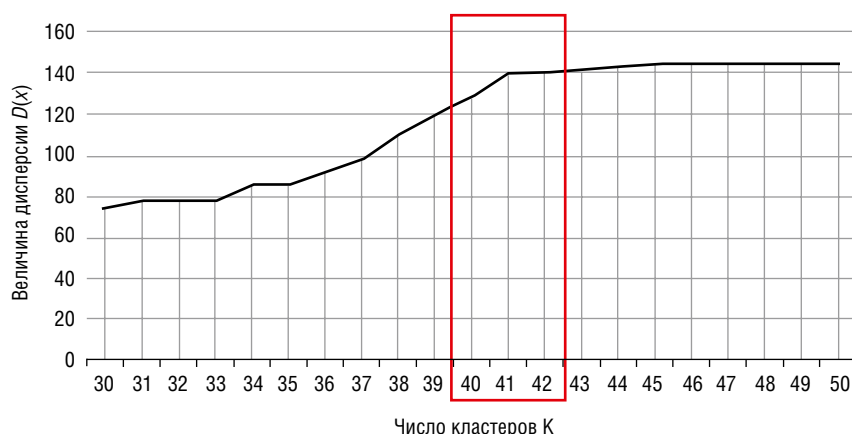


Рис. 3. График зависимости числа кластеров от величины внутрикластерной дисперсии на экспериментальной территории

или превышали в несколько раз (приложение 1 и 2). При построении разномасштабных объектов с разной длиной ребра отмечено, что с увеличением масштаба территории потенциального риска будут различимы визуально.

Альтернативой методу реляционных сетей может служить метод ядерной оценки плотности (KDE). На основе метода были определены территории скопления пациентов с диагнозом «туберкулез». При изучении результатов работы алгоритма на разных временных промежутках было замечено, что данные скопления больных в отдельных районах мегаполисов достаточно стабильны, хоть и меняются в зависимости от временного промежутка. Данный метод применен на территории Екатеринбурга. На примере Екатеринбурга видно, что в период с 2017 по 2018 г. (приложение 3б) новые случаи туберкулеза отмечались в разных районах города, тогда как в 2019–2020 гг. (приложение 3в) случаи отмечались на севере и северо-востоке города. Если же анализировать временной промежуток с 2017 по 2022 г. (приложение 3а), можно отметить скопление случаев туберкулеза в северо-восточной части города.

Исходя из результата анализа долей геометрических объектов, в которых среднее число больных превышало средний показатель, можно утверждать, что в Санкт-Петербурге существуют от 34,2 до 40,3% территорий, где ранее отмечались случаи туберкулеза, которые могут быть отнесены к территориям повышенного риска возникновения туберкулеза. В Екатеринбурге данный показатель ниже и составляет от 31,3 до 34,1% таковой (приложение 2). Данные факты подтверждают, что в каждом отдельном мегаполисе будут существовать территории, на которых риск развития заболевания значительно выше.

Следующим методом поиска территорий потенциального риска выступил метод кластерного анализа. С целью сокращения времени получения результатов было принято решение провести отработку метода на

ограниченной экспериментальной территории двух административных районов Санкт-Петербурга, данные для которой были формализованы одними из первых.

В результате анализа необходимого числа кластеров для исследуемой территории сформирован график зависимости числа кластеров от величины дисперсии (рис. 3). При достижении нужного числа кластеров величина дисперсии остается практически неизменной, следовательно, дальнейшее увеличение числа кластеров не требуется.

После определения числа кластеров геокодированные очаги туберкулеза в исследуемой области были разбиты на кластеры (приложение 4). При построении границ ареалов риска развития заболеваемости использованы полигоны Вороного. Отметим, что результат кластеризации не учитывал характеристики больных (бактериовыделение, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, МЛУ/ШЛУ и т.д.), что может быть учтено при дальнейшей корректировке границ территорий потенциального риска распространения туберкулеза. Полученная таким образом тематическая медицинская карта (приложение 5) отображает потенциально опасные территории развития заболеваемости на основе многолетних ретроспективных данных и выявления эндемичных очагов, сформированных в недавнее время. В рамках двух административных районов методами геоинформационных систем были установлены наиболее пораженные территории. Далее метод определения территории потенциального риска распространения туберкулеза был экстраполирован до масштаба всего мегаполиса. Используя грубое определение классов для кластеризации мест проживания пациентов в Санкт-Петербурге, территория была разделена на 129 кластеров, а для кластеризации мест работы пациентов территория была разделена на 69 кластеров.

Таким образом, методом кластеризации возможно установить территории потенциального риска развития заболевания как для мест проживания пациентов,

так и для мест их работы, что позволяет направить усилия противотуберкулезной службы на самые отягощенные территории.

Обсуждение

Результаты исследования показывают, что в настоящее время имеется техническая возможность определения границ территорий повышенного риска возникновения случаев заболевания с использованием геоинформационных систем. В рамках исследования был введен новый термин — «территория потенциального риска распространения заболевания», характеризующий пространство, на котором отмечается длительное устойчивое воспроизведение возникновения случаев заболевания.

Методы геоинформационного анализа многолетней регистрации случаев заболевания демонстрирует неравномерность их территориального распределения. Применение методов геоинформационного картографирования доказывает, что традиционный анализ интенсивных показателей распространения заболеваний, проводящийся в соответствии с административно-территориальными границами (районов, муниципалитетов, поликлиник, медицинских участков), часто не соответствует зонам эпидемического неблагополучия, что диктует необходимость проведения эпидемиологического надзора с использованием современных методов геоинформатики. К аналогичным выводам ранее пришли как отечественные, так и зарубежные исследователи при работе по смежным тематикам [15].

При этом, в отличие от приведенного ранее зарубежного опыта геоинформационного картографирования в медицине, в данном исследовании в большей степени используется персонифицированная информация о пациенте. Агрегирование пространственных сведений отдельных районов или муниципалитетов при исследовании заболеваний в крупных мегаполисах было впервые дополнено агрегированием данных о пациентах вплоть до отдельного жилого дома и даже квартиры! И результаты исследования подтвердили, что только при этом условии возможно объективно и наглядно определять территории потенциального риска в мегаполисах.

Очевидно, что определение территорий потенциального риска развития заболевания, особенно в крупных мегаполисах, где число контактов с носителями воздушно-капельных инфекций максимально высоко, должно стать приоритетной задачей эпидемиологов и фтизиатров. Тогда как проведение эпидемиологического анализа без учета географического фактора распределения заболевания представляется чрезвычайно затратным, не предполагает перехода к рискоориентированной технологии противотуберкулезной работы, что существенно снижает эффективность всей проводимой работы.

Метод агрегирования пространственных данных по отдельным адресам показывает, что территорией потенциального риска выступает как отдельный жилой дом, так и группа домов в пределах одного микрорайона. Являясь самым доступным для реализации, данный метод может быть использован без применения геоинформационных систем, поскольку в конечном результате сводится к вычислению повторяющихся значений (случаев заболевания) для одного адреса. Инструменты для его реализации встроены в программный продукт Microsoft Excel, а также в системы управления базами данных на базе языка SQL. Применение метода регулярных сеток обусловлено его простотой и доступностью, что делает данный метод удобным при первичном определении территорий потенциального риска.

С другой стороны, кластеризация медицинских пространственных данных свидетельствует о настоятельной необходимости перехода на трансграничный уровень противотуберкулезной работы, исключающий ограничения, задаваемые установленными административно-территориальными границами районов, муниципальных округов и т.д. При этом дополнительные характеристики кластера с повышенными показателями заболеваемости должны способствовать разработке уникальных и эффективных программ профилактических и противотуберкулезных мероприятий на территории конкретного кластера, что может и должно стать важнейшим приоритетом противотуберкулезной службы в ближайшие годы.

Метод ядерной оценки плотности (KDE) может служить дополнительным инструментом при проведении эпидемиологического исследования территории, поскольку наилучшим образом отражает интенсивность протекающего процесса. С его помощью возможно зафиксировать как негативные, так и позитивные тенденции. Например, выбрать территории, на которых напряженность эпидемической обстановки снижалась, изучить практику борьбы с заболеванием на данной территории и применить данные методы на других, более пораженных территориях.

При определении территорий повышенного риска распространения заболеваний важную роль будет играть расчет вероятности возникновения новых случаев заболевания. Ее расчет, а также пространственная автокорреляция туберкулеза с другими, социально значимыми заболеваниями, является на текущий момент наиболее перспективной задачей. С помощью данного инструмента станет возможно дать не только пространственную оценку развития заболевания, но и предоставить качественные сведения о корреляции туберкулеза с другими заболеваниями на данных территориях. Кроме того, дальнейшие исследования в области медико-географической оценки данных

территорий предполагают и обязательную оценку социально-демографических характеристик населения, проживающего на данных территориях, что позволит выстроить планомерную работу с населением.

Заключение

Таким образом, использование геоинформационных технологий для визуализации и агрегирования данных, построения карты плотности, реляционных сетей и кластеризации позволяет определять территории, в которых на протяжении ряда лет регистрируется наибольшее количество случаев туберкулеза, что дает возможность выделять их в территории потенциального риска дальнейшего распространения заболевания.

Впервые визуализированные многолетние данные в двух мегаполисах России позволяют по-иному взглянуть на проблему распределения зарегистрированных случаев туберкулеза при разных масштабах: от города в целом до отдельного дома, что в свою очередь дает новое знание для выработки доказательных противоэпидемических и профилактических мероприятий.

В работе приведены методы определения подобных территорий на примере распространения туберкулеза в мегаполисах. Однако эти же методы применимы в любых территориально-административных образованиях и при других социально значимых инфекциях, включая ВИЧ-инфекцию и гепатиты, инфекциях, распространяющихся воздушно-капельным путем, и других заболеваниях.

Все это свидетельствует о создании объективного механизма визуализации, позволяющего перестроить и усовершенствовать противотуберкулезную и профилактическую работу в территориях, а в перспективе пересмотреть и принципы диспансеризации и профилактических осмотров населения, в зависимости от напряженности эпидпроцесса в конкретном кластере, сделать работу противотуберкулезной службы адресной и более эффективной как с медицинской, так и с экономической точки зрения.

Авторский коллектив выражает глубокую благодарность студентам кафедры картографии и геоинформатики ФГБОУ ВО «СПбГУ» В.В. Ивановой, Н.С. Полицинскому и А.Е. Пикулевой за активное участие в подготовке материалов для исследования.

Список литературы

1. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Обухова О.В., Пономарев С.Б., Кудлай Д.А. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2020–2021 гг. Статистические материалы. М.: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2022: 64. [Vasil'eva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mihajlova Ju.V., Obuhova O.V., Ponomarjev S.B., Kudlaj D.A. Otrasleyve i jekonomicheskie pokazateli protivotuberkuljoznoj raboty v 2020–2021 gg. Statisticheskie materialy. Moscow: FGBU «NMIC FPI» Minzdrava Rossii, 2022: 64 (In Russ.)]. ISBN 978-5-6048392-2-5.
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., Ariel' B., Chuzhov A. 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. The END TB strategy: WHO/HTM/TB/2015.19 (available at: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf).
4. Галкин В.Б., Яблонский П.К., Пантелеев А.М., Туркина Е.Н., Бармина Н.А., Михайловская Т.Л., Карпов А.В., Беляева Е.Н., Тоина С.В. Перспективы ликвидации туберкулеза в Северо-Западном федеральном округе России. Медицинский альянс 2022; 10 (1): 16–26. [Galkin V., Yablonskiy P., Panteleev A., Turkina E., Barmina N., Mikhailovskaya T., Karpov A., Belyaeva E., Toinova S. Prospects for the elimination of tuberculosis in the Northwestern Federal District of Russia. Medicinskij al'yans 2022; 10 (1): 16–26 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2022-10-1-16-26.
5. Коровка В.Г., Галкин В.Б., Паниди Е.А., Кузнецов И.С., Бельтюков М.В., Соколович Е.Г., Пантелеева О.В., Воронов Д.В., Козлов В.В., Федоров С.В., Яблонский П.К. Возможности геоинформационных технологий для улучшения качества мониторинга очагов социально значимых инфекций. Профилактическая медицина 2021; 24 (10): 7–13. [Korovka V.G., Galkin V.B., Panidi E.A., Kuznetsov I.S., Belyukov M.V., Sokolovich E.G., Panteleeva O.V., Voronov D.V., Kozlov V.V., Fedorov S.V., Yablonskiy P.K. Potential of geoinformation technologies to improve the monitoring of socially significant infectious outbreaks. The Russian Journal of Preventive Medicine 2021; 24 (10): 7–13 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed2021241017.
6. Ефимов Е.И., Вьюшков М.В., Побединский Г.Г., Сарсков С.А. Современное состояние и направления развития ГИС «Эпидемиологический атлас России». ИнтерКарто. ИнтерГИС: Материалы Междунар. конф. М.: Географический факультет МГУ 2022; 28 (2): 276–297. [Efimov E.I., Vyushkov M.V., Pobedinskiy G.G., Sarskov S.A. The current state and directions of development of GIS «Epidemiological Atlas of Russia» InterCarto. InterGIS. GI support of sustainable development of territories: Proceedings of the International conference. Moscow: MSU, Faculty of Geography 2022; 28 (2): 276–297 (In Russ.)]. doi: 10.35595/2414-9179-2022-2-28-276-297.
7. Куликова И.Б., Паролина Л.Е., Тестов В.В., Стерликов С.А., Бурыхин В.С. Мониторинг эпидемической ситуации как основа повышения качества оказания медицинской помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких 2022; 100 (12): 6–14. [Kulikova I.B., Parolina L.E., Testov V.V., Sterlikov S.A., Burykhin V.S. Epidemic situation monitoring as a basis for improving the quality of medical care for socially important infectious diseases in the Russian Federation. Tuberculosis and Lung Diseases 2022; 100 (12): 6–14 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-6-14.
8. Nazia N., Butt Z.A., Bedard M.L., Tang W.-C., Sehar H., Law J. Methods Used in the Spatial and Spatiotemporal Analysis of COVID-19 Epidemiology: A Systematic Review. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022; 19: 8267. doi: 10.3390/ijerph19148267.

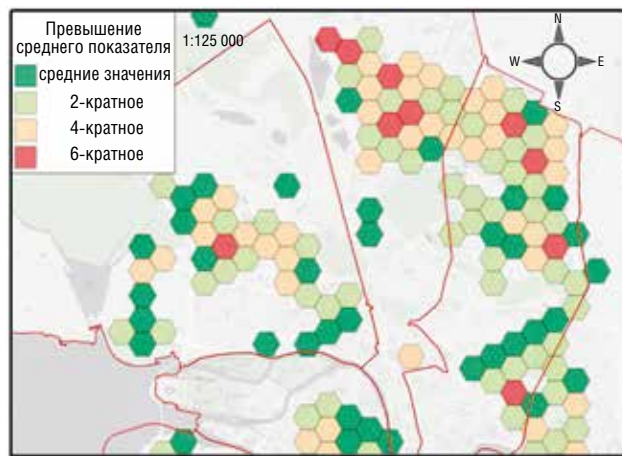
9. Alene K.A., Python A., Weiss D.J., Elagali A., Wagaw Z.A., Kumsa A., Gething P.W., Clements A.C.A. Mapping tuberculosis prevalence in Ethiopia using geospatial meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2023 Aug 2; 52 (4): 1124–1136. doi: 10.1093/ije/dyad052.
10. Wong E.B., Olivier S., Gunda R. et al. Convergence of infectious and non-communicable disease epidemics in rural South Africa: a cross-sectional, population-based multimorbidity study. *The Lancet Global Health* 2021; 9 (7): e967-e976. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00176-5.
11. Kuznetsov I., Panidi E., Korovka V., Galkin V., Voronov D. Web-based representation and management of infectious disease data on a city scale, case study of St. Petersburg, Russia. *Int. Arch. Photogramm. Remote Sens. Spatial Inf. Sci.*, XLIV-3/W1-2020: 87–91. doi: 10.5194/isprs-archives-XLIV-3-W1-2020-87-2020.
12. Kuznetsov I., Panidi E., Korovka V., Yakovlenko A. Application of the Gis-Based 3D Modeling of Multiflat Buildings to Assess the Prevalence of Tuberculosis on a City Scale. *Int. Arch. Photogramm. Remote Sens. Spatial Inf. Sci.* XLVI-4/W3-2021: 171–175. doi: 10.5194/isprs-archives-XLVI-4-W3-2021-171-2022.
13. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». [Приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (In Russ.)]. <http://docs.cntd.ru/document/901868614>.
14. Birch C.P.D., Oom S.P., Beecham J.A. Rectangular and hexagonal grids used for observation, experiment, and simulation in ecology. *Ecological Modelling* 2007; 206 (3–4): 347–359. doi: 10.1016/j.ecolmodel.2007.03.041.
15. Darques R., Trottier J., Gaudin R., Ait-Mouheb N. Clustering and mapping the first COVID-19 outbreak in France. *BMC Public Health* 2022; 22: 1279. doi: 10.1186/s12889-022-13537-7.

Поступила в редакцию: 13.10.2023 г.

Приложение 1. Фрагменты гексагональных сеток для территорий повышенного риска развития туберкулеза в Санкт-Петербурге. Длина ребра 3700 (а), 1400 (б), 530 (в) метров



а

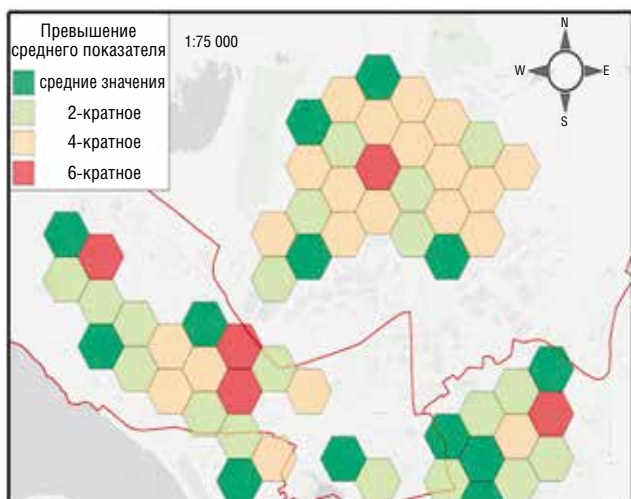


б



в

Приложение 2. Фрагменты гексагональных сеток для территорий повышенного риска развития туберкулеза в Екатеринбурге. Длина ребра 1400 (а), 530 (б) метров

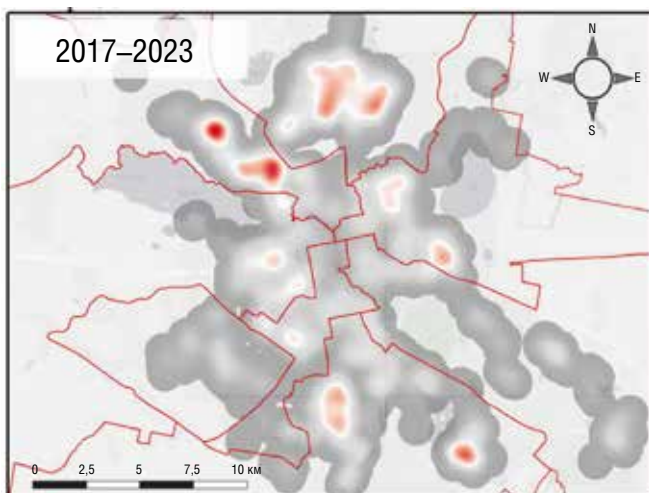


а

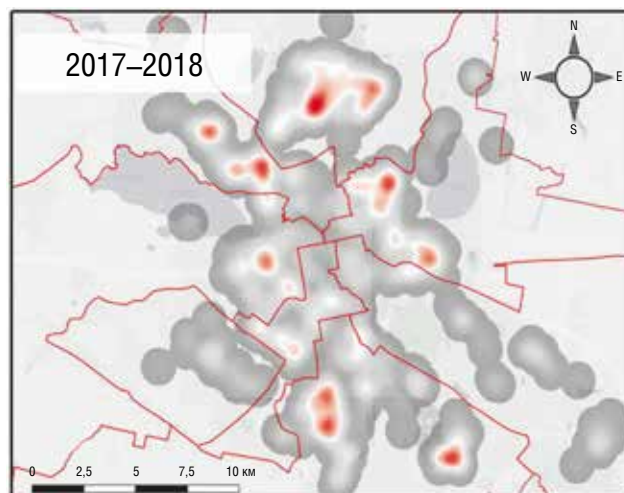


б

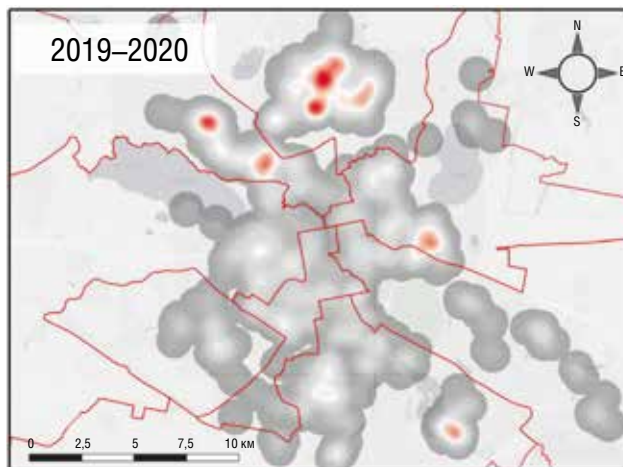
Приложение 3. Результат алгоритма KDE для данных за различные временные промежутки



а

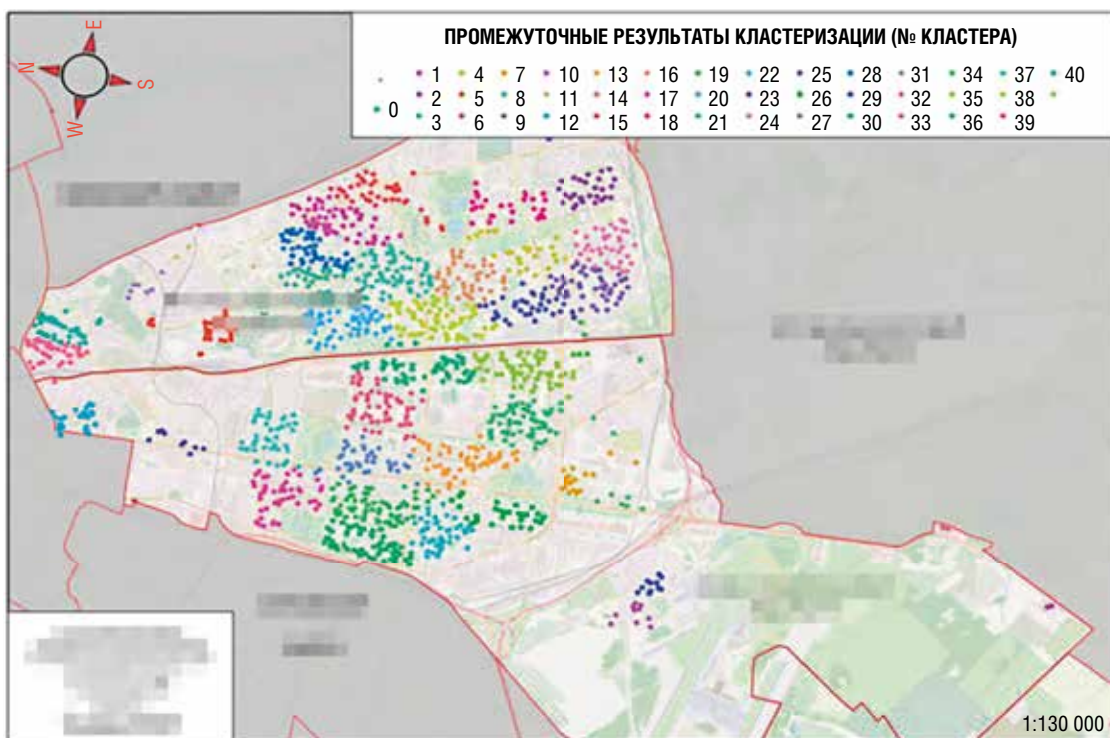


б

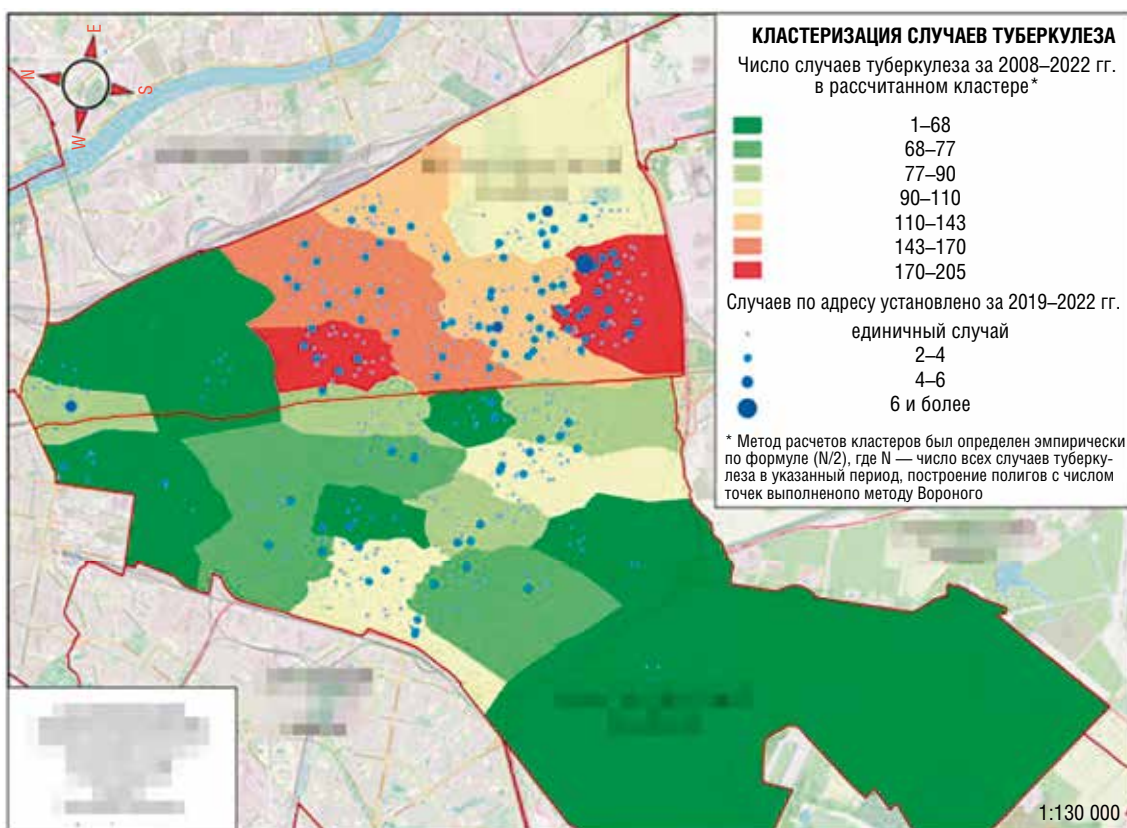


в

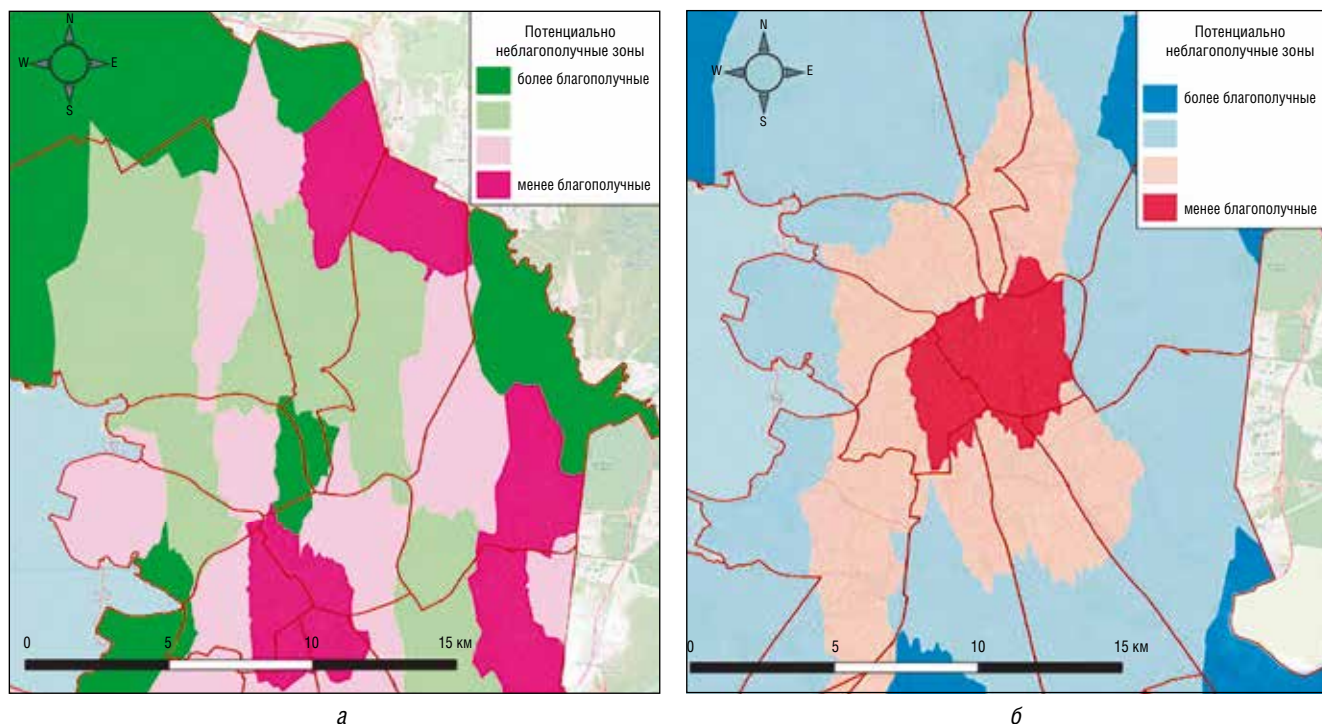
Приложение 4. Результаты кластеризации случаев туберкулеза



Приложение 5. Потенциально опасные территории распространения туберкулеза и эндемичные очаги на территории двух районов Санкт-Петербурга



Приложение 6. Фрагменты кластерного анализа случаев туберкулеза по местам проживания пациентов (а) и по местам работы (б) в Санкт-Петербурге



Сведения об авторах:

Куликова Инна Борисовна — директор Департамента организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127994, Москва, Рахмановский пер., д. 3; e-mail: info@minzdrav.gov.ru; ORCID 0000-0002-3547-5474;

Кузнецов Илья Сергеевич — аспирант Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; лаборант-исследователь Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ilya.kuznetsov.ilya@gmail.com; ORCID 0000-0002-8820-1637;

Коровка Владислав Григорьевич — врач по коммунальной гигиене Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vl.korovka@gmail.com; ORCID 0000-0001-6782-3915;

Бельтюков Михаил Витальевич — кандидат технических наук, доцент, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; доцент кафедры биотехнических систем Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета; 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5; e-mail: mikebat@mail.ru; ORCID 0000-0002-3364-561X;

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

Соколова Ольга Павловна — кандидат медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4; e-mail: op.sokolova@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-0608-4826;

Паниди Евгений Александрович — кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой картографии и геоинформатики Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: panidi@ya.ru, e.panidi@spbu.ru; ORCID 0000-0002-1492-4218;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор по медицинской деятельности, 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.

COVID-19 и туберкулез. Обзор

Б.И. Вишневский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

COVID-19 and TB. Review

B. Vishnevskiy

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Б.И. Вишневский, 2023 г.

Резюме

Пандемия коронавируса COVID-19 привела к многомиллионным жертвам и вызвала огромные медицинские и социально-экономические последствия. Многочисленные исследования показывают, что вследствие пандемии COVID-19 произошли значительные нарушения системы здравоохранения, что отразилось, с одной стороны, на снижении выявляемости туберкулеза, а с другой — на увеличении случаев тяжелого течения и острого прогрессирования этого заболевания. В глобальном отчете ВОЗ 2020 г. появились данные о том, что впервые за 10 лет повысилась смертность от туберкулеза.

По данным многих исследований, COVID-19 и туберкулез имеют синергетические отношения, усиливая пагубное влияние друг друга. Оба патогена вызывают общее нарушение регуляции иммунных реакций, что приводит к повышенному риску тяжести и прогрессирования обоих заболеваний, вплоть до возможности цитокинового шторма и летальных исходов. Учитывая синергетическое воздействие этих двух респираторных заболеваний, крайне важно одновременно лечить оба заболевания для борьбы с синдромом туберкулеза и COVID-19.

Последствия прошедшей пандемии неизбежно еще будут сказываться в дальнейшем, тем более что к привычным гриппу, ОРВИ и другим сезонным заболеваниям добавился никуда не исчезнувший COVID-19. В этой связи необходимо включить меры по повышению осведомленности о безопасности COVID-19 в различные национальные программы, а также нужны скоординированные глобальные мероприятия в области здравоохранения, нацеленные на борьбу с новыми пандемиями, обеспечивая при этом непрерывное

предоставление медицинских услуг людям, нуждающимся в лечении от продолжающихся заболеваний.

Ключевые слова: ковид-19, туберкулез, пандемия ковид-19, последствия ковидной пандемии, лечение коинфекции ковид/туберкулез, профилактика

Summary

The COVID-19 coronavirus pandemic has caused millions of casualties and led to enormous health and socio-economic consequences. Numerous studies show that as a result of the COVID-19 pandemic, significant disruptions to the health care system have occurred, which was reflected on the one hand in a decrease in the detection of tuberculosis, but also in an increase in cases of severe disease and acute progression of this disease. The 2020 WHO global report showed that for the first time in 10 years, mortality from tuberculosis has increased. According to many studies, COVID-19 and tuberculosis have a synergistic relationship, enhancing each other's harmful effects. Both pathogens cause a general dysregulation of immune responses, leading to an increased risk of severity and progression of both diseases, including the possibility of cytokine storm and lethal outcomes. Given the synergistic impact of these two respiratory diseases, it is critical to treat both diseases simultaneously to control TB syndrome and COVID-19. The effects of the past pandemic will inevitably have an impact in the future, especially since COVID-19, which has not disappeared, has been added to the usual flu, ARVI and other seasonal diseases. In this regard, there is a need to include measures to integrate COVID-19 safety awareness in various national programs, and there is a need for coordinated global health activities aimed at combating

emerging pandemics while ensuring continued provision of health services to people requiring treatment for ongoing diseases.

Keywords: COVID-19, tuberculosis, COVID-19 pandemic, consequences of the covid pandemic, treatment of COVID/tuberculosis co-infection, prevention

Введение

За свою историю человечество пережило немало опустошительных эпидемий. Чума, холера, черная оспа выкашивали население целых городов. Происшедшая в 1918–1921 гг. пандемия «испанки», вызванная вирусом гриппа H1N1 (так называемый птичий тип), унесла жизни по крайней мере 20–50 млн человек. Однако государственные мероприятия, успехи здравоохранения, медицины и смежных наук привели к исчезновению смертельных эпидемий. Заболеваемость туберкулезом, остающимся до сих пор убийцей номер один среди инфекционных заболеваний, и 100-летие одного из мировых форпостов борьбы с которым — СПб НИИ фтизиопульмонологии — мы в этом году отмечаем, неуклонно и повсеместно снижалась.

Тем неожиданнее и страшнее оказалась начавшаяся в декабре 2019 г. в Китае пандемия, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»).

Пандемия коронавируса COVID-19 вызвала огромные медицинские, социальные и экономические последствия. Число умерших от коронавирусной инфекции за время пандемии составило **6,9 млн человек**, следует из данных Всемирной организации здравоохранения. Они учитывают официальные данные стран. В то же время гендиректор ВОЗ Тедрос Гебрейесус заявил, что реальное число жертв выше: по его словам, от COVID-19 скончались 20 млн человек [1].

Как указывают Ф.Г. Забозлаев и соавт. [2], дисрегуляторная активация моноцитарных фагоцитов, развитие генерализованного тромбоза микроциркуляторного русла, патологическая репарация, прогрессирующий внутриальвеолярный и интерстициальный фиброз — основные звенья патоморфогенеза COVID-19 интерстициальной пневмонии. Это чрезвычайно благоприятная среда для развития туберкулезного процесса и его тяжелых последствий.

Следует отметить действие разнонаправленных факторов влияния COVID-19 на туберкулез. Оба заболевания являются воздушно-капельными инфекциями. И поэтому повсеместное ношение масок, резкое ограничение контактов, вызванное локальными и общенациональными локдаунами, могли позитивно сказаться на снижении заболеваемости туберкулезом.

Однако туберкулез — болезнь социальная, поэтому чрезвычайное возрастание стрессовых социальных факторов (самоизоляция, разобщение, лишение привычного образа жизни, работа на «удаленке», безработица, вынужденное соблюдение карантинных мер, страх перед заболеванием и т.д.) неизбежно должно было сказаться негативно на заболеваемости и смертности от туберкулеза [3].

Социально-экономические и эпидемиологические последствия ковидной пандемии. COVID-19 и туберкулез, по данным Z.F. Udhwadia и соавт., имеют почти идентичные биосоциальные детерминанты, такие как бедность, перенаселенность, диабет и загрязнение окружающей среды [4]. Следует отметить, что согласно H.L. Rieder загрязнение воздуха, COVID-19 и их взаимосвязь с туберкулезом представляют собой одну из самых больших проблем для респираторного здоровья человечества именно в настоящее время [5].

Многочисленные исследования показывают, что пандемия COVID-19 привела к значительным нарушениям системы здравоохранения, что отразилось, с одной стороны, на снижении выявляемости туберкулеза, но с другой стороны — на увеличении случаев тяжелого течения и острого прогрессирования этого заболевания [6–10 и др.].

Поскольку пандемия COVID-19 вследствие нарушений в системе здравоохранения привела к большому количеству невыявленных и нелеченных случаев туберкулеза, возможно, что у этих пациентов чаще будут возникать легочные осложнения из-за несвоевременной диагностики и лечения. Таким образом, по данным D.R. Silva и соавт., можно ожидать увеличения числа больных посттуберкулезным заболеванием легких в будущем [11].

В работе D.R. Silva и соавт. [12] отмечен рубежный день — 1 апреля 2020 г. COVID-19 превзошел туберкулез по количеству смертей в день во всем мире. В той же работе указано, что сочетание туберкулеза и COVID-19 имеет большой потенциал для заболеваемости и смертности. Кроме того, пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на диагностику и лечение туберкулеза. Уже в следующем году в глобальном отчете ВОЗ [13] появились данные, что впервые за 10 лет повысилась смертность от туберкулеза.

M. Matatiele и соавт. [14] обращают внимание на еще один аспект ковидной пандемии, показав, что она оказала одинаково негативное влияние на психическое здоровье во всех социально-демографических

группах. Глобальное увеличение распространенности усталости, тумана в голове, депрессии и других симптомов, подобных «болезненному поведению», указывает на возможное нарушение регуляции нейроиммунных механизмов даже среди тех, кто никогда не был инфицирован вирусом. Однако, по мнению L. Brusaferrì и соавт., для подтверждения этого требуются дальнейшие исследования [15].

COVID-19, туберкулез и другие болезни. Туберкулез и коморбидность является одной из актуальных проблем современной фтизиатрии. И поэтому представляет интерес, как проявляется взаимовлияние COVID-19 и туберкулеза в сочетании с наиболее частыми сопутствующими заболеваниями. A.J. Udoakang и соавт. [16] указывают на более тяжелое течение COVID-19 у лиц с сопутствующими заболеваниями, такими как туберкулез, вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита и другими легочными заболеваниями. Все эти три заболевания имеют глобальное значение и могут серьезно поражать легкие с трагическими последствиями — цитокиновым штормом, иммуносупрессией и дыхательной недостаточностью. Пациенты с легочным туберкулезом и ВИЧ/СПИДом могут быть более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2, что приводит к более тяжелому течению заболевания и даже к летальному синергизму.

В обзоре нескольких исследований из Африки описано клиническое влияние коинфекций на COVID-19. Среди пациентов с двойной инфекцией туберкулезом и SARS-CoV-2 клинические признаки могут быть типичными как для COVID-19, так и для туберкулеза: усугубляется лимфопения, происходит дальнейшее повышение некоторых маркеров воспаления. Смерть наступила у 30/104 (29%) всех пациентов с COVID-19 и у 6/15 (40%) пациентов с сочетанием SARS-CoV-2 и туберкулеза. Это показывает, что в условиях высокой заболеваемости туберкулез является частым сопутствующим заболеванием у пациентов, госпитализированных с COVID-19. По данным E. du Bruyn и соавт., на иммунный ответ на SARS-CoV-2 отрицательно влияет сосуществование ВИЧ-1 и туберкулеза [17].

В обзоре А.А. Старшиновой [18] представлены сведения о 152 тысячах больных COVID-19, имевших сопутствующую патологию. Наиболее часто среди сопутствующих заболеваний встречались артериальная гипертензия (21,2%), сахарный диабет (12,1%), хронические заболевания легких (4,2%) и онкологические заболевания (0,3%). Сочетание COVID-19 и туберкулеза регистрировалось разными авторами в 0,3–8,3% случаев, чаще в странах с высоким бременем туберкулеза (Китай и Индия). Упомянутые в обзоре авторы предполагали утяжеление эпидемической ситуации по туберкулезу на фоне распространения COVID-19, что связано с нарушением процесса выявления туберкулеза, а так-

же риск его реактивации у ранее переболевших и у лиц с латентной туберкулезной инфекцией.

Также отмечено, что основные меры по ликвидации туберкулеза были ослаблены во время пандемии COVID-19 в исследовании из Канады. По данным С. Geris и соавт., в двух охваченных центрах снижение частоты начала лечения латентной туберкулезной инфекции составило от 30 до 66%, а показатели лечения активного туберкулеза снизились на 16% и 29% [19].

В публикации В. Kessel и соавт. [20] указано, что пандемия COVID-19 создала огромную нагрузку на систему здравоохранения во всем мире и может оказать пагубное влияние на профилактику, лечение и исходы туберкулеза, вирусного гепатита, ВИЧ/СПИДа и малярии, прекращение которых является частью повестки дня Организации Объединенных Наций на период до 2030 г. для устойчивого развития.

В работе из Китая Y. Wang и соавт. наблюдающуюся повышенную смертность среди больных коинфекцией туберкулез/COVID-19 авторы аргументировали наличием сопутствующих сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний [21].

Проблемы диагностики, сходство и различия, взаимовлияние COVID-19 и туберкулеза

В одном из ранних сообщений (2020) о взаимоотношении COVID-19 и туберкулеза ситуация была метко обозначена как встреча двух пандемий, и это справедливо, поскольку туберкулез пока еще никуда не ушел. Данные, представленные в работе Udit Gupta и соавт., свидетельствуют, что COVID-19 и туберкулез имеют синергетические отношения, усиливая пагубное влияние друг друга, нарушая существующие модели здравоохранения, а также ухудшение клинических исходов с точки зрения заболеваемости и смертности [22].

Люди с ослабленным иммунитетом, такие как больные туберкулезом, в большой степени подвержены риску тяжелого течения COVID-19, что может вызвать интерстициальную пневмонию и цитокиновый шторм. Согласно Т. Shah и соавт. коинфекция COVID-19/туберкулез может привести к летальному исходу, усугубив нынешнюю пандемию COVID-19, помимо наблюдающихся дефицита клеточного иммунитета, активации свертывания крови, инфаркта миокарда и дисфункции других органов [23].

Выявленный долгосрочный побочный эффект фиброзного повреждения у пациентов с COVID-19 вызывает параллели между этим новым коронавирусом и микобактериями туберкулеза. Прошлые и настоящие исследования показывают, что IL-10, TNF- α , IFN класса I–III, TGF- β , IL-35 и регуляторные Т-клетки (T-regs) вносят важный вклад в характеристики ответа хозяина

на микобактерии туберкулеза. В текущих исследованиях было отмечено, что IL-10, TNF- α , IFN класса I, II и III, TGF- β , ACE-2, и T-regs также вносят важный вклад в ответ хозяина на вирус SARS-CoV-2, хотя и несколько иначе, чем на возбудитель туберкулеза. По данным E. Luke и соавт., оба патогена могут приводить к несбалансированному воспалительному иммунному ответу, а общее нарушение регуляции иммунного ответа предполагает повышенный риск тяжести и прогрессирования обоих заболеваний [24].

В интересном исследовании L. Petrone и соавт. [25] показано, что пациенты с COVID-19, как с туберкулезом, так и с латентной туберкулезной инфекцией, имеют низкую способность вырабатывать иммунный ответ на SARS-CoV-2, сохраняя при этом способность реагировать на МБТ-специфические антигены.

Сравнение иммунологической реактивности у пациентов с бессимптомным течением COVID-19 и латентным или активным туберкулезом проведено в работе K. Flores-Lovon и соавт. [26]. У пациентов с латентным туберкулезом обнаружены повышенные цитокины, хемокины, факторы роста и гуморальные реакции. Кроме того, у пациентов с симптомами COVID-19 и латентной туберкулезной инфекцией было более высокое количество лейкоцитов и меньшее воспаление. Что касается пациентов с COVID-19 и активным туберкулезом, у них наблюдалось снижение общего количества лимфоцитов, Т-клеток CD4, специфичных в отношении SARS-CoV-2, и чувствительность к антигенам SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами только с COVID-19, нарушение регуляции иммунного ответа.

В исследовании S. Najafi-Fard [27] у коинфицированных COVID-19/туберкулезом пациентов также выявлено нарушение регуляции иммунного ответа, наблюдался значительно сниженный специфический ответ на SARS-CoV-2 по сравнению с больными только COVID-19 для нескольких провоспалительных цитокинов/хемокинов, противовоспалительных цитокинов и факторов роста.

Общая дисрегуляция иммунных реакций у больных COVID-19/туберкулезом обнаружена и в работе D. Visca и соавт. [28], что свидетельствует о двойном риске, связанном с коинфекцией, усугубляющей тяжесть течения COVID-19 и способствующей прогрессированию заболевания туберкулезом.

Аналогичные данные о дисрегуляции иммунных реакций у больных с коинфекцией COVID-19/туберкулез с возможными последствиями для прогрессирования заболевания туберкулезом приведены в работе C. Riou и соавт. [29].

Согласно имеющейся ограниченной информации, SARS-CoV-2, вероятно, препятствует врожденному иммунному ответу хозяина, индуцирует отсроченный IFN типа I, что ставит под угрозу ранний вирусный кон-

троль и в конечном итоге приводит к цитокиновому шторму предполагают К.К. Chopra и соавт. [30]

В ряде публикаций подчеркивается, что туберкулез никуда не исчез и в связи с ковидной пандемией требует повышенного внимания. Через несколько месяцев после начала пандемии количество тяжелых заболеваний туберкулезом, приводящих к госпитализации или смерти, увеличилось по сравнению с допандемическими уровнями, как указывается в работе J.K. Louie [31].

В этой связи заслуживает внимания работа из Индии 2021 г. K. Durrala и соавт. [32], в которой методом двойного скрининга обследовали 14 588 больных COVID-19 с подозрением на туберкулез, из которых у 475 (3,3%) был выявлен предполагаемый туберкулез. Сделан вывод, что одновременный скрининг на COVID-19 и туберкулез в Индии практически осуществим и может улучшить выявление COVID-19 и туберкулеза на месте в режиме реального времени.

Аналогичные данные о диагностической эффективности двойного тестирования на SARS-CoV-2 и *M. tuberculosis* приводятся также в работе из Китая G. Zhang и соавт. [33].

В обзоре S. Yerlikaya и соавт. [34] указано, что импульс, вызванный COVID-19, в мире диагностики дает возможность решить проблему давнего отсутствия инноваций в области диагностики туберкулеза. В обзоре обобщены молекулярные и антигенные тесты по месту оказания медицинской помощи для диагностики COVID-19, которые применительны и к туберкулезу.

Диагностику COVID-19 и туберкулеза затрудняет схожесть симптоматики этих воздушно-капельных инфекций. Такие симптомы, как лихорадка, кашель и нарушение дыхания, схожи как при COVID-19, так и при нелеченом туберкулезе, и их действительно трудно отличить на ранних стадиях заболевания. Согласно A. Mishra и соавт., S.K. Tripathy и соавт., в этом контексте важно отметить, был ли диагноз у этих пациентов поставлен в начале заболевания туберкулезом или на поддерживающем этапе терапии [35, 36]. Однако двусторонние помутнения по типу «матового стекла» чаще встречались при инфекции COVID-19, а полостные поражения чаще встречались у больных туберкулезом [35].

Информации о внелегочном туберкулезе и коинфекции COVID-19 мало. В этом отношении представляет интерес публикация Velásquez Gortaire и соавт. из Буэнос-Айреса, где в государственной больнице в период с марта 2020 г. по апрель 2021 г. было диагностировано 10 809 случаев заболевания COVID-19, 106 случаев заболевания туберкулезом и 20 случаев сочетанной инфекции туберкулеза и COVID-19 (заболеваемость 185 случаев заболевания туберкулезом на 100 тыс. случаев заболевания COVID-19, что в шесть раз превышает заболеваемость туберкулезом в Аргентине). Из этих 20 случаев с диагнозом COVID-19

и туберкулезом у пяти было выявлено внелегочное поражение вследствие туберкулеза (25%), — 3 с поражением ЦНС, 2 — с легочными и перикардальными поражениями [37].

Лечение больных коинфекцией COVID-19/туберкулез. Ежегодно и не по одному разу в мире появляются клинические рекомендации по лечению COVID-19, поэтому их изложение не входит в задачу обзора. Точно так же в данном обзоре намеренно не рассматривается вопрос о противоковидной вакцинации, поскольку это проблема, требующая отдельного рассмотрения. Однако нельзя не коснуться интереснейшего вопроса о воздействии вакцинации БЦЖ на заболеваемость и смертность от COVID-19 [37].

В обзоре G. Reka и соавт. [38] указано, что вакцина БЦЖ индуцирует гетерологичный иммунитет и тренированный врожденный иммунитет. Отмечено, что в странах, сохраняющих обязательную вакцинацию БЦЖ, заболеваемость и смертность от COVID-19 ниже, чем в странах, которые прекратили или никогда не вводили БЦЖ в качестве обязательной вакцинации. Однако на данный момент нет достаточных доказательств, чтобы поддержать или опровергнуть гипотезу о снижении заболеваемости и смертности от COVID-19 в странах, поддерживающих обязательную вакцинацию БЦЖ.

Данные многочисленных научных исследований свидетельствуют о том, что вакцина БЦЖ, широко используемая во всем мире в качестве профилактической меры против туберкулеза, также обеспечивает перекрестную защиту от других патогенов. Благодаря иммуномодулирующим свойствам БЦЖ некоторые штаммы БЦЖ были способны индуцировать эффективный клеточный иммунный ответ и посредством эпигенетических модификаций активировать клетки врожденной иммунной системы, такие как моноциты, макрофаги и естественные клетки-киллеры, которые имеют решающее значение для контроля вирусных инфекций [39]. Однако все-таки можно согласиться с G. Reka и соавт. [38], что пока еще преждевременно рекомендовать вакцинацию БЦЖ как средство профилактики и/или лечения COVID-19.

Как указано выше, в настоящее время выявлены различные нарушения центральной и периферической нервной системы, вызванные инфекцией COVID-19. В работе Narattam Mandal и соавт. [40] продемонстрировано явное сходство неврологических нарушений при COVID-19 с туберкулезом ЦНС, что позволяет предположить, что некоторые противотуберкулезные препараты могут быть использованы в качестве терапевтических средств против инфекции COVID-19.

Согласно работе R.S. Wallis и соавт., в лечении инфекционных бактериальных и вирусных заболеваний помимо этиотропной терапии перспективен альтернативный подход, который обеспечивается терапией,

направленной на хозяина, которая препятствует клеточным процессам хозяина, необходимым для выживания или репликации патогена, либо для усиления иммунитета, или каких-либо мер для улучшения иммунопатологии [41].

Имеющиеся клинические данные свидетельствуют о том, что инфекция SARS-CoV-2 тяжелого острого респираторного синдрома предрасполагает пациентов к заражению туберкулезом или может привести к реактивации латентного заболевания. Точно так же основное заболевание туберкулезом может усугубить течение COVID-19. Варианты лечения при COVID-19 ограничены, поэтому использование иммуносупрессивных и иммуномодулирующих схем, которые могут модулировать сопутствующую бактериальную инфекцию и взаимодействие с противотуберкулезными препаратами, требует осторожности. Тем не менее, по данным Shariq Mohd и соавт., учитывая синергетическое воздействие этих двух респираторных заболеваний, крайне важно одновременно лечить оба заболевания для борьбы с синдромом туберкулеза и COVID-19 [42].

Заключение

5 мая 2023 г. ВОЗ объявила о завершении коронавирусной пандемии. Она продлилась 3 года 1 месяц и 24 дня. Однако последствия прошедшей пандемии неизбежно еще будут сказываться в дальнейшем, тем более что к привычным гриппу, ОРВИ и другим сезонным заболеваниям добавился никуда не исчезнувший COVID-19.

Пандемия COVID-19 нарушила работу систем лечения инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза, и обнажила повсеместное социальное неравенство, которое должно учитываться при разработке эффективных мер по борьбе с туберкулезом и другими инфекционными заболеваниями. По мнению T. Ruckman и соавт., необходима реструктуризация систем здравоохранения после COVID-19 таким образом, чтобы они в большей степени были ориентированы на человека и на справедливость [43].

«Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, продемонстрировала развитие новых глобальных биологических, биофизических и эпидемиологических процессов, способных изменить среду обитания человека, вызвать значительные демографические, социальные и экономические последствия... Данные литературы и результаты собственных исследований позволяют предполагать, что вирусы обладают волновыми свойствами, способны создавать стабильные резонансные системы и электромагнитное поле. Вероятно, энергия электромагнитного поля определяет механизм заполнения вирусами экосистем, конкурентные отношения

с другими представителями микромира и процесс самоограничения вирусной экспансии», — писали Г.П. Ступаков и соавт. [44]. Столь длинная цитата обусловлена тем, что эта статья позволяет совершенно по-новому оценить прошедшую пандемию коронавирусной инфекции. Авторы статьи выдвигают гипотезу, которая связывает причины пандемии COVID-19 с глобальными экологическими проблемами и нарушениями биоценоза крупных экосистем планеты.

Говоря о более «приземленных» вещах, следует отметить, что простые меры инфекционного контроля, такие как социальное дистанцирование, кашлевой этикет, изоляция, гигиена рук, карантин, использование масок и т.д., играют ключевую роль в профи-

лактике воздушно-капельных инфекций — в данном случае COVID-19 и туберкулеза. В работе P. Mrigipuri и соавт. указано, что необходимо усилить политику общественного здравоохранения и включить меры по повышению осведомленности о безопасности COVID-19 в различные национальные программы [45]. Помня о самом важном извлеченном уроке: профилактика является ключом к успеху, — необходимо принимать скоординированные глобальные меры в области здравоохранения, нацеленные на борьбу с новыми пандемиями, обеспечивая при этом непрерывное предоставление медицинских услуг людям, нуждающимся в лечении от продолжающихся заболеваний [30].

Список литературы

1. Глобальный отчет ВОЗ по COVID-19 2023 г. Заявление по итогам четырнадцатого совещания Комитета Международных медико-санитарных правил (2005) по чрезвычайной ситуации в связи с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19). 30 января 2023 г. [Global'nyj otchet VOZ po covid-19 2023 g. Statement following the fourteenth meeting of the International Health Regulations Committee (2005) on the coronavirus disease (COVID-19) emergency. 30 janvarja 2023 g (In Russ.)].
2. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. Клиническая практика. 2020; 11 (2): 21–37. [Zabozlaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovskiy N.N. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19): The preliminary analysis of post-mortem findings. Journal of Clinical Practice. 2020; 11 (2): 21–37 (In Russ.)].
3. Самородская И.В., Болотова Е.В., Дудникова А.В. Динамика и структура смертности от болезней органов дыхания и Covid-19 в Российской Федерации за 2019–2021 гг. Клин Мед. 2022; 100, 11–12: 535–539. [Samorodskaya I.V., Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Dynamics and structure of mortality from respiratory diseases and covid-19 in the Russian Federation for 2019–2021. Klin. Med. 2022; 100, 11–12: 535–539 (In Russ.)].
4. Udhwadia Z.F., Vora A., Tripathi A.R., Malu K.N., Lange C., Raju S.R. COVID-19-Tuberculosis interactions: When dark forces collide. Indian J. Tuberc. 2020 Dec; 67 (45): S155–S162. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.07.003.
5. Rieder H.L. Air pollution, COVID-19, and tuberculosis interrelationship. Indian J. Tuberc. 2020 Jul; 67 (3): 281–283. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.07.033.
6. Louie J.K., Agraz-Lara R., Romo L., Crespin F., Chen L., Graves S. Tuberculosis-Associated Hospitalizations and Deaths after COVID-19 Shelter-In-Place, San Francisco, California, USA. Emerg. Infect. Dis. 2021; 27 (8): 2227–2229. doi: 10.3201/eid2708.210670.
7. Khan F.M.A., Kazmi Z., Hasan M.M., Dos Santos Costa A.C., Ahmad S., Essar M.Y. Resurgence of tuberculosis amid COVID-19 in Peru: Associated risk factors and recommendations. Int. J. Health Plann Manage. 2021; 36 (6): 2441–2445. doi: 10.1002/hpm.3291.
8. Teo A.K.J., Ong C.W.M., Hsu L.Y. COVID-19 and TB: a progression-regression conundrum. Int. J. Tuberc Lung Dis. 2021; 25 (6): 421–423. doi: 10.5588/ijtld.21.0219.
9. Jain V.K., Iyengar K.P., Samy D.A., Vaishya R. Tuberculosis in the era of COVID-19 in India. Diabetes Metab Syndr. 2020; 14 (5): 1439–1443. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.034.
10. Ruiz-Bastián M., Díaz-Pollán B., Falces-Romero I., Toro-Rueda C., García-Rodríguez J. Impact on tuberculosis diagnostic during COVID-19 pandemic in a tertiary care hospital. SARS-CoV-2 Working Group. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2023; 1: S2529–993X(23)00038–2. doi: 11.1016/j.eimce.2022.11.020.
11. Silva D.R., Mello F.C.Q., Migliori G.B. Effects of COVID-19 on tuberculosis control: past, present, and future. J. Bras Pneumol. 2022; 48 (2): e20220102. doi: 10.36416/1806-3756/e20220102.
12. Silva D.R., Mello F.C.Q., D'Ambrosio L., Centis R., D'alcolmo M.P., Migliori G.B. Tuberculosis and COVID-19, the new cursed duet: what differs between Brazil and Europe? J. Bras Pneumol. 2021; 47 (2): e20210044. doi: 10.36416/1806-3756/e20210044
13. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>.
14. Matatiele M., Stiegler N., Bouchard J.P. Tri-infection: Tuberculosis, HIV, COVID-19 and the already strained South African health system. Brain Behav. Immun. 2021; 96: 5–6. doi: 10.1016/j.bbi.2021.06.007.
15. Brusaferrri L., Alshelh Z., Martins D., Kim M., Weerasekera A. The pandemic brain: Neuroinflammation in non-infected individuals during the COVID-19 pandemic. Brain Behav. Immun. 2022; 102: 89–97. doi: 10.1016/j.bbi.2022.02.018.
16. Udoakang A.J., Djomkam Zune A.L., Tapela K., Nganyewo N.N., Ollisaka F.N., Anyigba C.A., Tawiah-Eshun S., Owusu I.A., Paemka L., Awandare G.A., Quashie P.K. The COVID-19, tuberculosis and HIV/AIDS: Ménage à Trois. Front Immunol. 2023; 14: 1104828. doi: 10.3389/fimmu.2023.1104828.
17. Du Bruyn E., Stek C., Daroowala R., Said-Hartley Q., Hsiao M., Schafer G., Goliath R.T., Abrahams F., Jackson A., Wasserman S., Allwood B.W., Davis A.G., Lai R.P., Coussens A.K., Wilkinson K.A., de Vries J., Tiffin N., Cerrone M., Ntusi N.A.B.; HIATUS consortium; Riou C., Wilkinson R.J. Effects of tuberculosis and/or HIV-1 infection on COVID-19 presentation and immune response Nat Commun. 2023; 14(1): 188. doi: 10.1038/s41467-022-35689-1.
18. Старшинова А.А. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19. ТМЖ, 2021; 1: 10–14. [Starshinova A.A. Tuberculosis in the structure of comorbid pathology in patients with COVID-19. TMJ, 2021; 1: 10–14 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-10-14.
19. Geric C., Saroufim M., Landsman D., Richard J., Benedetti A., Batt J., Brode S.K., Ahmad Khan F. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Prevention and Treatment in Canada: A Multicenter Analysis of 10 833 Patients. J. Infect. Dis. 2022; 225 (8): 1317–1320. doi: 10.1093/infdis/jiab608.
20. Kessel B., Heinsohn T., Ott J.J., Wolff J., Hassenstein M.J., Lange B. Impact of COVID-19 pandemic and anti-pandemic measures on

- tuberculosis, viral hepatitis, HIV/AIDS and malaria-A systematic review. *PLOS Glob Public Health*. 2023; 3 (5): e0001018. doi: 10.1371/journal.pgph.0001018.
21. Wang Y., Xu J., Wang Y., Hou H., Shi L., Yang H. Prevalence of comorbid tuberculosis amongst COVID-19 patients: A rapid review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75 (11): e14867. doi: 10.1111/ijcp.14867.
 22. Prakash U.G.A., Sachdeva S., Khosla G.Sh.P.A., Aggarwal R., Margekar R.S.Sh.L. COVID-19 and Tuberculosis: A Meeting of Two Pandemics! *J. Assoc Physicians India* 2020; 68 (12): 69–72.
 23. Shah T., Shah Z., Yasmeeen N., Baloch Z., Xia X. Pathogenesis of SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis Coinfection. *Front Immunol.* 2022; 13: 909011. doi: 10.3389/fimmu.2022.909011.
 24. Luke E., Swafford K., Shirazi G., Venketaraman V. TB and COVID-19: An Exploration of the Characteristics and Resulting Complications of Co-infection. *Front Biosci. (Schol. Ed)* 2022; 14 (1): 6. doi: 10.31083/j.fbs1401006.
 25. Petrone L., Petruccioli E., Vanini V., Cuzzi G., Gualano G., Vittozzi P., Nicastri E., Maffongelli G., Grifoni A., Sette A., Ippolito G., Migliori G.B., Palmieri F., Goletti D. Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 113 Suppl. 1: S82–S87. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.090.
 26. Flores-Lovon K., Ortiz-Saavedra B., Cueva-Chicaña L.A., Aperri-gue-Lira S., Montes-Madariaga E.S., Soriano-Moreno D.R., Bell B., Macedo R. Immune responses in COVID-19 and tuberculosis coinfection: A scoping review. *Front Immunol.* 2022; 13: 992743. doi: 10.3389/fimmu.2022.992743.
 27. Najafi-Fard S., Aiello A., Navarra A., Cuzzi G., Vanini V., Migliori G.B., Gualano G., Cerva C., Grifoni A., Sette A., Vaia F., Palmieri F., Goletti D. Characterization of the immune impairment of patients with tuberculosis and COVID-19 coinfection. *Int. J. Infect. Dis.* 2023; 130 Suppl. 1: S34–S42. doi: 10.1016/j.ijid.2023.03.021.
 28. Visca D., Ong C.W.M., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Chen B., Mueller J., Mueller P., Duarte R., Dalcolmo M., Sotgiu G., Migliori G.B., Goletti D. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology* 2021; 27 (2): 151–165. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.12.012.
 29. Riou C., du Bruyn E., Stek C., Daroowala R., Goliath R.T., Abrahams F., Said-Hartley Q., Allwood B.W., Hsiao N.Y., Wilkinson K.A., Arlehamn C.S.L., Sette A., Wasserman S., Wilkinson R.J.; HIATUS consortium. Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 response to COVID-19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection. *J. Clin. Invest.* 2021; 131 (12): e149125. doi: 10.1172/JCI149125.
 30. Chopra K.K., Arora V.K., Singh S. COVID 19 and tuberculosis. *Indian J. Tuberc.* 2020 Apr; 67 (2): 149–151.
 31. Louie J.K., Agraz-Lara R., Romo L., Crespin F., Chen L., Graves S. Tuberculosis-Associated Hospitalizations and Deaths after COVID-19 Shelter-In-Place, San Francisco, California, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27 (8): 2227–2229. doi: 10.3201/eid2708.210670.
 32. Duppal K., Sen R., Shenai S., Gomare M., Shah D., Tipre P., Joshi M., Chowdhury J., Chadha S.S., Sarin S. *Bull World Health Organ* 2023; 101 (7): 445–452. doi: 10.2471/BLT.22.288960.
 33. Zhang G., Yu Y., Zhang W., Shang J., Chen S., Pang X., Oeltmann J.E., Moonan P.K., Chen M., Zhang F. Influence of COVID-19 for delaying the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis-Tianjin, China. *Front Public Health* 2022; 10: 937844. doi: 10.3389/fpubh.2022.937844.
 34. Yerlikaya S., Holtgrewe LM., Broger T., Isaacs C., Nahid P., Cattamanchi A., Denkinger C.M. Innovative COVID-19 point-of-care diagnostics suitable for tuberculosis diagnosis: a scoping review protocol. *BMJ Open* 2023; 13 (2): e065194. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065194.
 35. Mishra A., George A.A., Sahu K.K., Lal A., Abraham G. Tuberculosis and COVID-19 Co-infection: An Updated Review. *Acta Biomed.* 2020 Nov 10; 92 (1): e2021025. doi: 10.23750/abm.v92i1.10738.
 36. Tripathy S.K., Das S. COVID-19 and Tuberculosis in Children. *Indian Pediatr.* 2022 Nov 15; 59 (11): 892. doi: 10.1007/s13312-022-2654-7.
 37. Velásquez Gortaire E., Sívori M., Jajati M., Trullás M.F. Coinfection of COVID-19 and extrapulmonary tuberculosis. *Medicina (B Aires).* 2022; 82 (2): 167–171.
 38. Ręka G., Korzeniowska A., Pieciewicz-Szczęsna H. The influence of vaccination against tuberculosis with the Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) vaccine on COVID-19 incidence and mortality — review of the literature. *Przegl. Epidemiol.* 2020; 74 (2): 290–302. doi: 10.32394/pe.74.22.
 39. Borges K.C.M., da Costa A.C., de Souza Barbosa L.C., Ribeiro K.M., Dos Anjos L.R.B., Kipnis A., Junqueira-Kipnis A.P. Tuberculosis, BCG Vaccination, and COVID-19: Are They Connected? *Mini Rev. Med. Chem.* 2022; 22 (12): 1631–1647. doi: 10.2174/1389557522666220104152634.
 40. Mandal N., De N., Jana P., Sannigrahi A., Chattopadhyay K. Correlation between CNS Tuberculosis and the COVID-19 Pandemic: The Neurological and Therapeutic Insights. *ACS Chem. Neurosci* 2020; 11 (18): 2789–2792. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00546.
 41. Wallis R.S., O'Garra A., Sher A., Wack A. Host-directed immunotherapy of viral and bacterial infections: past, present and future. *Nat. Rev. Immunol.* 2023; 23 (2): 121–133. doi: 10.1038/s41577-022-00734-z.
 42. Shariq M., Sheikh J.A., Quadir N., Sharma N. Hasnain S.E., Ehtesham N.Z. COVID-19 and tuberculosis: the double whammy of respiratory pathogens. *Eur. Respir. Rev.* 2022 Apr. doi: 10.1183/16000617.0264-202113; 31 (164): 210264.
 43. Ryckman T., Robsky K., Cilloni L., Zawedde-Muyanja S., Ananthakrishnan R., Kendall E.A., Shrestha S., Turyahabwe S., Katabamba A., Dowdy D.W. Ending tuberculosis in a post-COVID-19 world: a person-centred, equity-oriented approach. *Lancet Infect. Dis.* 2023; 23 (2): 59–66.
 44. Ступаков Г.П., Щербинина Н.В., Широков Е.А. Пандемия COVID-19 как следствие устойчивых изменений биосферы планеты. *Клин. мед.* 2022; 100 (6): 261–267. [Stupakov G.P., Shcherbinina N.V., Shirokov E.A. The COVID-19 pandemic as a theory of sustainable changes in the planet's biosphere. *Wedge. med.* 2022; 100 (6): 261–267 (In Russ.)]. doi: 10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-214-220.
 45. Mrigpuri P., Gupta A., Jha R., Singla P., Singla R. Tobacco use, tuberculosis and COVID-19: A lethal triad. *Indian J. Tuberc.* 2021; 68S: S86–S88. doi: 10.1016/j.ijtb.2021.08.010.

Поступила в редакцию: 07.11.2023 г.

Сведения об авторе:

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

Первичная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* по данным Центра передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2016–2021 гг.

Л.И. Русакова, Л.Н. Черноусова, Д.А. Кучерявая

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

Primary drug resistance of *M. tuberculosis* according to the Center of Excellence of the WHO Network of Supranational Reference Laboratories of the CTRI in 2016–2021

L. Rusakova, L. Chernousova, D. Kucheryavaya

Central TB Research Institute, Moscow

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Введение. Культуральное исследование и тестирование *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) на лекарственную чувствительность в Российской Федерации проводятся с неравномерным качеством, что искажает представление о первичной лекарственной устойчивости (ЛУ). **Цель:** изучить первичную ЛУ МБТ к основным комбинациям противотуберкулезных препаратов за 2016–2021 гг. по данным Центра передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (ЦНИИТ). **Материалы и методы исследования.** Изучены сведения о лекарственной чувствительности и частоте устойчивости к основным комбинациям противотуберкулезных препаратов (в соответствии с обновленными дефинициями) МБТ, выделенных до начала лечения, у 966 новых случаев туберкулеза из 69 регионов Российской Федерации, обследованных в Центре передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ ЦНИИТ с 2016 по 2021 г. **Результаты.** Частота любой первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) к рифампицину составила 46,2%; 95% ДИ [43,0–49,3],

множественной ЛУ (МЛУ) — 45,8%; 95% ДИ [42,6–48,9], пред-широкой ЛУ (пре-ШЛУ) — 24,2%; 95% ДИ [21,5–27,0], широкой ЛУ (ШЛУ) — 5,4%; 95% ДИ [3,3–8,0]. В динамике отмечалось снижение первичной МЛУ МБТ с 48,7% в 2016 и 54,9% в 2017 г. до 36,8% в 2021 г. Частота пре-ШЛУ в течение периода наблюдения не менялась. Отмечался статистически значимый рост частоты первичной ШЛУ с 2,1%; 95% ДИ [0,4–11,1] в 2016 г. и 0,0% в 2017 г. до 11,0%; 95% ДИ [6,1–19,1] в 2021 г. ($p=0,03$). **Заключение.** Уровень первичной ЛУ МБТ к основным комбинациям противотуберкулезных препаратов по данным нашего исследования существенно превышает показатели в целом по Российской Федерации. Это позволяет предполагать, что ситуация в стране по туберкулезу с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ более тревожная, чем по данным регулярных отчетов, а также что микробиологическая диагностика на местах имеет недостаточное качество.

Ключевые слова: туберкулез, ЛУ МБТ, РУ-МБТ, МЛУ-МБТ, пре-ШЛУ-МБТ, ШЛУ МБТ, МЛУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ

Summary

Introduction. Culture research and testing of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) for drug susceptibility in the Russian Federation is carried out with uneven quality, which distorts the idea of primary drug resistance (DR). **Aim.** To study the primary DR of MBT to the main combinations of anti-TB drugs for 2016–2021 according to the Center of Excellence of the WHO Supranational Reference Laboratories Network at the Central Tuberculosis Research Institute. **Methods.** Data on drug susceptibility and frequency of resistance to the main combinations of anti-TB drugs (in accordance with updated definitions) of MBT isolated before treatment were studied in 966 new TB cases from 69 regions of the Russian Federation examined at the Center of Excellence of the WHO Supranational Reference Laboratories Network at the Central Tuberculosis Research Institute from 2016 to 2021. **Results.** The rate of any primary drug resistance to rifampicin was 46.2%; 95% CI [43.0–49.3], MDR — 45.8%;

95% CI [42.6–48.9], pre-XDR — 24.2%; 95% CI [21.5–27.0], XDR — 5.4%; 95% CI [3.3–8.0]. Over time, there was a decrease in primary MDR MBT from 48.7% in 2016 and 54.9% in 2017 to 36.8% in 2021. The frequency of pre-XDR did not change during the observation period. There was a statistically significant increase in the incidence of primary XDR from 2.1%; 95% CI [0.4–11.1] in 2016 and 0.0% in 2017 to 11.0%; 95% CI [6.1–19.1] in 2021 ($p=0.03$). **Conclusion.** The rate of primary MBT drug resistance to the main anti-TB combinations, according to our study, significantly exceeds the overall figures for Russian Federation. This suggests that the situation with MDR, pre-XDR, and XDR tuberculosis in the Russian Federation is much more alarming than we see from the regular reports, while the quality of local microbiological diagnostics on is insufficient.

Keywords: tuberculosis, DR MBT, MDR, pre-XDR, XDR, RR-TB, MDR-TB, pre-XDR-TB, XDR-TB

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всем мире около полумиллиона человек заболевают лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ). При этом только 1 из 3 пациентов имеет доступ к диагностике, а лечение ЛУ-ТБ получают только 56% пациентов, что способствует дальнейшему распространению лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [1]. Российская Федерация в 2020 г. вышла из списка стран с высоким бременем ТБ, но постоянно входит в перечень стран с наибольшим бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ-ТБ), занимая в нем третье место; при этом перспектив выхода России из перечня стран с высоким бременем МЛУ-ТБ нет [2].

Глобальная стратегия ВОЗ на 2015–2035 гг. «End TB» предусматривает раннюю диагностику туберкулеза и всеобщий охват тестированием лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ. Для этого необходимо иметь доступ к быстрым и точным методам ТЛЧ для всех больных туберкулезом, поэтому для этиологической диагностики туберкулеза должны применяться методы с доказанной клинической эффективностью, высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющие предоставить информацию о свойствах возбудителя у каждого пациента до назначения ему первоначального режима химиотерапии [3, 4].

Фенотипический ТЛЧ является эталонным стандартом для определения лекарственной устойчивости. Его недостатком остается то, что при сравнении с молекулярно-генетическими ТЛЧ он выполняется медленнее, требует специально подготовленных со-

трудников и наличия должной инфраструктуры. Несмотря на то что фенотипический ТЛЧ постепенно заменяется молекулярно-генетическими тестами для основных препаратов первой линии и препаратов резерва, в настоящее время он остается практически единственным для выявления устойчивости к новым и перепрофилированным лекарственным средствам, а также к лекарствам, молекулярные детерминанты которых плохо описаны [4].

Результаты фенотипического ТЛЧ зависят от качества лабораторных исследований. Начиная с 2001 г., в Российской Федерации ежегодно проводятся межлабораторные сличительные испытания Федеральной системы внешней оценки качества исследований (МСИ ФСВОК) по разделам культурального выявления МБТ и определения их лекарственной чувствительности [5]. При этом еще в 2007 г. качество этих исследований было невысоким: из 77 лабораторий только 13 правильно определили состав всех 10 образцов, чувствительность выявления МБТ для образцов с низким содержанием МБТ составила 61,7% для лабораторий региональных противотуберкулезных диспансеров (ПТД) и 58,9% для лабораторий районных ПТД. Лишь 8 лабораторий регионального и 3 лаборатории районного уровня показали отличные результаты — правильно определили спектры чувствительности всех контрольных штаммов ко всем четырем препаратам первого ряда. Еще 9 региональных лабораторий и 15 районных лабораторий продемонстрировали хорошие результаты: эффективность исследования чувствительности к изониазиду и рифампицину равной и более 95% (не более 1 ошибки для изониазида или рифампицина) [5].

Несмотря на то что к 2021 г. ситуация существенно улучшилась, она всё еще не идеальна. По данным Ю.В. Михайловой и соавт., удовлетворительные результаты культуральной диагностики были получены в 90,8% лабораторий. Из 100 лабораторий, принявших участие в данном разделе, адекватную чувствительность к изониазиду показало 95 лабораторий — 95,0%, а к рифампицину — 96 лабораторий — 96,0% [6].

Фторхинолоны в лечебной практике фтизиатров и пульмонологов применяются в России 80–90-х годов, поэтому у них хорошо изучены эффективность использования и перекрестная лекарственная устойчивость. Новые генерации фторхинолонов, рекомендованные ВОЗ для лечения туберкулеза (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин), имеют более короткую историю применения и различные мнения исследователей по характеру перекрестной лекарственной устойчивости. Исследователи единодушны в одном — это эффективные препараты для лечения ЛУ-ТБ, а ЛУ МБТ к фторхинолонам снижает эффективность проводимого лечения и является фактором риска летального исхода [2, 7]. В настоящее время ТЛЧ к фторхинолонам в мире проводят не менее чем у 50% новых случаев туберкулеза, в РФ — в 98,0% случаев, при этом имеющиеся данные в мире и в РФ свидетельствуют о том, что у 30% пациентов с туберкулезом обнаруживают ЛУ МБТ к фторхинолонам [1]. По данным Ю.В. Михайловой и соавт. [6], в России тестирование МБТ на лекарственную чувствительность к фторхинолонам проводили в 106 лабораториях гражданского сектора здравоохранения. Охват пациентов с выявленной устойчивостью к рифампицину ТЛЧ к фторхинолонам составил 93,2%, что недостаточно.

С 2013 г. ВОЗ провела оценку и рекомендовала для использования в лечении МЛУ-ТБ два новых противотуберкулезных препарата: бедаквилин и деламанид [4]. Обнаружено, что эти два соединения эффективны для лечения туберкулеза после почти полувекового отсутствия каких-либо новых противотуберкулезных препаратов. В 2020 г. эксперты ВОЗ объявили, что бедаквилин и линезолид являются приоритетными препаратами для лечения МЛУ-ТБ, туберкулеза с предширокой (пре-ШЛУ-ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью МБТ (ШЛУ-ТБ) (при сохраненной чувствительности к бедаквилину или линезолиду) [4].

Бедаквилин — представитель класса диарилхинолинов, является новым препаратом, применяемым в лечении туберкулеза. Препарат оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза, не имеет перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными препаратами в связи с уникальным механизмом действия (воздействует на аденозин-5'-трифосфат (АТФ) синтез микобактерий) [8]. ТЛЧ к бедаквилину в 2021 г. проводили в 33 лаборато-

риях гражданского сектора здравоохранения. Охват пациентов с устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам ТЛЧ к бедаквилину составил: в 2020 г. — 8,5%; в 2021 г. — 12,4% [6].

Линезолид относится к классу оксазолидинонов, являющихся ингибиторами синтеза белка: они останавливают рост и размножение бактерий, нарушая трансляцию белков на рибосомах. Линезолид связывается с 23S частью 50S субъединицы (центр действия пептидилтрансферазы) [9], рядом с областью связывания хлорамфеникола, линкомицина и других антибиотиков. В связи с этим уникальным механизмом действия, перекрестная резистентность между линезолидом и другими ингибиторами синтеза белка возникает очень редко или вовсе отсутствует. В США устойчивость к линезолиду отслеживается с 2004 г. По данным исследователей устойчивость к линезолиду остается чрезвычайно низкой и практически не нарастает [10]. В России ТЛЧ к линезолиду в 2021 г. проводили в 58 лабораториях гражданского сектора здравоохранения. Охват пациентов с устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам ТЛЧ к линезолиду в 2020 г. составил 35,0%, в 2021 г. — 41,3% [6].

27–29 октября 2020 г. на Консультационном совещании ВОЗ была принята новая дефиниция ШЛУ-ТБ [4]. В Российской Федерации устойчивость к бедаквилину и линезолиду еще плохо изучена. Имеется единичное исследование, в котором методом математического моделирования по данным 8 регионов России, первичная ШЛУ МБТ (выявлена в двух случаях) составила 1,6%; 95% ДИ [0,2–5,7]. Вместе с тем ТЛЧ к фторхинолонам, бедаквилину и линезолиду в клиниках научно-исследовательских институтов туберкулеза и фтизиопульмонологии проводят в течение длительного времени, методики этих исследований отработаны и согласованы с международными, качество исследования является эталонным. Так, в микробиологической лаборатории ЦНИИТ ТЛЧ к линезолиду проводят всем пациентам с 2012 г., а ТЛЧ к бедаквилину — с 2016 г. В федеральные клиники поступают преимущественно больные с распространенными, деструктивными туберкулезными процессами с наличием коморбидной патологии и с преобладанием ЛУ-ТБ, среди которых в различные годы встречаются от 30 до 50% пациенты с новыми случаями туберкулеза. Всем больным до назначения химиотерапии проводится культуральная диагностика с ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда, в том числе к бедаквилину и линезолиду. На наш взгляд, это позволяет с более высокой точностью определить частоту различных комбинаций лекарственной устойчивости МБТ, в том числе ШЛУ МБТ.

На базе ЦНИИТ в отделе микробиологии решением ВОЗ и Глобальной программой по туберкулезу

ВОЗ в 2015 г. утвержден Центр передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ (далее — Центр), который участвует в международном контроле качества, выполняет ТЛЧ к полному спектру противотуберкулезных препаратов. Центр активно участвует в работе Европейской лабораторной инициативы по туберкулезу, в образовательном процессе и консультировании по проблемам микробиологической диагностики туберкулеза.

Имея высококачественное ТЛЧ МБТ и репрезентативную выборку новых случаев ТБ в Российской Федерации, в условиях федеральной клиники ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ЦНИИТ), мы смогли составить представление о спектре первичной лекарственной устойчивости МБТ, в том числе к бедаквилину и линезолиду.

Цель исследования

Изучить первичную ЛУ МБТ к основным комбинациям противотуберкулезных препаратов за 2016–2021 гг. по данным Центра передового опыта Сети супранациональных референс-лабораторий ВОЗ.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 966 новых случаев туберкулеза из 69 регионов Российской Федерации за период 2016–2021 гг., обследованных в ЦНИИТ методом культуральной диагностики с ТЛЧ к основным комбинациям противотуберкулезных препаратов (рис. 1). Размер выборки отражает генеральную совокупность лучше, чем с точностью 95% и погрешностью 5%, так

как для этого достаточно было бы исследовать всего лишь 383 новых случаев туберкулеза.

В соответствии с поставленной целью научного исследования дефиниции вариантов ЛУ МБТ трактовали по новым определениям, принятым ВОЗ [4].

Устойчивость к рифампицину (РУ) — устойчивость МБТ как минимум к рифампицину (осталась без изменения).

МЛУ — это устойчивость МБТ как минимум к сочетанию изониазида и рифампицина (осталась без изменения).

Пре-ШЛУ — устойчивость МБТ к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону.

ШЛУ — устойчивость МБТ к рифампицину в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и к линезолиду и/или бедаквилину.

В первый день поступления в консультативное отделение ЦНИИТ диагностический материал от пациента отправляется в Центр, где из одной порции осуществляют постановку следующих методов микробиологической диагностики ТБ: микроскопия на кислотоустойчивые микобактерии, люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетические и культуральные методы.

В предлагаемом исследовании мы анализировали результаты культуральной диагностики на жидких питательных средах из материала, взятого до начала курса химиотерапии с использованием модифицированного метода пропорций на жидких питательных средах в системе BACTEC MGIT 960, рекомендованного ВОЗ [11].

Основываясь на результатах ТЛЧ, рассчитывали первичную ЛУ МБТ как отношение числа пациентов с впервые выявленной ЛУ к общему числу впервые выявленных пациентов с результатами ТЛЧ к полному



Рис. 1. Картограмма распределения 966 новых случаев туберкулеза, включенных в исследование, по 69 регионам Российской Федерации

набору препаратов, выраженное в процентах. Например, для установления ШЛУ МБТ обязательным было тестирование к рифампицину, изониазиду, левофлоксацину/моксифлоксацину, бедаквилину, линезолиду.

Данные о частоте туберкулеза с МЛУ МБТ в целом по Российской Федерации за период с 2016 по 2021 гг. получены путем суммирования сведений из источников [12–14]; согласно этим источникам МЛУ МБТ за период с 2016 по 2022 г. суммарно была выявлена у 45 991 из 148 891 тестированных впервые выявленных больных туберкулезом легких — 30,9%; 95% ДИ [30,7–31,1].

В ходе статистической обработки материала рассчитывали экстенсивные показатели, 95% доверительные интервалы (95% ДИ), статистическую значимость различий с определением вероятности статистической ошибки первого рода (p).

Результаты и их обсуждение

Частота разных комбинаций первичной лекарственной устойчивости за весь период наблюдения представлена на графике (рис. 2).

Частота первичной лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину незначительно отличалась от частоты первичной МЛУ МБТ; случаи устойчивости к рифампицину при сохраненной чувствительности к изониазиду были единичными. Частота других комбинаций лекарственной устойчивости была гораздо меньше.

При сравнении частоты туберкулеза с МЛУ МБТ по нашим данным с данными в целом по Российской Федерации за аналогичный период, первичная МЛУ МБТ по нашим данным была существенно выше, чем в целом по России: 46,2 и 30,9%, соответственно; $p < 0,0001$. С одной стороны, это частично может быть обусловлено смещенной выборкой: в ФГБНУ «ЦНИИТ» в ряде случаев поступали пациенты с тяжелым течением рас-

пространенного, деструктивного туберкулеза легких; возможно, у них имелись какие-либо дополнительные факторы риска изначальной лекарственной устойчивости МБТ, например — контакт с больным МЛУ-ТБ. Медиана возраста обследованных больных составила 37,5 лет. В этой возрастной группе доля больных с первичной МЛУ МБТ, а также с устойчивостью к изониазиду и рифампицину в целом по Российской Федерации наиболее высока [15, 16]. Тем не менее в указанных исследованиях большинство больных также относились к группам: 20–40 лет [15] и 30–39 лет [16]. Кроме того, некоторая часть регионов Российской Федерации не была представлена в выборке нашего исследования (Республики Алтай, Бурятия, Марий Эл, Хакасия, Алтайский, Забайкальский края, Иркутская, Кировская, Курганская, Ленинградская, Мурманская, Новгородская, Омская, Орловская, Псковская, Еврейская автономная области). Среди этих регионов также были субъекты как с низким, так и с высоким уровнем первичной МЛУ МБТ. Более половины больных (60,9%), поступивших в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ», были из регионов (42 из 69) с первичной региональной МЛУ, превышающий среднероссийский уровень, что оказывало заметное влияние на величину доли МЛУ, полученной в нашей лаборатории. Следует отметить, что остальные больные прибывали из 27 регионов с низкими и невысокими значениями региональной МЛУ, у которых в ЦНИИТ в большинстве случаев обнаруживали пре-ШЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ. Таким образом, выявленные нами вмешивающиеся факторы оказывают лишь частичное влияние на столь значимые различия частоты первичной МЛУ МБТ, и наше исследование позволяет предполагать более высокий ее уровень, чем тот, который имеется по данным регулярного статистического наблюдения. Это может быть обусловлено недостаточным качеством микробиологической диагностики на местах, что ста-

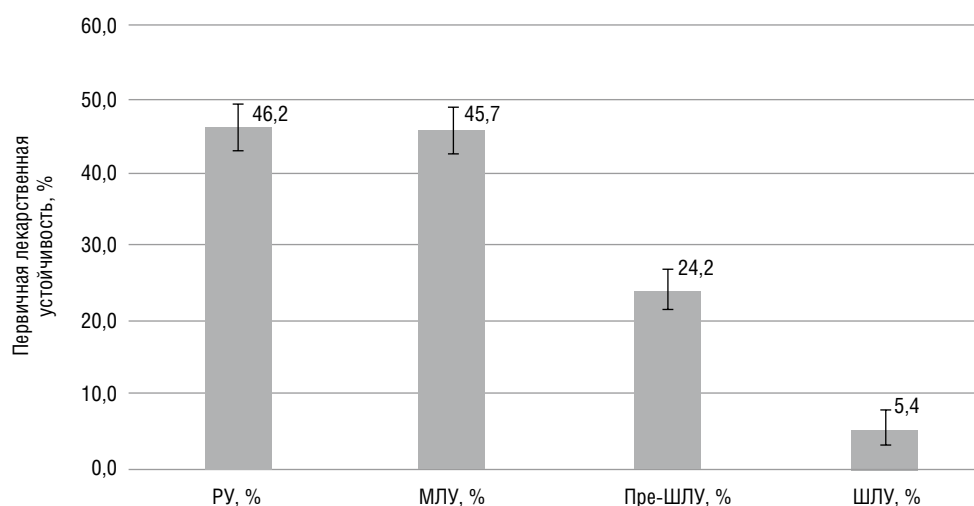


Рис. 2. Частота первичной устойчивости МБТ к рифампицину и наиболее важным комбинациям противотуберкулезных препаратов в 2016–2021 гг. (%). Вертикальными отрезками показаны границы 95% ДИ

нет темой дальнейшей работы. Справедливости ради следует также отметить, что к 2021 г., когда показатели участия региональных лабораторий России в МСИ ФСВОК максимально приблизились к удовлетворительным, показатели первичной МЛУ МБТ, полученные в Центре и в целом по Российской Федерации (рис. 4) сблизились (см. далее).

Уровень первичной пре-ШЛУ МБТ по данным нашей лаборатории существенно превышает таковой по данным С.А. Стерликова и соавт. [17], которые основаны на данных регионов Российской Федерации: 24,2%; 95% ДИ [21,5–27,0] и 9,7% соответствен-

но; $p < 0,0001$. Это обусловлено как более высокой частотой первичной устойчивости к рифампицину (по данным нашего исследования — 46,2%; 95% ДИ [43,0–49,3]; по данным исследования [17] — 36,2%; 95% ДИ [35,6–36,9]; $p < 0,0001$) и более высокой частотой выявления устойчивости к фторхинолонам среди больных с устойчивостью к рифампицину, тестированных на лекарственную устойчивость к фторхинолонам (233 из 455 — 51,2%; 95% ДИ [46,6–55,8] по данным нашего исследования и 26,8%; 95% ДИ [25,8–27,9] по данным исследования [17]; т.е. различия практически двукратные). Вероятнее всего это связано с тем, что

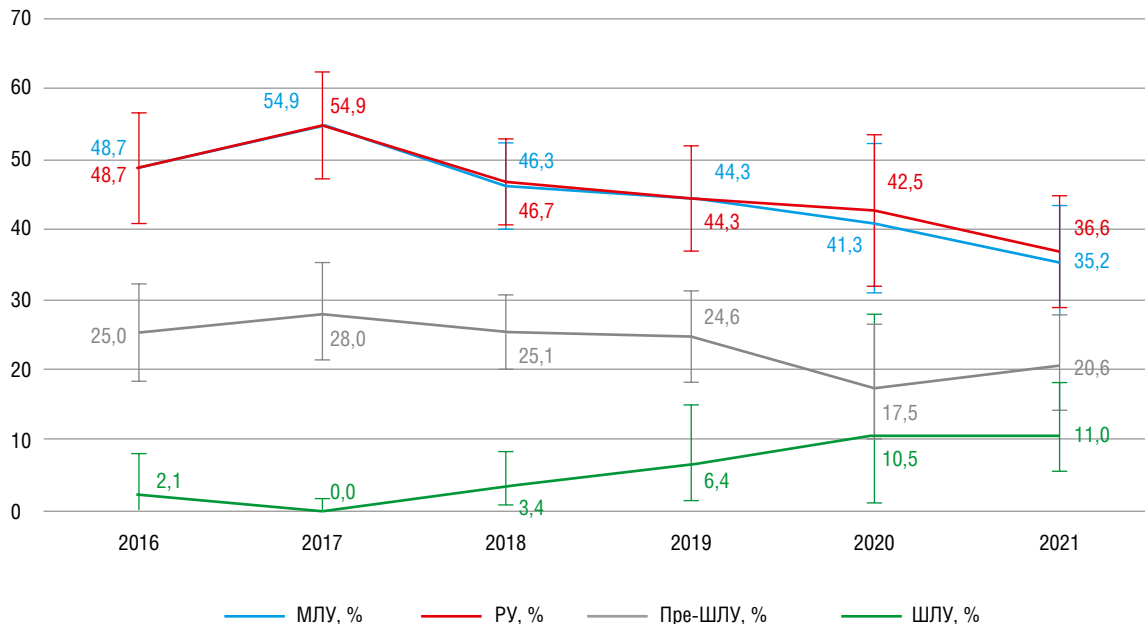


Рис. 3. Первичная лекарственная устойчивость МБТ к ключевым комбинациям противотуберкулезных препаратов в 2016–2021 гг., %. Вертикальными отрезками показаны границы 95% ДИ

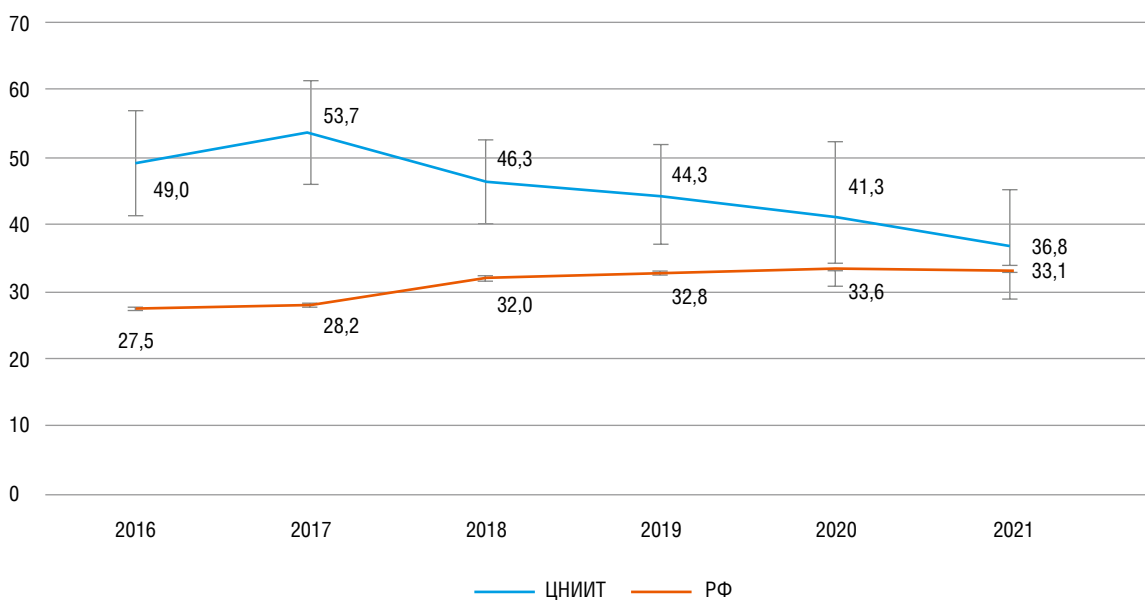


Рис. 4. Динамика частоты первичной МЛУ МБТ по данным ЦНИИТ и по официальным статистическим данным. Вертикальными отрезками показаны границы 95% ДИ

в ЦНИИТ выполняются исследования и к левофлоксацину, и к моксифлоксацину с эталонным качеством, что позволяет лучше выявлять пре-ШЛУ МБТ.

Частота первичной ШЛУ МБТ по данным нашего исследования также была выше, чем по данным регионов Российской Федерации в исследовании С.А. Стерликова и соавт. [17]: 5,4%; 95% ДИ [3,3-8,0] в нашем исследовании и 1,6%; 95% ДИ [0,2-5,7]; $p=0,04$ — в исследовании [17].

Динамика первичной ЛУ МБТ по годам наблюдения представлена на рис. 3.

Вопреки нашим ожиданиям, частота первичной МЛУ МБТ в 2021 г. по сравнению с 2016 и 2017 гг. не только не выросла (что было бы вполне ожидаемо, учитывая динамику показателя в целом по Российской Федерации — рис. 3), но даже статистически значимо снизилась (по сравнению с 2016 г. — в 1,4 раза; $p=0,03$). Доля первичной МЛУ МБТ в ЦНИИТ в 2016 г. на 44,0% превышала долю первичной МЛУ в среднем по Российской Федерации (49,0% 95% ДИ [42,8–49,2] и 27,5% 95% ДИ [26,0–28,0], $p < 0,0001$). За 6-летний период наблюдения доля МЛУ в ЦНИИТ снизилась до 36,8% (на 22,2%), а по Российской Федерации увеличилась с 27,5% в 2016 г. до 33,1% в 2021 г. на 17%, не достигнув величины МЛУ (36,8%), полученной в ЦНИИТ в 2021 г. (см. рис. 3).

Отмечается конвергенция показателей первичной МЛУ МБТ по данным ЦНИИТ и по официальным статистическим данным; в настоящее время различие показателей не позволяет отклонить нулевую гипотезу об отсутствии различий между частотой первичной МЛУ, определенной в Центре и в генеральной совокупности (36,8 и 33,1% соответственно; $p=0,07$).

Полученная информация позволяет предположить, что рост первичной МЛУ МБТ в целом по Российской

Федерации не в последнюю очередь был обусловлен улучшением качества микробиологических исследований, что согласуется с данными Ю.В. Михайловой и соавт. [6]; но проверка данной гипотезы лежит за пределами цели нашего исследования и наших возможностей.

Пре-ШЛУ МБТ не обнаруживала динамики к росту или снижению показателя, который изменялся случайным образом; различия между максимальным и минимальным его значениями были статистически малозначимы (2018 г. — 28,0%; 2020 г. — 17,5%; $p=0,2$).

Однако наряду с этим отмечался статистически значимый рост частоты первичной ШЛУ МБТ с 2,1%; 95% ДИ [0,4–11,1] в 2016 г. и 0,0% в 2017 г. до 11,0%; 95% ДИ [6,1–19,1] в 2021 г. ($p=0,03$). Не в последнюю очередь это может быть связано с расширением применения инновационных препаратов — бедаквилина и линезолида, в том числе у пациентов с недостаточной приверженностью к лечению.

Заключение

Уровень первичной ЛУ МБТ к основным комбинациям противотуберкулезных препаратов по данным нашего исследования существенно превышает показатели в целом по Российской Федерации. Это позволяет предполагать, что ситуация по туберкулезу с множественной, пред-широкой и широкой лекарственной устойчивостью в Российской Федерации гораздо более тревожная, чем по данным регулярных отчетов, а также подтверждает сомнения в качестве микробиологической диагностики на местах. Отмечается тенденция к росту ШЛУ МБТ, что потенциально может снижать результативность лечения новых случаев туберкулеза с применением инновационных противотуберкулезных препаратов.

Список литературы

1. Global TB Report 2022, WHO, 2022. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>. (Cited: 22.08.2023).
2. Саенко С.С. Совершенствование организации лечения больных туберкулезом в современных условиях: дис. ... канд. мед. наук. М., 2021: 230. [Saenko S.S. Improving the organization of treatment of patients with tuberculosis in modern conditions. Moscow, 2021: 230 (In Russ.).]
3. Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018: 130. [Implementing the end TB strategy: essentials. Geneva: WHO, 2018: 130].
4. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240018662> (cited: 22.08.2023).
5. Шульгина М.В., Заикин Е.В., Белиловский Е.М., Малахов В.Н., Якубовяк В. Внешняя оценка качества выявления МБТ и определения их лекарственной чувствительности в Российской Федерации. Туберкулез в Российской Федерации 2007 г.: Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М., 2008: 112–118. [Shulgina M.V., Zaikin E.V., Belilovsky E.M., Malakhov V.N., Yakubovyak V. External assessment of the quality of detection of MBT and determination of their drug susceptibility in the Russian Federation. Tuberculosis in the Russian Federation 2007: An analytical review of the main TB statistics used in the Russian Federation. Moscow; 2008: 112–118 (In Russ.).]
6. Михайлова Ю.В., Мезенцева Н.И., Стерликов С.А., Михайлов А.Ю., Панкова Я.Ю. Мониторинг и оценка микробиологической диагностики туберкулеза: ресурсы и деятельность микробиологических лабораторий. Социальные аспекты здоровья населения. 2023; 69 (2). [Mikhailova Yu.V., Mezentseva N.I., Sterlikov S.A., Mikhailov A.Yu., Pankova Ya.Yu. Monitoring and evaluation of microbiological diagnosis of tuberculosis: resources and activities of microbiological laboratories. Social aspects of public health. 2023; 69 (2) (In Russ.).] doi: 10.21045/2071-5021-2023-69-2-11.

7. Migliori G.B., Zellweger J.P., Abubakar I., Ibraim E., Caminero J.A., De Vries G., D'Ambrosio L., Centis R., Sotgiu G., Menegale O., Kliiman K., Aksamit T., Cirillo D.M., Danilovits M., Dara M., Dheda K., Dinh-Xuan A.T., Kluge H., Lange C., Leimane V., Loddenkemper R., Nicod L.P., Raviglione M.C., Spanevello A., Thomsen V., Villar M., Wanlin M., Wedzicha J.A., Zumla A., Blasi F., Huitric E., Sandgren A., Manissero D. European Union Standards for Tuberculosis Care. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 807–819. doi: 10.1183/09031936.00203811.
8. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva: World Health Organization; 2013. URL: <https://www.who.int/tb/publications/mdrtb-treatment-guideline/en/> (Cited: 22.08.2023).
9. Colca J.R., McDonald W.G., Waldon D.J., Thomasco L.M., Gadwood R.C., Lund E.T., Cavey G.S., Mathews W.R., Adams L.D., Cecil E.T., Pearson J.D., Bock J.H., Mott J.E., Shinabarger D.L., Xiong L., Mankin A.S. Cross-linking in the living cell locates the site of action of oxazolidinone antibiotics. *Journal of Biological Chemistry.* 2003; 278 (24): 21972–21979. doi: 10.1074/jbc.M302109200.
10. Jones R.N., Ross J.E., Castanheira M., Mendes R.E. United States resistance surveillance results for linezolid (LEADER Program for 2007). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2008; 62 (4): 416–426. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.10.010.
11. Siddiqi S.H., Rüscher-Gerdes S. MGIT procedure manual. For BACTEC MGIT 960 TB system (Also applicable for Manual MGIT). *Mycobacteria growth indicator tube (MGIT) culture and drug susceptibility demonstration projects. Foundation for innovative new diagnostics, July 2006:* 89.
12. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Сон И.М., Попов С.А., Бурыхин В.С., Пономарёв С.Б., Тестов В.В., Русакова Л.И., Корниенко С.В., Струкова О.В., Кучерявая Д.А., Обухова О.В., Дергачёв А.В. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016–2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. Ред. С.А. Стерликов. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018: 81 [Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Son I.M., Popov S.A., Burykhin V.S., Ponomarev S.B., Testov V.V., Rusakova L.I., Kornienko S.V., Strukova O.V., Kucheryavaya D.A., Obukhova O.V., Dergachev A.V. Industry and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2016–2017 Analytical review of key indicators and statistical materials. Ed. S.A. Sterlikov. Moscow: RIO TsNIOIZ, 2018: 81 (In Russ.)].
13. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Галкин В.Б., Сон И.М., Тестов В.В., Попов С.А., Бурыхин В.С., Пономарёв С.Б., Русакова Л.И., Мезенцева Н.И., Кучерявая Д.А., Обухова О.В., Дергачёв А.В., Саенко С.С. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. Ред. С.А. Стерликов. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020: 92 [Sterlikov S.A., Nechaeva O.B., Galkin V.B., Son I.M., Testov V.V., Popov S.A., Burykhin V.S., Ponomarev S.B., Rusakova L.I., Mezentseva N.I., Kucheryavaya D.A., Obukhova O.V., Dergachev A.V., Saenko S.S. Industry and economic indicators of TB work in 2018–2019 Analytical review of key indicators and statistical materials. Ed. S.A. Sterlikov. Moscow: RIO TsNIOIZ, 2020: 92 (In Russ.)].
14. Васильева И.А., Стерликов С.А., Тестов В.В., Михайлова Ю.В., Обухова О.В., Пономарёв С.Б., Кудлай Д.А. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019–2020 гг. статистические материалы. М.: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. 2022: 64 [Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Testov V.V., Mikhailova Yu.V., Obukhova O.V., Ponomarev S.B., Kudlay D.A. Industry and economic indicators of TB work in 2019–2020 statistical materials. Moscow: FGBU "NMITs FPI" of the Ministry of Health of Russia. 2022: 64 (In Russ.)].
15. Русакова Л.И., Стерликов С.А. Возрастные особенности больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Вестник ЦНИИТ* 2020; (Спец. Вып. № 2): 83–85. doi: 7868/S2587667820060345. [Rusakova L.I., Stelikov S.A. Age features of tuberculosis patients with multidrug resistance. *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis* 2020; (Special Issue No. 2): 83–85. doi: 7868/S25876678200603454 (In Russ.)].
16. Бурыхин В.С., Тестов В.В., Стерликов С.А. Возрастные и гендерные особенности первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2022; 100 (3): 271–286. [Burykhin V.S., Testov V.V., Sterlikov S.A. Age and gender characteristics of primary drug resistance of Mycobacterium tuberculosis. *Current problems of public health and medical statistics* 2022; 100 (3): 271–286 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2312-2935-2022-3-271-286.
17. Стерликов С.А., Васильева И.А., Михайлова Ю.В., Кудрина В.Г., Тестов В.В. Новое определение и эпидемиология туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в 2020 году. *Туберкулез и болезни легких* 2023; 101 (2): 14–19. [Sterlikov S.A., Vasilyeva I.A., Mikhailova Yu.V., Kudrina V.G., Testov V.V. New definition and epidemiology of tuberculosis with extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in 2020. *Tuberculosis and lung diseases* 2023; 101 (2): 14–19 (In Russ.)]. doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-14-19.

Поступила в редакцию: 01.09.2023 г.

Сведения об авторах:

Русакова Лариса Ивановна — доктор медицинских наук, заведующая научно-организационным отделом, главный научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: larisa.rusakova@mail.ru; ORCID 0000-0003-4622-9487;

Черноусова Лариса Николаевна — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела микробиологии Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: lchernousova@mail.ru; ORCID 0000-0001-6288-7549; SPIN 2267-8867;

Кучерявая Дарья Александровна — научный сотрудник научно-организационного отдела Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: koekoedaria@gmail.com; ORCID 0000-0002-5771-3701.

Аллергические нежелательные явления у детей на фоне химиотерапии туберкулеза

М.Э. Лозовская, И.Ю. Мотов, Г.А. Новик, Ю.А. Яровая

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Allergic adverse reactions in children following tuberculosis chemotherapy

M. Lozovskaya, I. Motov, G. Novik, Yu. Yarovaya

St. Petersburg State Pediatric Medical University

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Введение. Переносимость химиотерапии туберкулеза (ТБ) детьми является актуальной проблемой. Исследование посвящено характеристике нежелательных побочных реакций (НПР) аллергического типа (аллергических и токсико-аллергических) и факторов, способствующих их возникновению. **Материалы и методы исследования.** В ретроспективное исследование включено 146 детей от 0 до 14 лет с ТБ органов дыхания, получивших химиотерапию ТБ, в том числе из очагов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) — 22 ребенка. Изучен спектр клинико-лабораторных проявлений НПР, частота, факторы риска. **Результаты.** НПР с аллергическим компонентом наблюдались у 54 (37,0%) детей, среди них аллергические у 32 (21,9%) и токсико-аллергические у 22 (15,1%). Наиболее частой аллергической реакцией была бессимптомная эозинофилия (81,2%), в остальных случаях сочетание эозинофилии с дерматитом или только кожные проявления. Преобладала легкая степень эозинофилии, но у 3 пациентов она была тяжелой (более 20% эозинофилов в лейкоцитарной формуле). При токсико-аллергических реакциях признаки аллергии сочетались с повышением печеночных ферментов у 59,0% детей, реже с другими нарушениями. Установлено, что ранний возраст детей, осложненное течение ТБ, режим для МЛУ-ТБ, гиперергические кожные пробы не увеличивают шанс развития аллергических НПР. Отягощен-

ный аллергологический анамнез увеличивает шанс аллергических НПР в 2,8 раза, а наличие первичного аффекта в легком — в 3,1 раза. Временная отмена или замена препаратов требовалась значительно чаще при токсико-аллергических реакциях — 40,9%, чем при аллергических — 18,7% ($p < 0,05$). Аллергические и токсико-аллергические реакции имели обратимый характер. **Заключение.** В развитии НПР на противотуберкулезные препараты у детей аллергический фактор имеет существенное значение. Создание лабораторных методов диагностики аллергических реакций на ПТП было бы полезным.

Ключевые слова: туберкулез, дети, химиотерапия, нежелательные побочные реакции, аллергия

Summary

Introduction. Tolerability of anti-TB chemotherapy in children is an urgent problem. The study is devoted to the characteristics of adverse reactions (AR) of an allergic type (allergic and toxic-allergic) and the factors contributing to their occurrence. **Materials and methods.** The retrospective study included 146 children aged 0 to 14 years with respiratory TB who received TB chemotherapy, including 22 children with multidrug-resistant agent contact (MDR-TB). The spectrum of clinical and laboratory manifestations of ARs, frequency, risk factors were studied. **Results.** ARs with an allergic component were observed in 54 (37.0%) children, among them

allergic in 32 (21.9%) and toxic-allergic in 22 (15.1%). The most common allergic reaction was asymptomatic eosinophilia (81.2%), in other cases, a combination of eosinophilia with dermatitis or only skin manifestations. A mild degree of eosinophilia prevailed, but in 3 patients it was severe (more than 20% of eosinophils in the leukogram). In toxic-allergic reactions, signs of allergy were combined with an increase in liver enzymes in 59.0% of children, less often with other disorders. It was found that the early age of children, complicated course of TB, MDR-TB regimen, hyperergic skin tests do not increase the chance of developing allergic ARs. A burdened allergic history increases the chance of allergic AR to anti-TB

drugs 2.8 times, and the presence of a primary affect in the lung 3.1 times. Temporary discontinuation or replacement of drugs was required much more often in toxic-allergic reactions — 40.9% than in allergic ones — 18.7% ($p < 0.05$). Allergic and toxic-allergic reactions were reversible. **Conclusion.** In the development of ARs to anti-TB drugs in children, the allergic factor is of significant importance. The creation of laboratory methods for diagnosing allergic reactions to anti-TB drugs would be useful.

Keywords: tuberculosis, children, chemotherapy, adverse reactions, allergy

Введение

Переносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП) детьми представляет собой самостоятельную проблему в связи с их анатомо-физиологическими особенностями, функциональной незрелостью органов и тканей, своеобразием фармакокинетики лекарственных средств в различные периоды детства [1–5]. По механизму возникновения нежелательные побочные реакции (НПР) на ПТП, у детей, так же как и взрослых разделяют на токсические, аллергические, токсико-аллергические [6]. В структуре НПР при химиотерапии туберкулеза у детей аллергические реакции, по обобщенным данным литературы, составляют 15–30%, уступая лидирующее место токсическим реакциям [7–11]. Однако в отдельных исследованиях подчеркивается высокая частота НПР аллергического генеза (50,5% от числа всех НПР) у детей в качестве особенности именно данного возраста [12]. Наиболее часто аллергические реакции, по данным литературы, способны вызывать рифампицин и амикацин [7, 13]. У детей описаны в основном нетяжелые аллергические НПР в виде эозинофилии и сыпи при приеме этих препаратов [14, 15]. Главным патогенетическим механизмом лекарственной аллергии является повышенная иммунореактивность (гиперчувствительность), выражающаяся в гиперпродукции отдельных факторов системы иммунитета (антител определенных классов, сенсibilизированных Т-лимфоцитов, интерлейкинов и других медиаторов, выделяемых лейкоцитами). Аллергическим НПР всегда предшествует период сенсibilизации, в течение которого происходит первичный контакт иммунной системы организма с препаратом [13]. При развитии аллергического состояния, сопровождающегося сосудистой реакцией, биохимическими сдвигами, усугубляется токсическое действие препаратов на органы (токсико-аллергические реакции) [16]. Аллергические

реакции часто носят системный характер, сопровождаются поражением органов [17], поэтому выделить аллергический компонент в развитии НПР бывает довольно сложно, и ему не уделяется должного внимания. Однако именно аллергические реакции часто лежат в основе индивидуальной непереносимости лечения. По данным Д.А. Ивановой, С.Е. Борисова (2019), в спектре аллергических реакций у взрослых преобладала изолированная эозинофилия (43,1%), реже встречались неуртикарная сыпь (9,0%), реакции с поражением внутренних органов (7,4%), лихорадка, гриппоподобный синдром (3,9%), только кожный зуд (3,4%), крапивница (3,4%), цитопенический синдром в рамках аллергической реакции (2,8%), бронхоспазм (1,4%), отек Квинке (1,4%), сывороточный синдром (0,9%), анафилактический шок 0,4%, DRESS-синдром 0,2% [17]. Аллергические НПР при химиотерапии у детей менее изучены, чем у взрослых, и менее изучены, чем реакции токсического типа в детском возрасте. Актуальность проблемы возросла в связи распространением множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ ТБ).

Цель исследования

Определить частоту и характер аллергических и токсико-аллергических НПР при химиотерапии туберкулеза у детей, выявить факторы, способствующие их возникновению.

Материалы и методы исследования

Ретроспективное исследование включало детей от 0 до 14 лет пациентов туберкулезного отделения СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» (ДИБ № 3), выявленных в Санкт-Петербурге в 2018–2021 гг. и получивших основной курс лечения в интенсивной фазе (ИФ) в условиях стационара. Всего в исследование включены 146 детей: 65 (44,5%) маль-

чиков и 81 (55,5%) девочка. Критериями включения были: наличие активной формы туберкулеза органов дыхания; проведение полностью ИФ химиотерапии (ХТ) в условиях детского туберкулезного отделения; отсутствие паразитарных инвазий. Критерии исключения: неактивная форма туберкулеза или латентная туберкулезная инфекция; выбытие из стационара до окончания ИФ ХТ; паразитарные инвазии, выявленные до начала или в процессе ХТ. Среди пациентов детей раннего возраста (от 0 до 3 лет) было 23 (15,8%), от 3 до 7 лет (включительно) — 63 (43,1%), от 8 до 14 лет (включительно) — 60 (41,1%) детей.

Все дети до назначения ХТ прошли полное фтизиатрическое обследование, включающее, помимо общих клинико-лабораторных методов, проведение стандарта бактериологического исследования, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки, иммунодиагностику. Независимо от возраста больных, иммунодиагностика включала два метода: пробу Манту с 2 ТЕ и пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диа-скинтест).

Анамнез показал, что большинство детей были выявлены путем массовой иммунодиагностики — 89 (61,0%), по контакту — 52 (35,6%), по обращаемости с жалобами 5 (3,4%) детей. Контакт с больным туберкулезом (семейный, родственник) был выявлен в целом у 77 детей (52,7%), контакт с бактериовыделителями — у 51 (34,9%), очаги с МЛУ МБТ — у 22 (15,1%). Наиболее часто у детей были диагностированы туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) — 103 (70,5%) и первичный туберкулезный комплекс — 35 (24,0%), в единичных случаях инфильтративный — 5 (3,4%), очаговый — 2 (1,3%), диссеминированный ТБ — 1 (0,7%). Осложненный (отсевы, бронхолегочное поражение) и/или распространенный характер туберкулезного процесса отмечался у 48 (32,9%) детей. Назначение режимов химиотерапии (РХТ), мониторинг и оценка возможных НПР проводились согласно приказу Минздрава России № 951 (2014) и Федеральным клиническим рекомендациям «Туберкулез у детей» (2020, 2022). Собственное бактериовыделение имело место только у 2 детей дошкольного возраста, чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) к ПТП у них была сохранена. В остальных случаях РХТ назначались, исходя из эпидемиологического анамнеза и сведений о резистогамме МБТ источника, с которым контактировал ребенок в очаге туберкулезной инфекции. Стандартные I/III РХТ из четырех основных ПТП (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид) получали 124 ребенка (84,9%) При наличии МЛУ МБТ источника в очаге детям назначался IV РХТ, всего — 22 (15,1%) детей. В составе IV РХТ (22 детям) назначалась комбинация 4–5 ПТП с учетом резистогаммы МБТ

источника, возраста ребенка и характера процесса: пиразинамид получали 16 (72,7%), протионамид — 16 (72,7%), амикацин — 14 (63,6%), натрия пара-аминосалицилат — 13 (59,0%), этамбутол — 10 (45,4%), левофлоксацин — 11 (50,0%), моксифлоксацин — 3 (13,6%), циклосерин — 12 (54,5%), линезолид — 8 (36,3%), капреомицин — 2 (9,0%). НПР на ПТП изучены на стационарном этапе лечения в период интенсивной фазы ХТ, которая составила у детей с лекарственно чувствительным туберкулезом (ЛЧ ТБ) $2,7 \pm 0,7$ мес, у детей с МЛУ ТБ — $6,4 \pm 0,7$ мес.

На все виды обследования, лечения и участие в исследовании было подписано добровольное информированное согласие родителей детей.

Аллергическими НПР при приеме ПТП считали: появление изолированной эозинофилии в лейкоцитарной формуле (от 6% и более), кожного зуда, сыпи (в сочетании с эозинофилией и без нее), возникновение бронхоспазма, конъюнктивита. Сыпь на коже имела, как правило, неуртикарный (розеолезно-папулезный), реже — уртикарный характер (крапивница) и сопровождалась зудом разной степени выраженности. Заключение об аллергическом характере высыпаний принималось после консультации дерматолога, при необходимости и инфекциониста. По согласованию с дерматологом назначались антигистаминные препараты. К токсико-аллергическим реакциям относили сочетание указанных изменений с клинико-лабораторными данными о нарушении функции органов и систем (желудочно-кишечного тракта, печени, почек, суставов, нервной системы), в том числе у детей с гриппоподобным синдромом. К токсическим реакциям отнесены клинико-лабораторные нарушения со стороны органов-мишеней без проявлений аллергии. Данные критерии были отобраны авторами на основании научных статей и руководств, рассматривающих нежелательные побочные реакции в процессе химиотерапии у детей и взрослых [5, 6, 8, 9, 12, 17–19]. Гриппоподобный (псевдогриппозный) синдром, ассоциированный с приемом рифампицина, включал: озноб, повышение температуры до 39°C , головную боль, ринит, тошноту, рвоту, сыпь на коже туловища, что соответствует классическому описанию этого синдрома [6, 19].

Было сформировано четыре группы пациентов: I группа — дети с аллергическими НПР; II группа — дети с токсико-аллергическими НПР, III группа — с токсическими реакциями без проявлений аллергии, IV группа — дети без НПР. Развитие НПР было сопоставлено с возрастом детей, аллергическими реакциями и заболеваниями в анамнезе и наличием других (не аллергических) сопутствующих хронических заболеваний, особенностями течения и лечения туберкулеза, выраженностью кожных проб с туберкулезными

аллергенами. Составление базы данных проведено в программе Excel (Microsoft Office). Различия между относительными величинами определялись с помощью критерия Пирсона χ^2 в программе Statistica 6.1. При этом рассматривали как общепринятый уровень достоверности 95% ($p < 0,05$). При наличии достоверных различий в частоте присутствия определенного фактора риска в группах определяли отношения

шансов (ОШ) развития НПР и их 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ, заключение № 06/04 от 02.12.2021.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Результаты

Из 146 обследованных детей НПР аллергического характера наблюдались у 32 (21,9%) — I группа; токсико-аллергического характера у 22 (15,1%) — II группа; токсические НПР — 36 (24,7%) — III группа; отсутствовали НПР у 56 детей (38,3%) — IV группа (рис. 1).

Структура клинических форм туберкулеза в четырех анализируемых группах детей представлена на рис. 2. Во всех группах преобладающим был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ). Однако первичный туберкулезный комплекс (ПТК) у пациентов I и II групп встречался значительно чаще, чем у детей III и IV групп (40,6% и 31,9% по сравнению с 13,8% и 17,8%; $p < 0,05$).

Осложненный (отсевы, бронхолегочное поражение) и/или распространенный характер туберкулезного процесса наблюдался в группах с близкой частотой: в I группе — в 10 (31,2%) случаях, во II группе — у 6 (27,3%) детей, в III группе — в 13 (36,1%) случаях, в IV группе — в 19 (33,9%).

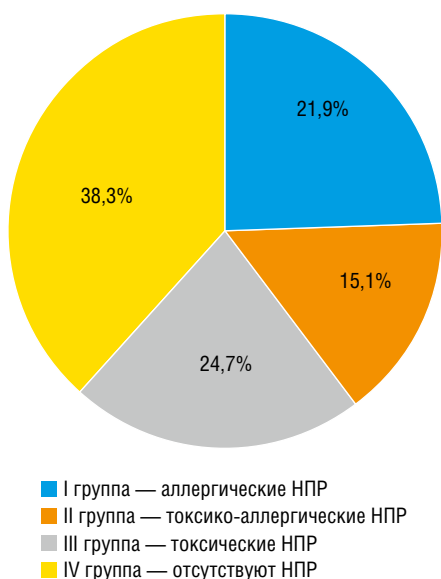


Рис. 1. Структура нежелательных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза у детей

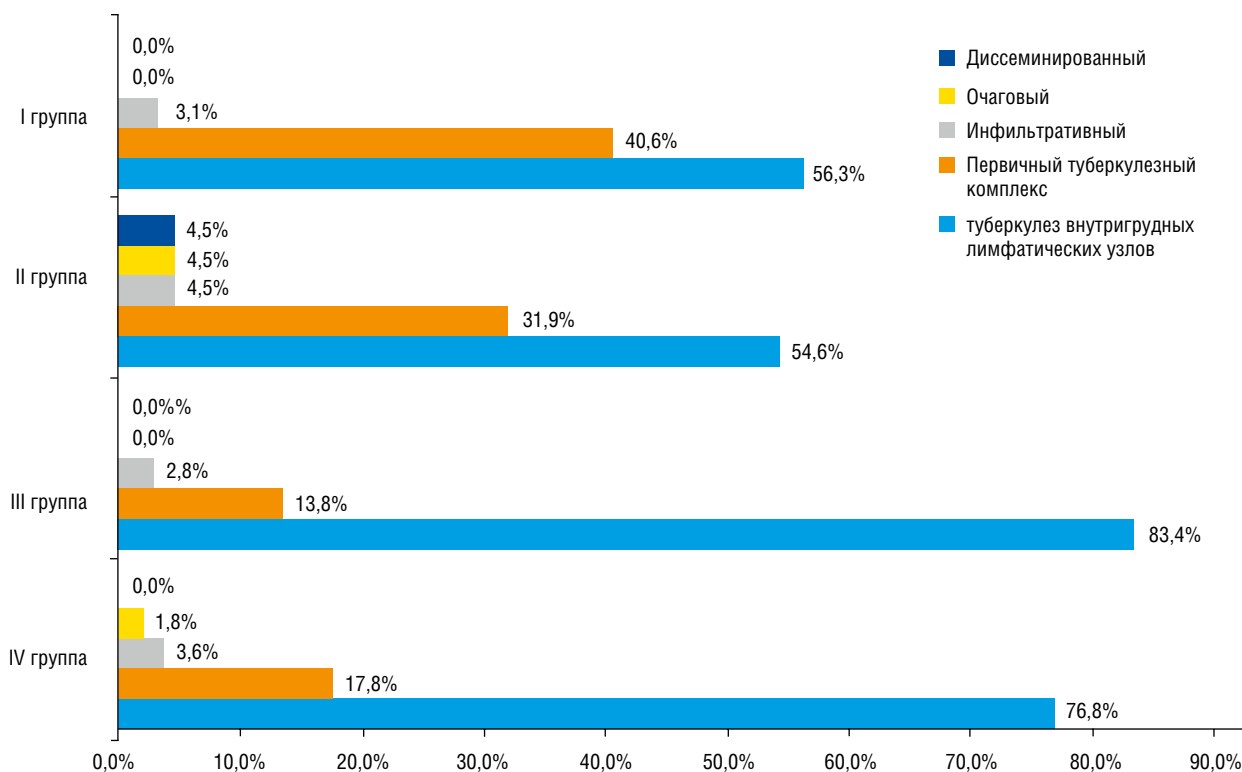


Рис. 2. Клинические формы туберкулеза у детей в четырех группах

Анализ количества и спектра НПР, развившихся у детей, представлен в табл. 1.

У пациентов I группы преобладала изолированная эозинофилия — 26 человек (81,2%). Эозинофилию расценивали как легкую при доле эозинофилов в лейкоцитарной формуле от 6 до 9% (включительно), умеренную при 10–19% эозинофилов, тяжелую при 20% и более эозинофилов при нормальном количестве лейкоцитов. Эозинофилия легкой степени отмечалась у 18 детей (69,2%), умеренная — у 6 (23,1%), тяжелая — у 2 (7,7%). Помимо изолированной эозинофилии, встречались ее сочетания с другими проявлениями аллергии (высыпания на коже, бронхоспазм, ринит, конъюнктивит) у 4 (12,5%) детей, при этом эозинофилия легкой степени отмечалась у 1 ребенка, умеренная — у 2, тяжелая — у 1 ребенка. Таким образом, в целом тяжелая эозинофилия (20% и более) отмечалась у 3 детей, из них у 2 изолированно и у 1 с клиническими проявлениями. Кожные аллергические реакции (крапивница, зуд), не сопровождающиеся эозинофилией, встречались редко — в 6,3% случаев (2 чел.).

У детей II группы аллергические проявления в виде эозинофилии сочетались с токсическим действием препаратов на органы. При этом степень эозино-

филии не имела существенных отличий от показателей I группы: эозинофилия легкой степени отмечалась у 15 детей (68,2%), умеренная — у 5 (22,7%), тяжелая — у 1 (4,5%). Среди них повышение в сыворотке крови печеночных ферментов отмечалось у 13 (59,0%) детей, повышение мочевой кислоты — у 4 (18,3%), сочетание гиперферментемии и гиперурикемии — у 5 (22,7%). Повышение печеночных ферментов до 1,5 норм отмечалось у 6 (27,2%), от 1,5 до 3 норм — у 3 (13,6%), свыше 3 норм — у 2 (9%). Помимо указанных лабораторных сдвигов, у детей II группы отмечалась клиническая симптоматика: кожные проявления (крапивница, дерматит, кожный зуд) — у 4 детей, мочевой синдром, боли в суставах — у 1, диспепсические явления (рвота, тошнота, боли в животе) — у 5, проявления со стороны ЦНС — у 4 (нарушение сна — у 1, светобоязнь — у 1, гипервозбудимость — у 1, слуховые галлюцинации — у 1).

У двух детей наблюдался гриппоподобный синдром (повышение температуры, катаральные явления в сочетании с сыпью).

У детей III группы повышение печеночных ферментов было основным проявлением НПР (36/51,4% из 70 токсических реакций); до 1,5 норм отмечалось

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика нежелательных побочных реакций (НПР) при химиотерапии туберкулеза

Признаки	I группа (аллергические НПР), n=32 (%)	II группа (токсико-аллергические НПР), n=22 (%)	III группа (токсические НПР), n=36 (%)	Достоверность различий
Число нежелательных побочных реакций	37	64	70	
Эозинофилия:	30 (81,1)	21 (32,8)	–	$p_{I, II} < 0,05$ ($\chi^2=7,3$)
• легкая	19 (63,3)	15 (71,4)	–	
• умеренная	8 (26,7)	5 (23,8)	–	
• тяжелая	3 (10,0)	1 (4,8)	–	
Высыпания на коже	4 (10,9)	3 (4,7)	–	$p_{I, II} > 0,05$
Ринит, конъюнктивит	2 (5,4)	–	–	
Бронхоспазм	1 (2,7)	–	–	
Гриппоподобный синдром	–	2 (3,1)	–	
Повышение трансаминаз:	–	13 (20,3)	36 (51,4)	$p_{II, III} < 0,05$ ($\chi^2=13,4$)
• до 1,5 норм	–	6 (46,2)	15 (41,6)	
• 1,5–3 нормы	–	4 (30,7)	11 (30,6)	
• больше 3 норм	–	3 (23,1)	10 (27,8)	
Гиперурикемия	–	9 (14,0)	17 (24,2)	$p_{I, II} < 0,05$ ($\chi^2=7,3$)
Нейротоксические реакции	–	4 (6,3)	4 (5,7)	$p_{II, III} > 0,05$
Диспепсические явления	–	12 (18,8)	10 (14,2)	$p_{II, III} > 0,05$
Носовые кровотечения	–	–	1 (1,5)	
Гнездная алопеция	–	–	1 (1,5)	
Нарушение цветовосприятия	–	–	1 (1,5)	
Количество нежелательных побочных реакций на одного ребенка	1,15	2,90	1,94	

у 15 (41,6%), от 1,5 до 3 норм — у 11 (30,6%) свыше 3 норм — у 10 (26,8%). Среди этих детей сочетание повышения печеночных ферментов и мочевой кислоты отмечалось у 9. Изолированное повышение уровня мочевой кислоты наблюдалось у 8 человек, в целом гиперурикемия составила 17/24,2% от всех токсических НПР. Помимо указанных биохимических изменений, в этой группе встречались: диспепсические явления — у 10 (в том числе рвота — у 4), нейротоксические реакции — у 4 (судороги — у одного), и по одному случаю редких реакций: гнездная алопеция, нарушение цветовосприятия, носовые кровотечения.

Таким образом, наибольшее число НПР в расчете на одного ребенка (2,9 реакции) отмечалось у пациентов из II группы (с токсико-аллергическими реакциями).

Изучены показатели (факторы риска), которые могли повлиять на НПР с аллергическим компонентом (табл. 2) и без аллергического компонента (табл. 3).

Анализ возрастного фактора показал, что дети до 7 лет с одинаковой частотой встречались во всех группах пациентов с НПР и без них. Что касается детей раннего возраста (до 3 лет), то наибольший их процент наблюдался в группе без НПР (25,0%), наименьший — в группе аллергических НПР (I группа — 9,4%; $p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели детей с аллергическими и токсико-аллергическими нежелательными побочными реакциями (НПР)

Показатель	I группа (аллергические НПР), n=32 (%)	II группа (токсико-аллергические НПР), n=22 (%)	IV (без НПР), n=56 (%)	Достоверность различий
Возраст до 3 лет	3 (9,4)	2 (9,1)	14 (25,0)	$p_{I,IV} < 0,05$ ($\chi^2=7,1$) $p_{II,IV} < 0,05$ ($\chi^2=7,4$)
Возраст до 7 лет	16 (50,0)	13 (59)	35 (62,5)	$p_{I,II,IV} > 0,05$
Аллергические реакции и заболевания в анамнезе	13 (40,6)	7 (31,8)	11 (19,6)	$p_{I,IV} < 0,05$ ($\chi^2=7,3$) $p_{II,IV} < 0,05$ ($\chi^2=2,9$)
Сопутствующая патология (неаллергическая)	15 (46,8)	10 (45,4)	19 (33,9)	$p_{I,II,IV} > 0,05$
Распространенный, осложненный туберкулез	10 (31,2)	6 (27,3)	19 (33,9)	$p_{I,II,IV} > 0,05$
Первичный туберкулезный комплекс	13 (40,6)	7 (31,9)	10 (17,8)	$p_{I,IV} < 0,05$ ($\chi^2=8,9$) $p_{II,IV} < 0,05$ ($\chi^2=2,1$)
IV режим химиотерапии	2 (6,0)	5 (22,7)	10 (17,8)	$p_{I,II} < 0,05$ ($\chi^2=9,7$) $p_{I,IV} < 0,05$ ($\chi^2=4,0$)
Амикацин в схеме	4 (12,5)	5 (22,7)	5 (8,9)	$p_{II,IV} < 0,05$ ($\chi^2=6,0$)
Гиперергическая проба Манту	7 (21,9)	2 (9,1)	6 (10,7)	$p_{I,II} < 0,05$ ($\chi^2=5,1$) $p_{I,IV} < 0,05$ ($\chi^2=3,7$)
Гиперергическая проба с АТФ	10 (31,2)	8 (36,3)	11 (19,6)	$p_{I,IV} > 0,05$ ($\chi^2=2,6$) $p_{II,IV} < 0,05$ ($\chi^2=5,0$)

Таблица 3

Показатели детей с токсическими нежелательными побочными реакциями (НПР)

Показатель	III группа (токсические НПР), n=36 (%)	IV группа (без НПР), n=56 (%)	Достоверность различий
Возраст до 3 лет	4 (11,1)	14 (25,0)	$p_{III,IV} < 0,05$ ($\chi^2=5,3$)
Возраст до 7 лет	22 (61,1)	35 (62,5)	$p_{III,IV} > 0,05$
Аллергические реакции и заболевания в анамнезе	7 (19,4)	11 (19,6)	$p_{III,IV} > 0,05$
Сопутствующая патология (не аллергическая)	13 (36,1)	19 (33,9)	$p_{III,IV} > 0,05$
Распространенный, осложненный туберкулез	13 (36,1)	19 (33,9)	$p_{III,IV} > 0,05$
Первичный туберкулезный комплекс	5 (13,8)	10 (17,8)	$p_{III,IV} > 0,05$
IV режим химиотерапии	5 (13,8)	10 (17,8)	$p_{III,IV} > 0,05$
Амикацин в схеме	4 (11,1)	5 (8,9)	$p_{III,IV} > 0,05$
Гиперергическая проба Манту	4 (11,1)	6 (10,7)	$p_{III,IV} > 0,05$
Гиперергическая проба с АТФ	8 (22,2)	11 (19,6)	$p_{III,IV} > 0,05$

Отношения шансов развития аллергических и токсико-аллергических реакций

Фактор риска	I группа (аллергические НПР)		II группа (токсико-аллергические НПР)	
	отношение шансов	95% ДИ отношения шансов	отношение шансов	95% ДИ отношения шансов
Возраст до 3 лет	0,310	0,082–1,178	0,207	0,044–0,980
Аллергические реакции и заболевания в анамнезе	2,799*	1,066–7,351*	1,909	0,627–5,812
Первичный туберкулезный комплекс	3,147*	1,178–8,407*	2,147	0,695–6,633
IV режим химиотерапии	0,307	0,063–1,498	1,533	0,452–5,202
Амикацин в схеме	0,486	0,147–1,605	1,000	0,316–3,163
Гиперергическая проба Манту	2,333	0,709–7,681	0,833	0,155–4,481
Гиперергическая проба с АТР	1,860	0,686–5,038	2,338	0,786–6,956

Примечание: НПР — нежелательные побочные реакции; * — достоверно значимые отношения шансов.

Дети с отягощенным аллергологическим анамнезом (в анамнезе аллергические заболевания или транзиторные аллергические реакции, пищевая, бытовая, пыльцевая, поливалентная аллергия) значительно чаще попадали в группы пациентов с аллергическими и токсико-аллергическими НПР (I гр. — 40,6% и II гр. — 31,8%), чем в группы III — 19,4% и IV — 19,6% ($p < 0,05$). В отношении другой (не аллергической) сопутствующей патологии влияния выявить не удалось, противопоказания учитывались перед назначением терапии.

Следует отметить, что в группах детей с аллергическим компонентом НПР (I и II группа) достоверно чаще встречался первичный туберкулезный комплекс в качестве клинической формы заболевания. Можно предположить, что это обусловлено определенным аллергическим компонентом развития первичного аффекта, по сравнению с более распространенной формой первичного туберкулеза — туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. Гиперергический характер внутрикожной пробы с туберкулином Манту с 2 ТЕ достоверно чаще наблюдался в группе с аллергическими НПР, чем в группе без НПР (21,9% и 10,7%; $p < 0,05$). Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) была гиперергической достоверно чаще у детей с токсико-аллергическими реакциями, чем без НПР (36,3% и 19,6%; $p < 0,05$). Осложненный и/или распространенный характер процесса встречались с близкой частотой во всех группах детей.

Доли детей из очагов с МЛУ МБТ (IV РХТ) в анализируемых группах пациентов были следующими. В I группе — детей, получавших IV РХТ, оказалось 2 (6,0%), во II группе — у 5 (22,7%), в III группе — у 5 (13,8%) в IV группе — у 10 (17,8%) детей. Таким образом, в группе детей с чисто аллергическими НПР установлена достоверно меньшая доля детей, получавших IV РХТ, по сравнению со II и III и IV группами пациентов ($p < 0,05$). Однако среди детей с токсико-аллергическими

реакциями (II группа) применение IV РХТ составило 22,7% ($p < 0,05$ по сравнению с I группой). Использование амикацина в схеме лечения встречалось примерно с одинаковой у пациентов в группах аллергических реакций, токсических реакций и без них, но в группе токсико-аллергических реакций была выше ($p < 0,05$). Амикацин был включен в анализ как препарат, наиболее часто ответственный за аллергические НПР по данным литературы [7, 9, 14].

Для наиболее значимых факторов риска были рассчитаны отношения шансов (ОШ) развития НПР аллергического и токсико-аллергического характера и 95% доверительные интервалы, позволяющие определить достоверность отношения шансов (табл. 4).

В качестве контроля использовалась группа без НПР. Оказалось, что только два из выделенных нами факторов риска позволяют говорить о более высоком шансе развития аллергических НПР достоверно: отягощенный аллергологический анамнез повышает шанс в 2,8 раза, а первичный туберкулезный комплекс как форма заболевания — в 3,1 раза. При наличии гиперергических пробы Манту и пробы с АТР шанс развития аллергических НПР увеличивается примерно в 2 раза, но с учетом 95% доверительных данных этот показатель недостоверен. Для токсико-аллергических реакций достоверных ОШ не было, так как во всех случаях нижняя граница 95% ДИ < 1 .

Все реакции были обратимы на фоне симптоматического лечения, временная отмена или замена препаратов требовалась при аллергических НПР — 8 (25,0%), при токсико-аллергических реакциях — 10 (45,5%) ($p < 0,05$).

Клинический пример № 1

Мальчик Б., 8 лет (2012 г.р.). Прибыл из другого региона РФ и Санкт-Петербург в 2020 г. Туберкулезный контакт не установлен. Вакцинирован БЦЖ, рубчик

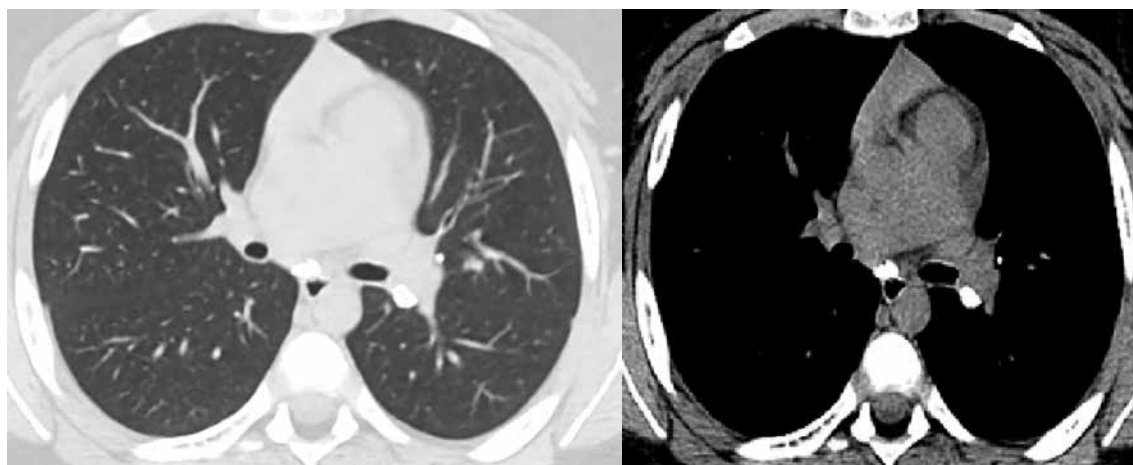


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки ребенка Б., 8 лет. Обызвествления в бифуркационных и бронхопульмональных лимфатических узлах слева

5 мм. В анамнезе пищевая аллергия на пшено в дошкольном возрасте (сыпь, бронхоспазм) — 2 эпизода. Динамика проб Манту с 2 ТЕ: 2013 р 4 мм, 2014 р 8 мм, 2015 р 7 мм, 2016 р 10 мм, 2017 р 11 мм. В 2018–2019 гг. пробы Манту не ставили. Проба с АТР октябрь 2020 р 11 мм ареола 15 мм. QuantiFERON тест положительный. По результатам иммунодиагностики направлен в противотуберкулезный диспансер (ПТД). В ноябре 2020 г. выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки: «Единичные кальцинаты в S₈ правого легкого и S₉ левого легкого. Массивное обызвествление в бронхопульмональной группе ВГЛУ справа, более мелкие кальцинаты в паратрахеальной, трахеобронхиальной, бифуркационной группах лимфоузлов» (рис. 3). На ФБС: «Устье верхнедолевого бронха сужено на 1/3 за счет отека и давления извне». Диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной, трахеобронхиальной, бронхопульмональной слева, бифуркационной групп в фазе неполной кальцинации, осложненный очагами отсева в S₈ правого легкого и S₉ левого легкого. Сопутствующий диагноз: Ожирение II–III ст. (масса 45 кг). Начат III РХТ в составе: изониазид 0,45; рифампицин 0,45; этамбутол 1,0; пиразинамид 1,0.

Через 15 дней от начала лечения у ребенка развились повышение температуры до 39 °С, головная боль, тошнота, рвота, сыпь на коже туловища. Консультация инфекциониста — данных за инфекционную патологию нет (проведены тесты для исключения инфекционных заболеваний, паразитарных инвазий). Уровень трансаминаз в сыворотке и другие клинические и биохимические показатели крови и мочи оставались в пределах нормы. Рифампицин был временно отменен, проведена десенсибилизирующая терапия, в результате чего вышеуказанные симптомы исчезли. В дальнейшем у мальчика подтвердилась непереносимость рифампицина в виде гриппоподобного син-

дрома (тошнота, сыпь, диарея, озноб, подъем температуры до 39–40 °С), что повторялось еще двукратно при попытке возобновления приема рифампицина в день приема. В связи с этим рифампицин был отменен окончательно и заменен на протионамид. Переносимость измененного режима была удовлетворительной, отмечалось повышение уровня мочевины до 487 мкмоль/л (норма у детей до 12 лет 120–330 мкмоль/л). Временно переводился на прием пиразинамида через день. Других НПР выявлено не было.

Интенсивная фаза составила 60 доз. Фаза продолжения 120 доз: изониазид 0,45, пиразинамид 1,0 амбулаторно. После проведения основного курса лечения констатирован «Клинически излеченный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с формированием остаточных изменений в виде крупных кальцинатов ВГЛУ». Таким образом, у ребенка в процессе лечения по III РХТ отмечалась индивидуальная непереносимость рифампицина, проявившаяся токсико-аллергической реакцией в виде гриппоподобного синдрома. Данный вид НПР может протекать под маской ОРВИ или другого инфекционного заболевания и требовать дифференциальной диагностики. Подтверждением его является исчезновение симптоматики после отмены рифампицина и повторное ее появление в случае назначения. Гриппоподобный синдром требует полной отмены и замены рифампицина на другой препарат.

Клинический пример № 2

Девочка Р., 4 года (2015 г.р.). Уроженка Таджикистана. В Санкт-Петербурге с возраста 1 год. Перенесла пневмонию в 2018 г. Вакцинирована БЦЖ, рубчика нет. В анамнезе аллергические реакции не выявлены.

Динамика проб Манту с 2ТЕ: 2017 р 2, 2018 отр, 2019 р10, 2019 г. проба с АТР р 10.

Имела ранее неизвестный туберкулезный контакт с тетей, приехавшей из Таджикистана в 2018, дополнительных сведений о контакте нет.

При обследовании на туберкулезном отделении: состояние удовлетворительное. Масса 16,4 кг, рост 110 см. Жалоб нет. Внешне без симптомов интоксикации. Кожа чистая. Множественные мелкие периферические лимфоузлы, в остальном без особенностей. Клинический анализ крови: гемоглобин 126 г/л, эритроциты $4,74 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $6,9 \times 10^9/л$, полиморфноядерные 0%, сегментоядерные 39%, эозинофилы 3%, лимфоциты 53%, моноциты 5%, СОЭ 5 мм/ч. Биохимический анализ крови без патологии при поступлении и в течение всего периода наблюдения. Результаты анализов мокроты и промывных вод бронхов на МБТ отрицательны всеми методами. Обследование на гельминты, лямблии — отрицательные.

МСКТ органов грудной клетки при поступлении в стационар в октябре 2019 г.: «Единичные, нечетко очерченные очаги в S_{1-2} левого легкого. Увеличенные парааортальные и бронхопульмональные лимфатические узлы слева с мелкими включениями солей кальция» (рис. 4).

Диагноз: первичный туберкулезный комплекс S_{1-2} левого легкого в фазе инфильтрации МБТ(-).

Начата терапия по стандартному III РХТ (изониазид 0,15; рифампицин 0,15; пиразинамид 0,3; этамбутол 0,25). Через месяц после начала химиотерапии клинический анализ крови выявил эозинофилию: гемоглобин 125 г/л, эритроциты $4,83 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $5,6 \times 10^9/л$, полиморфноядерные 2%, сегментоядерные 32%, эозинофилы 10%, лимфоциты 47%, моноциты 9%, СОЭ 8 мм/ч. Терапия была продолжена с добавлением антигистаминного препарата (цетиризин по 5 капель 2 раза в сутки) с контролем через 10 дней, эозинофилия была купирована. Однако через 14 дней анализ крови вновь выявил нарастание эозинофилии уже до 20%, других патологических изменений в клиническом и биохимическом анализах крови не выявлено, клинических проявлений аллергии не было. Препараты были временно отменены с проведением курса десенсибилизирующей терапии (цетиризин по 5 капель 2 раза в сутки), сорбента (полиметилсилоксана полигидратзостерин 7,5 г 2 раза в сутки) 7 дней. Обследование на гельминты — отрицательный результат.

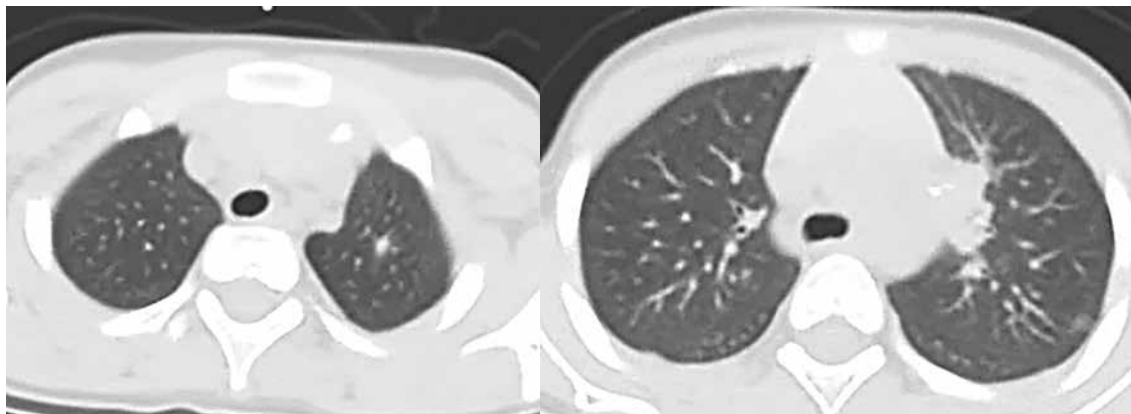


Рис. 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки ребенка Р., 4 лет (в начале лечения): очаг в S_{1-2} левого легкого, увеличенные внутригрудные лимфатические узлы бронхопульмональной группы слева с участками кальцинации

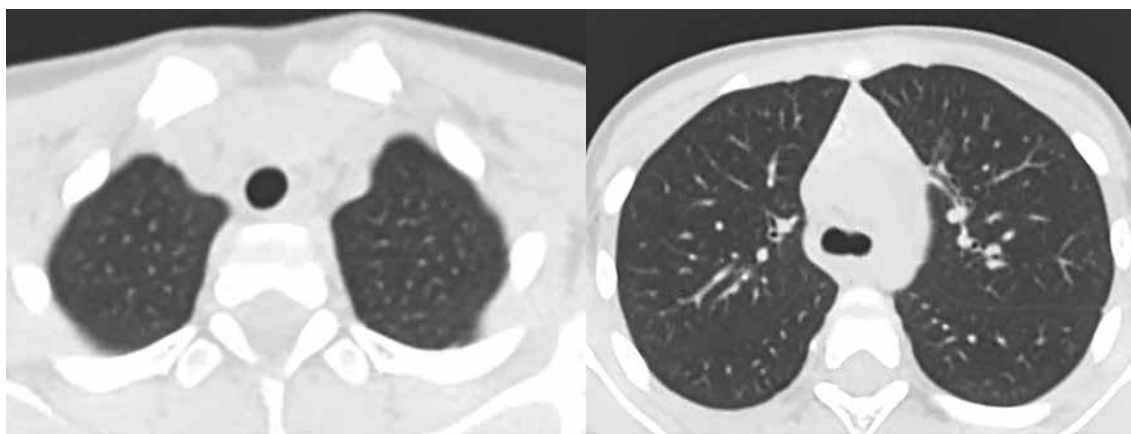


Рис. 5. Компьютерная томография органов грудной клетки ребенка Р., 4 лет (в конце лечения): очаг в S_{1-2} левого рассосался, уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы слева

Через 14 дней терапия была возобновлена при нормальном содержании эозинофилов и проведена полностью согласно III режиму (общая продолжительность 7 мес). В процессе лечения еще дважды отмечалась эозинофилия до 14 и до 8%, купированная назначением антигистаминных препаратов без отмены химиотерапии. Лечение было эффективным. По данным МСКТ произошло рассасывание очагов в S_{1-2} левого легкого и уменьшение внутригрудных лимфатических узлов слева (рис. 5). Таким образом, у ребенка отмечалась изолированная эозинофилия в клиническом анализе крови, достигающая тяжелой степени, что требовало однократной временной отмены ПТП, а в дальнейшем — повторных курсов антигистаминных препаратов.

Обсуждение результатов

Данное исследование направлено на изучение НПР аллергической природы, возникающих во время химиотерапии туберкулеза у детей, так как в научной литературе им уделено значительно меньше внимания, чем токсическим реакциям. Из 146 детей, получающих ПТП, у 56 детей (38,3%) отсутствовали НПР при проведении интенсивной фазы химиотерапии. Нежелательные побочные реакции с аллергическими проявлениями в сумме наблюдались у 37,0% детей, чаще, чем чисто токсические (24,7%). В том числе только аллергического характера реакции наблюдались у 21,9% детей и токсико-аллергического характера — у 15,1%. Наиболее частым проявлением аллергических НПР была бессимптомная эозинофилия (81,2%), преобладала легкая степень. Тяжелая эозинофилия (20% в клиническом анализе крови и более) отмечалась у 3 детей, из них у 2 изолированно и у одного сопровождалась кожными высыпаниями. Токсико-аллергические НПР заключались в сочетании признаков аллергии в виде эозинофилии и/или кожных высыпаний и нарушений со стороны различных органов и систем и требовали временной отмены (или замены) препаратов, значительно чаще, чем чисто аллергические реакции. Наличие в анамнезе аллергических реакций и заболеваний способствовало возникновению аллергических НПР у детей. Другим фактором, который ассоциировался с НПР аллергического типа, было наличие ПТК в легочной ткани. Можно предположить, что это обусловлено определенным аллергическим компонентом развития первичного аффекта, по сравнению с более распространенной формой первичного туберкулеза — туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. Мы не получили данных о том, что применение IV РХТ увеличивает шанс появления аллергических НПР. По данным источников литературы, назначение IV РХТ увеличивает риск НПР, однако в подавляющем большинстве случаев за счет токсических реакций, тогда как аллерги-

ческие составляют от 1/3 до единичных случаев [5, 7, 8, 20]. Вместе с тем аллергические реакции у детей могут приобретать тяжелый характер: некупируемая эозинофилия, развитие DRESS-синдрома [21]. Прием амикацина, по нашим наблюдениям, не ассоциировался с чисто аллергическими реакциями, однако в группе детей со смешанными (токсико-аллергическими) проявлениями он достоверно чаще присутствовал в схеме лечения по сравнению с детьми без НПР. Считается, что рифампицин является индуктором частых иммуноаллергических осложнений — у больного может сформироваться псевдогриппозное состояние или гриппоподобный синдром (лихорадка, появление заложенности и носа, болей в суставах и пр.) [22, 23]. В представленном клиническом примере описан гриппоподобный синдром у ребенка 8 лет, развившийся на прием рифампицина в составе III РХТ. Мы встретили в научной литературе только два описания случаев гриппоподобного синдрома на рифампицин у взрослых [22, 24] и ни одного у детей. Возникновение гриппоподобного синдрома в нашем наблюдении потребовало замены препарата. Второй приведенный клинический пример иллюстрирует наиболее частую аллергическую реакцию у детей — изолированную эозинофилию, которая имела рецидивирующий характер, но ее удалось купировать антигистаминными препаратами и сорбентами с сохранением РХТ, клинические симптомы не развились. Лабораторный мониторинг позволяет своевременно выявлять бессимптомные НПР, в том числе аллергические и токсико-аллергические, предупреждать развитие более тяжелых реакций. Разработка лабораторных тестов, позволяющих определить уровень сенсибилизации организма ребенка к отдельным ПТП, была бы полезна для предупреждения НПР аллергического и токсико-аллергического типа.

Выводы

1. Аллергические реакции у детей в процессе химиотерапии ТБ встречались с частотой 21,9%. Преобладала изолированная эозинофилия, которая только в единичных случаях достигала высокой (более 20%) степени — у 3 детей. Токсико-аллергические реакции встречались с частотой 15,1%, сопровождалась клинико-лабораторными отклонениями со стороны печени и других органов, чаще требовали временной отмены лечения по сравнению с чисто аллергическими НПР.
2. Отягощенный аллергологический анамнез увеличивает риск развития аллергических НПР в 2,8 раза, а наличие первичного аффекта в легочной ткани в 3,1 раза.
3. Ранний возраст, применение IV РХТ, наличие амикацина в схеме лечения, осложненный/распространенный характер процесса, гиперергический характер пробы Манту и пробы с АТР не ассоциировались с повышенным риском аллергических НПР.

Список литературы

1. Лозовская М.Э., Никифорова Н.Н., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге. Педиатр 2018; 9 (5): 5–12. [Lozovskaya M.E., Nikiforenko N.A., Klochkova L.V., Vasilyeva E.B., Mosina A.V. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in Saint Petersburg. *Pediatr* 2018; 9 (5): 5–12 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED955-12.
2. Борзакова С.Н., Рейзис А.Р. Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63 (3): 91–97. [Borzakova S.N., Rejzis A.R. Principles of diagnosis and therapy of drug-induced liver injury in children with tuberculosis. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63 (3): 91–97 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-91-97.
3. Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Носкова О.М., Быкова И.А. Аномалии конституции и туберкулезная инфекция у детей. Педиатр 2017; 8 (3): 62–68. [Yarova Yu.A., Lozovskaya M.E., Vasil'eva E.B., Klochkova L.V., Noskova O.M., Bykova I.A. Anomalies of the constitution and tuberculosis infection in children. *Pediatr* 2017; 8 (3): 62–68 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8362-68.
4. Graham S.M. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatric respiratory reviews* 2011; 12 (1): 22–26. doi: org/10.1016/j.prrv.2010.09.005.
5. Laghari M., Talpur B.A., Sulaiman S.A.S., Khan A.H., Bhatti Z. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis. *International journal of mycobacteriology* 2020; 9 (3): 281–288. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_75_20. PMID: 32862161.
6. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. М.: Медицина, 1980: 280 [Хоменко А.Г. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Moscow: Medicina, 1980: 280 (In Russ.)]
7. Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В. Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких 2021; 99 (3): 29–33. [Gubkina M.F., Hohlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yuhimenko N.V. Tolerability of individual chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2021; 99 (3): 29–33 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-3-29-33.
8. Зубова Е.Д., Тахтоходжаева Г.Р., Сенчихина О.Ю., Киселевич О.К., Юсубова А.Н., Власова Е.Е. Нежелательные побочные реакции у детей и подростков при применении в схемах химиотерапии туберкулеза препаратов второго и третьего ряда. Туберкулез и социально значимые заболевания 2021; 1: 45–53. [Zubova E.D., Tahtohodzhaeva G.R., Senchihina O.Yu., Kiselevich O.K., Yusubova A.N., Vlasova E.E. Adverse events in children and adolescents in tuberculosis chemotherapy with second and third-line drugs. *Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya* 2021; 1: 45–53 (In Russ.)]
9. Климов Г.В., Ершова Н.Г., Богданова Е.В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом. Туберкулез и социально значимые заболевания 2018; 4: 42–47. [Klimov G.V., Ershova N.G., Bogdanova E.V. Adverse reactions in the TB treatment of children. *Tuberkulez i social'no-znachimye zabolevaniya* 2018; 4: 42–47 (In Russ.)].
10. Хитева А.Ю., Панова Л.В., Овсянкина Е.С. Побочные реакции на химиотерапию у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, после хирургического лечения. Вестник ЦНИИТ 2018; 3: 60–64. [Hiteva A.Yu., Panova L.V., Ovsyankina E.S. Side effects of chemotherapy in children and adolescents with pulmonary tb after surgery. *Vestnik CNIIT* 2018; 3: 60–64 (In Russ.)]. doi: 10.7868/S2587667818030081.
11. Morris S.K., Giroux R.J., Consunji-Araneta R., Stewart K., Baikie M., Kakkar F., Kitai I. Epidemiology, clinical features and outcomes of incident tuberculosis in children in Canada in 2013–2016: Results of a national surveillance study. *Archives of Disease in Childhood* 2021; 106 (12): 1165–1170. doi: 10.1136/archdischild-2021-322092.
12. Мартыанова Е.П. Переносимость антибактериальных препаратов при длительной терапии туберкулеза у детей и подростков: авт. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 17 с. [Mart'yanova E.P. Tolerability of antibacterial drugs in long-term therapy of tuberculosis in children and adolescents. Thesis for a Candidate's degree in medicine. Moscow, 1984: 17 (In Russ.)].
13. Авербах М.М., Гергерт В.Я. Иммунологические аспекты переносимости противотуберкулезных препаратов. Вестник ЦНИИТ 2019; 3 (8): 65–73. [Averbah M.M., Gergert V.Ya. Immunological aspects of intolerance of antituberculosis drugs. *Vestnik CNIIT* 2019; 3 (8): 65–73 (In Russ.)]. doi:10.7868/S2587667819030099.
14. Евсеева Н.И., Губкина М.Ф., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю. Результаты использования стандартного и модифицированного III режима химиотерапии при лечении ограниченных туберкулезных процессов у детей. Вестник ЦНИИТ 2018; 4 (21): 38–45. [Evseeva N.I., Gubkina M.F., Yuhimenko N.V., Petrakova I.Yu., Hohlova Yu.Yu. The outcomes of standard and modified chemotherapy regimen III in treatment of local forms of TB in children. *Vestnik CNIIT* 2018; 4 (21): 38–45 (In Russ.)]. doi: 10.7868/S2587667818040052.
15. Сапожникова П.А., Никишова Е.И., Перхин Д.В., Марьяндышев А.О. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Архангельской области. Туберкулез и болезни легких 2012; 8: 44–49. [Sapozhnikova P.A., Nikishova E.I., Perhin D.V., Mar'yandyshchev A.O. Diagnosis and treatment of multi-drug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the Arkhangelsk region. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2012; 8: 44–49 (In Russ.)].
16. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом (обзор). Туберкулез и болезни легких 2010; 87 (8): 3–12. [Borzakova S.N., Aksenova V.A., Rejzis A.R. Drugs of defeat liver in children with tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2010; 87 (8): 3–12 (In Russ.)].
17. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Аллергические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Вестник ЦНИИТ 2019; № 1 (6): 59–67. [Ivanova D.A., Borisov S.E. Allergic reactions during treatment of new pulmonary tb patients. *Vestnik CNIIT* 2019; 1 (6): 59–67 (In Russ.)]. doi: 10.7868/S2587667819010060.
18. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М.: Медицинское информационное агентство. 2007: 248. [Mishin V.Yu. Medical complications of combined chemotherapy of pulmonary tuberculosis. М.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo 2007: 248 (In Russ.)].
19. Мишин В.Ю., Завражнов С.П., Митронин А.В., Григорьев Ю.Г., Аксенова К.И., Дейкина О.Н., Мишина А.В., Морозов И.А. Фтизиатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 520 [Mishin V.Yu., Zavrazhnov S.P., Mitronin A.V., Grigor'ev Yu.G., Aksenova K.I., Dejkina O.N., Mishina A.V., Morozov I.A. Phthisiology. Moscow: GEOTAR-Media, 2015: 520 (In Russ.)].

20. Хохлова Ю.Ю. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: авт. дис. ... канд. мед. наук. М., 2020: 18. [Hohlova Yu.Yu. Chemotherapy of respiratory tuberculosis in children exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis: Thesis for a Candidate's degree in medicine. Moscow, 1984: 17 (In Russ.)].
21. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Крушинская Е.А., Хитева А.Ю., Пискунова О.А. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких 2021; 99 (10): 35–39. [Panova L.V., Ovsyankina E.S., Krushinskaya E.A., Khiteva A.Yu., Piskunova O.A. Efficacy and safety of short course chemotherapy regimens in older children and adolescents with multiple and extensive drug resistant respiratory tuberculosis. Tuberkulez i bolezni legkih 2021; 99 (10): 35–39 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39.
22. Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Крюков Э.Р. Случай гриппоподобного синдрома у больного легочным туберкулезом на фоне приема рифампицина (случай из практики). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание 2021 (6): 39–43. [Naumov A.G., Shprykov A.S., Kryukov E.R. A case of flu-like syndrome in a patient with pulmonary tuberculosis while taking rifampicin (case from practice). Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. e-edition 2021 (6): 39–43 (In Russ.)]. <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-6.pdf> (дата обращения: 02.03.2023). doi: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-6.
23. Дубровская Н.А. Клинико-иммунологические проявления побочного действия рифампицина при лечении туберкулеза легких: дис. канд. мед. наук. М., 1984: 21 [Dubrovskaya N.A. Clinical and immunological manifestation of rifampicin-induced adverse reactions in TB treatment: Thesis for a Candidate's degree in medicine. Moscow, 1984: 21 (In Russ.)].
24. Calaquian L.L., De A. Rifampin-associated flu-like syndrome in a Patient undergoing treatment for a device-related infection. Cureus 2020 Dec 28; 12 (12): e12336. doi: 10.7759/cureus.12336.

Поступила в редакцию: 04.06.2023 г.

Сведения об авторах:

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

Мотов Игорь Юрьевич — ассистент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: jesuigor123@mail.ru; ORCID 0009-0004-7555-7847;

Новик Геннадий Айзикович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней им. профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: ga_novik@mail.ru; ORCID 0000-0002-7571-5460;

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

Дифференциальная диагностика микобактериальной инфекции легких

М.В. Павлова¹, А.И. Анисимова², Е.В. Истомина¹, Н.В. Сапожникова²,
Л.И. Арчакова¹, И.С. Маменко¹, П.К. Яблонский^{1,3}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Противотуберкулезный диспансер № 5, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский государственный университет

Differential diagnostics of disseminated processes in the lungs

M. Pavlova¹, A. Anisimova², Ye. Istomina¹, N. Sapozhnikova²,
L. Archakova¹, I. Mamenko¹, P. Yablonskiy^{1,3}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²TB Dispensary No. 5, St. Petersburg

³St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Введение. Диссеминированные процессы в легких (ДПЛ) — это гетерогенная группа патологических состояний, общим признаком которых является рентгенологический синдром легочной диссеминации.

Цель: повышение эффективности диагностики диссеминированных процессов легких микобактериальной этиологии. **Материалы и методы исследования.** В отделении терапии туберкулеза легких были проанализированы медицинские карты 183 пациентов с диагнозом (при поступлении в клинику) «диссеминированный процесс в легких неясной этиологии (МКБ-10: Z03.0)». Диагноз верифицирован у всех пациентов: диссеминированный туберкулез легких доказан у 91 пациента, микобактериоз органов дыхания — у 59 человек, саркоидоз органов дыхания — у 20, неспецифическое воспаление — у 7; опухоли злокачественной природы — у 5 и силикоз — у 1 больного. В дальнейшем проанализировано 150 пациентов с доказанной микобактериальной инфекцией. **Результаты.** В сравнительном аспекте установлены достоверно значимые отличия туберкулезной и микобактериальной инфекции (микобактериоза): туберкулезом

достоверно чаще болеют мужчины, поражение, как правило, верхнедолевой локализации (82,4%), положительный тесты (Диаскинтест и T-spot) установлены у 89%, наличие бронхоэктазов достоверно реже у пациентов с туберкулезом. У всех пациентов с туберкулезом диагноз подтвержден наличием положительного посева на МБТ или ДНК МБТ методом ПЦР. При микобактериозе чаще болеют женщины (93,2%), нижнедолевая локализация процесса и двусторонние поражения установлены у 94,9%, в том числе наличие бронхоэктазов — у 38 (64,4%). Достоверно чаще отрицательный Диаскинтест или T-spot. В анализе мокроты выделены НТМБ дважды или в смывах с бронхов методом посева на плотных или жидких питательных средах. **Заключение.** Микобактериальные инфекции легких (туберкулез и микобактериоз) имеют статистически значимые отличия по таким признакам, как пол, локализация поражения, наличие бронхоэктазов и результатов таких тестов, как Диаскинтест и T-spot.

Ключевые слова: туберкулез легких, микобактериоз органов дыхания, рентгенологические особенности, бактериологическая верификация

Summary

Introduction. Disseminated lung disease (ZL) is a heterogeneous group of pathological conditions, the common feature of which is the radiological syndrome of pulmonary dissemination. The purpose of this study was to study clinical and radiological features in patients with pulmonary TB and mycobacteriosis. **Research materials and methods.** Medical records of 183 patients with a diagnosis (upon admission to the clinic) of disseminated lung process of unknown etiology (ICD10-Z03.0) were analysed at the pulmonary TB therapy department. The diagnosis was verified in all patients: disseminated pulmonary tuberculosis proven in 91 patients, mycobacteriosis of the respiratory organs in 59 patients, sarcoidosis of respiratory organs in 20 patients, nonspecific inflammation in 7 patients, oncology in 5 patients, and silicosis in 1 patient. Subsequently, 150 patients with proven mycobacterial infection were analyzed. **Results.** Upon

comparison, honestly significant differences between tuberculosis and mycobacterial infection (mycobacteriosis) have been established: tuberculosis is significantly more common in men, with the lesion, as a rule, of the upper lobe localization (82.4%), positive tests (Diaskin and Tspot) were found in 89%, bronchiectasis was significantly less common in patients with tuberculosis. In all patients with tuberculosis, the diagnosis was confirmed positive culture for MBT or MBT DNA by PCR. **Conclusion.** Mycobacterial infections of the lungs (tuberculosis and mycobacteriosis) have statistically significant differences in patients' gender, lesion localization, presence of bronchoectases, and the results of such tests as Diaskin and Tspot.

Keywords: pulmonary tuberculosis, mycobacteriosis of respiratory organs, radiological features, bacteriological verification

Введение

Диссеминированные процессы в легких (ДПЛ) — это гетерогенная группа патологических состояний, общим признаком которых является рентгенологический синдром легочной диссеминации. Более 150 заболеваний характеризуются синдромом легочной диссеминации. Чаще всего рентгенологическим синдромом диссеминации представлены следующие заболевания: диссеминированный туберкулез легких, саркоидоз органов дыхания, экзогенные аллергические альвеолиты, опухолевые диссеминации и микобактериозы легких [1–5]. Диагностика диссеминированного туберкулеза легких из-за многообразия симптомов, изменений со стороны лабораторных анализов и рентгенологической картины бывает неоднозначной, поскольку эти проявления могут наблюдаться при других нозологиях [6, 7]. Дифференциальная диагностика диссеминаций представляет определенные трудности и нередко приводит к гипо- или гипердиагностике туберкулеза органов дыхания, саркоидоза и микобактериозов легких. В последнее время отмечается рост заболеваемости микобактериозами. Это связано с увеличением количества больных с хроническими неинфекционными заболеваниями легких, ростом частоты заболеваний со сниженным иммунным статусом и увеличением количества и качества их диагностики [8]. С появлением новых, более точных и совершенных диагностических методик идентификации КУМ появилась возможность более раннего подтверждения диагноза микобактериозов. В России отсутствуют статистические данные о распространенности микобактериозов и данные о видовой структуре

нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), особенностях эпидемиологии. Значительной проблемой является отсутствие нормативных документов, регламентирующих основные этапы проведения лабораторной диагностики данной группы заболеваний и их лечения.

Совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики микобактериальных инфекций легких в современных условиях позволит значительно уменьшить диагностические ошибки при легочной диссеминации.

Цель

Повышение эффективности диагностики диссеминированных процессов легких микобактериальной этиологии.

Материалы и методы исследования

В отделении терапии туберкулеза легких были проанализированы медицинские карты 183 пациентов с диагнозом (при поступлении в клинику) «диссеминированный процесс в легких неясной этиологии».

Пациентам выполнен стандартный клинико-диагностический минимум: лабораторные анализы, анализы мокроты методами посева на МБТ на жидкие и плотные среды или ДНК МБТ методом ПЦР, Диаскинтест и тест T-spot, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Также всем пациентам выполнена стандартная бронхоскопия с взятием смывов из бронхов и чрезбронхиальная щипцовая биопсия или криобиопсия легкого под рентгеноскопическим контролем из зон, наиболее измененных по данным МСКТ.

Результаты

На основании проведенных клинико-рентгенологических, лабораторных, инструментальных методов исследования диагноз был верифицирован: диссеминированный туберкулез легких — у 91 пациента, микобактериоз органов дыхания — у 59, саркоидоз органов дыхания — у 20, онкология — у 5, неспецифическое воспаление в легких — у 27, силикоз — у одного больного (рисунок).

Таким образом, микобактериальная этиология поражения легких составила 74% всех случаев диссеминированных изменений легких. В дальнейшем проанализировано 150 пациентов с доказанной микобактериальной инфекцией.

Диагноз диссеминированного туберкулеза легких доказан у 91 (61,7%) пациента, при этом у 10 пациентов (11%) установлена широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ); множественная лекарственная устойчивость микобактерий к препаратам (МЛУ МБТ) выявлена у 39 (42,9%) человек, и у 42 (46,1%) пациентов была сохранена лекарственная чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам. Пациентов-мужчин с диссеминированным туберкулезом было 55 (60,5%), женщин значительно меньше — 36 (39,5%). Возраст пациентов с диссеминированным туберкулезом легких колебался от 18 до 55 лет. Симптомы интоксикации у пациентов с туберкулезом определялись у 34 (37,4%), в основном у лиц старшего возраста. Наблюдались клинические проявления диссеминированного туберкулеза: повышение температуры до субфебрильной, слабость, недомогание, со стороны клинических показателей крови — умеренное увеличение СОЭ и реже увеличение количества лейкоцитов. В группе с туберкулезом органов дыхания были диагностированы двусторонние диссеминированные процессы у 75 (82,4%) человек, что достоверно чаще по сравнению с односторонними, которые выявлены лишь у 16 (17,6%) пациентов. Рентгенологическая картина при туберкулезе представлена диссеминацией, преимущественно в верхних отделах легких у 83 человек (91,2%), нижнедолевые процессы встречались значительно реже — у 8 человек (8,8%).

Пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) показали у большинства больных положительные результаты — 81 (89%), лишь у 10 человек (11%) Диаскинтест оказался отрицательным. Патоморфологическое исследование биоптата при туберкулезе выявило преобладание гранулематозной реакции с некрозом, наличием КУМ при окрашке препарата по Цилю–Нильсену.

В сравнительном аспекте мы проанализировали 59 пациентов с доказанным диагнозом микобактериоза легких, что составило 39,3%.



Рисунок. Факторы риска

Среди пациентов с микобактериозом органов дыхания преобладали женщины, соответственно 55 (93,2%), мужчин было всего 4 (6,7%) человека. Возраст пациентов с микобактериозами составил в среднем от 45 до 69 лет. При ретроспективном анализе установлены следующие факторы риска, которые наблюдались при микобактериозе легких и могли косвенно способствовать развитию болезни: бронхоэктазы (64,4%), курение в анамнезе (22,0%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (15,6%), бронхиальная астма (БА) (15,6%) и сердечно-сосудистые заболевания (15,6%), заболевания желудочно-кишечного тракта (9,1%), сахарный диабет (6,8%) (см. рисунок).

Диаскинтест — пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным показали отрицательный результат у 52 (94,5%) больных ($p < 0,001$), достоверно реже по сравнению с больными туберкулезом. В анамнезе пациентов с микобактериозами выявлены бронхоэктазы у 38 (64,4%), ХОБЛ — у 9 (15,3%), БА — у 9 (15,3%), СД — у 4 (6,8%) больных. Важным фактом является курение в настоящем или далеком прошлом — у 13 (22%) человек. Больные микобактериозами жаловались на кашель с трудно отделяемой мокротой, нередко на субфебрильную температуру, одышку при физической нагрузке.

Клиническая картина заболевания микобактериозами зависит от длительности течения процесса, распространенности воспалительных изменений по типу бронхоолита и наличия бронхоэктазов. Среди пациентов с микобактериозами преобладали двусторонние процессы — у 56 (94,9%), односторонние поражения — у 3 пациентов (5,1%).

Рентгенологическая картина диссеминированных микобактериозов у 26 (61%) пациентов в основном

представлена двусторонней диссеминацией в сочетании с выраженными бронхоэктазами у 38 (64,4%) (бронхоэктатическая форма); у 9 (15,3%) человек — диссеминация в легких сочеталась с полостями распада — полостные формы микобактериоза, и у 12 (20,3%) — ограниченная форма диссеминированного процесса, отличалась крупными очагами — очаговая форма микобактериоза. Среди возбудителей микобактериозов в 72,9% (43) наблюдений преобладала MAC-инфекция; *M. chelonae* отмечалась в 11,9% (7), *M. kansasii* — в 11,9% (7), *M. fortuitum* — всего лишь в 3,4% случаев (2).

У пациентов с микобактериозом легких выявлена тотальная лекарственная устойчивость НТМБ к определяемым препаратам в 57,6% (34), у 42,4% (25) пациентов наблюдалось сохранение лекарственной чувствительности к макролидам (кларитромицин) и другим антибактериальным препаратам, таким как фторхинолоны, аминогликозиды и линезолид.

Таким образом, по представленным данным микобактериозом чаще болеют женщины, имеющие факторы риска: бронхоэктазы, курение в анамнезе, ХОБЛ, БА. Рентгенологически преобладает двустороннее поражение легких с локализацией процесса в средних и нижних отделах обоих легких ($p < 0,001$), у которых результат Диаскинтеста в 94,5% оставался отрицательным ($p < 0,001$). При гистологическом исследовании у больных микобактериозом определялись изменения в виде гранулематозного воспаления без некроза. Туберкулезом чаще болеют мужчины, пробы с АТР (Диаскинтест) достоверно чаще были положительными по сравнению с больными микобактериозом. При туберкулезе достоверно чаще преобладают верхнедолевые локализации процесса ($p < 0,001$). В ходе ис-

следования бронхоэктазы у пациентов с микобактериозами выявлены достоверно чаще по сравнению с туберкулезными больными ($p < 0,001$); при туберкулезе преобладали гранулемы с некрозом и наличием КУМ при окраске препарата по Цилю–Нильсену.

Основным методом дифференциальной диагностики между туберкулезом и микобактериозом легких остаются культуральные исследования диагностического материала (мокрота, трахеобронхиальный смыв, ткани легкого и др.), однако выявлены факторы, по которым эти заболевания имеют статистически значимые различия: пол, локализация, односторонность или двусторонность поражения, наличие бронхоэктазов и таких тестов, как Диаскинтест и Т-spot.

Выводы

1. На основании проведенных клинико-рентгенологических, лабораторных, инструментальных исследований диагноз был верифицирован у 183 пациентов: диссеминированный туберкулез легких — у 91 (44,8%) пациента, микобактериоз органов дыхания — у 59 (29,1%), саркоидоз органов дыхания у 20 (9,8%) человек, неспецифическое воспаление в легких — у 7 (13%), онкологические заболевания — у 5 (2,5%), силикоз — у одного больного.

2. Среди диссеминированных поражений легких первое место занимает микобактериальная инфекция (73,9%): туберкулез — у 44,8%, микобактериоз — у 29,1%.

3. Пациенты с туберкулезом и микобактериозом статистически значимо различались по таким факторам, как пол, локализация, односторонность или двусторонность поражения, наличие бронхоэктазов и таких тестов, как Диаскинтест и Т-spot.

Список литературы

1. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт. Практическая медицина 2011; 3 (51): 39–50. [Guntulova L.D., Borisov S.E., Solovyeva I.P., Makarova M.V., Khachaturiyants E.N. Mikobacteriosis in Mycobacteriosis in phthiisipulmonology: a review of literature and own experience. Prakticheskaya meditsina 2011; 3 (51): 39–50 (In Russ.)].
2. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М. Диссеминированные заболевания легких в практике семейного врача. Российский семейный врач 2012; 16 (2): 16–22. [Il'kovich M.M., Novikova L.N., Il'kovich Yu.M. Disseminated lung diseases in the practice of a family doctor. Rossiyskiy semeynyy vrach 2012; 16 (2): 16–22 (In Russ.)]. doi: 10.17816/RFD2012216-22.
3. Зимица В.Н., Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Кулабухова Е.И., Русакова Л.И., Фесенко О.В. Микобактериозы: современное состояние проблемы 2017; 19 (4): 276–282. [Zimica V.N., Degtyareva S.Y., Beloborodova E.N., Kulabukova E.I.,

Rusakova L.I., Fesenko O.V. Mycobacteriosis: the current state of the problem. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2017; 19 (4): 276–282 (In Russ.)].

4. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В., Ковалев А.М., Барышников Л.А., Неняйкин С.С. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала. Инфекция и иммунитет 2017; 7 (3): 285–291. [Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Zhestkov A.V., Kovalev A.M., Baryshnikova L.A., Nenyaykin S.S. Comparative analysis of methods of identification of non-tubercular mycobacterium, selected from clinical material. Infektsiya i immunitet 2017; 7 (3): 285–291 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-285-291.
5. Jorgensen J.H., Carroll K.C., Funke G., Landry M.L., Richter S.S., Warnock D.W. Manual of Clinical Microbiology. 11th ed. 2015; 1: 536–570. doi: 10.1128/9781555817381.
6. Старкова Д.А., Журавлев В.Ю., Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Куликова О.Н., Нарвская О.В. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России. Туберкулез и болезни легких 2019; 97(6): 16–22.

[Starkova D.A., Zhuravlev V.Yu., Vyazovaya A.A., Solovyova N.S., Kulikova O.N., Narvskaya O.V. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients mycobacteriosis in the territories of the Northwestern Federal District of Russia. Tuberculosis and lung diseases 2019; 97 (6): 16–22 (In Russ.). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22>.

7. Conger N.G., O`Connell R.J., Laurel V.L., Olivier K.N., Graviss E.A., Williams-Bouyer N. Mycobacterium simiae outbreak associated

with water supply hospital. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2004; 25: 1050–1055. doi: 10.1086/502342.

8. Rossi M., Flepp M., Telenti A., Schiffer V., Egloff N., Bucher H., Vernazza P., Bernasconi E., Weber R., Rickenbach M., Furrer H. Disseminated M. avium complex infection in the swiss HIV cohort study: declining incidence, improved prognosis and discontinuation of maintenance therapy. Swiss Med. Wkly. 2001; 131: 471–478. doi: 10.4414/smw.2001.09728.

Поступила в редакцию: 05.09.2023 г.

Сведения об авторах:

Павлова Мария Васильевна — 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;

Анисимова Анастасия Ильинична — врач-фтизиатр Противотуберкулезного диспансера № 5; 195067, Санкт-Петербург, Бестужевская ул., д. 48; e-mail: anisimova_59@mail.ru; ORCID 0000-0003-4991-3663;

Истомина Евгения Викторовна — врач-фтизиатр Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0000-0003-0477-7338;

Сапожникова Надежда Валентиновна — кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр Противотуберкулезного диспансера № 12; 190103, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 152А; ORCID 0000-0003-0977-3002;

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbniif_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988;

Маменко Игорь Сергеевич — кандидат медицинских наук, стажер-исследователь научно-исследовательской лаборатории «Интервенционная пульмонология» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0000-0002-8370-8594;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор по медицинской деятельности, 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.

История патологоанатомических исследований туберкулеза в НИИ фтизиопульмонологии (1923–2023)

Б.М. Ариэль, З.С. Земскова, О.И. Шацилло

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

The research history of tuberculosis' anatomical pathology in the Petrograd — Leningrad — Saint Petersburg's phthisio-pulmonological institute (1923–2023)

B. Ariel, Z. Zemskova, O. Shacillo

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Патологоанатомические исследования составляли существенную и неотъемлемую часть научных изысканий института на всем протяжении его вековой истории, будучи тесно связанными на всех этапах с решением наиболее актуальных задач клиники и эпидемиологии туберкулеза в широком смысле слова. Это касается как общей нозологии туберкулеза, так и конкретной патоморфологии того или иного органа. Рассмотрены три этапа патологоанатомических исследований: 1) первые два десятилетия, когда анализировались преимущественно секционный материал и проблематика патогенеза туберкулеза, воспроизведенного экспериментально; 2) 1940-50-е годы, когда наряду с посмертным и экспериментальным началось прижизненное исследование биопсийного и операционного материала и 3) последние 60 лет, когда прижизненное исследование биопсийного и операционного материала вышло на передний план и стало преобладающим. Показано, что развитие патологоанатомических исследований в институте шло в ногу со временем, с эволюцией представлений о сущности и морфодинамике структурных изменений при туберкулезе, когда одни, казалось бы, вполне устоявшиеся и непоколебимые взгляды сменялись другими, дополняющими и корректирующими их в том или ином отношении.

Ключевые слова: туберкулез, патологическая анатомия, история

Summary

The research in anatomical pathology's area always formed inherent substantial part of the scientific activities of the phthisio-pulmonological institute during the whole century of its history. It was closely connected with the clinical and epidemiological treatment of tuberculosis on every stage and in the widest sense of the definition. This refers to the general nosology of tuberculosis as well as to the particular pathological morphology of each organ.

Represented are three periods of anatomical pathology's research: 1) the two initial decades, during this time one analysed foremost the excision's materials and problems associated with the tuberculosis' pathogenesis under experimental conditions; 2) 1940th and 1950th, when alongside with the post mortem- and experimental research one started to investigate the biopsy's and operational excision of living patients; and 3) the last 60 years when exactly this type of research on living patients became predominant.

It is proven that the level of research in the anatomical pathology's area was always up to date and coherent with the evolution of the scientific views on essence and morphological dynamics of structural changes in tuberculosis' process, when seemingly unshakeable opinions were substituted or overturned by the newest ones, sometimes correcting or complementing the predecessors.

Keywords: tuberculosis, anatomical pathology, research history

**Светлой памяти Наталии Владимировны
Корнетовой**

Ne quid falsi audeat, ne quid veri non audeat historia.
Cicero

*Да убоится история какой бы то ни было лжи,
да не убоится она какой бы то ни было правды.*
Цицерон

Введение

Патологическая анатомия, ставшая на твердую почву со времен Д.Б. Морганьи (1682–1773), который ввел в медицину анатомическую мысль и показал, что болезни связаны с определенными структурными изменениями внутренних органов, нашла себе достойное место в исследованиях двух ленинградских институтов (туберкулеза и костно-суставного туберкулеза) буквально с первых же лет их существования. Это касается как общей методологии патологоанатомических исследований, так и их методов. «Уж лучше совсем не помышлять об отыскании каких бы то ни было истин, — считал Р. Декарт, — чем делать это без всякого метода». И с первых же лет существования обоих институтов патологоанатомические исследования были поставлены на самый высокий уровень в полном сознании того, что «структура — это самое главное. Ведь без структуры нет никакой раздельности. А если в предмете нет никакой раздельности, то это значит только то, что мы не можем приписать ему никаких свойств, ведь всякое свойство предмета уже вносит в него какую-то раздельность» [1].

В работах Б.П. Угрюмова [2–4] анализировался опыт проведения клинко-анатомических параллелей при туберкулезе легких. Расхождение клинического и анатомического диагнозов в институте составляло всего лишь 2%. Установлено, что во многих случаях нераспознанной остается каверна у больных с профузным кровотечением и ранним летальным исходом. Максимальное число ошибок наблюдалось при диссеминированном туберкулезе, особенно при наличии небольшой каверны. Еще один сложный случай — это дифференциальная диагностика каверны и ограниченного пневмоторакса. У большинства больных, поступавших с пневмотораксом, каверны не были распознаны. Б.П. Угрюмов рекомендовал пользоваться термином «кавернозный» взамен определений «язвенный», «ульцерозный», «деструктивный» и т.п. с возможно более точным указанием локализации каверны в каждом отдельном случае и числа каверн.

Исследования Б.П. Угрюмова сыграли немалую роль в формировании понятия фиброзно-кавернозного туберкулеза. При наличии каверны имеются еще и очаговые изменения, создающие своеобразную мо-

заичную картину и отличающие фиброзно-кавернозный туберкулез от многих других заболеваний легких. Б.П. Угрюмов счел необходимым ввести в обиход обозначения сливных и рассеянных очагов, полагая, что сливной характер очаговых изменений прогностически более неблагоприятен. Совсем не редки были ошибки при диагностике туберкулезного менингита, туберкулезного нефрита и туберкулеза кишечника.

Наблюдения Б.П. Угрюмова не утратили своего значения и в настоящее время, когда широко распространилось убеждение, что туберкулез кишечника встречается только в случае далеко зашедшего легочного туберкулеза. Все дело в том, что туберкулез кишечника может протекать клинически незаметно, без упорных поносов, без болей в животе и т.п. По данным Б.П. Угрюмова, при доказанном патологоанатомически туберкулезе кишечника у 54% больных реакция Грегерсена давала отрицательный результат. Кроме того, туберкулез кишечника наблюдался и при начальных формах туберкулеза легких.

Расхождения диагнозов при туберкулезе кишечника были обусловлены еще и тем, что в истории болезни не указывалась точная локализация воспалительного процесса. Вблизи баугиниевой заслонки он встречался в 42% случаев. У 18% больных поражалась исключительно *соеcum*, у 16% больных — только *colon* и у 14% больных — только *duodenum*, *jejunum* и *ileum*. У больных с нефротуберкулезом плохо диагностировались даже распространенные творожистые поражения. При почти полном отсутствии объективных и субъективных данных исследование мочи у таких больных помогало диагностике крайне недостаточно. В 5,6% наблюдений анатомически диагностировался амилоидоз почек, хотя изменений со стороны мочи не было.

Немаловажный интерес представляют и работы Б.П. Угрюмова [4] о морфологии перифокальных процессов при туберкулезе. Им был описан своеобразный процесс, когда в центре инфильтрата на фоне хорошо сохранившейся легочной ткани образуется казеоз, окруженный лимфоцитами, почти без участия эпителиоидных клеток и образования бугорков, а вокруг находятся резко расширенные альвеолы с альвеолярными фагоцитами и жидкий экссудат почти без примеси клеток.

Успехи хирургической клиники П.Г. Корнева сделали необходимым изучение патогенеза костно-суставного туберкулеза, и в 1925 г. клиническая лаборатория института была преобразована в научно-исследовательскую лабораторию, которую возглавил известный патологоанатом М.Э. Мандельштам.

Новой лаборатории предстояло выяснить: как часто туберкулезный артрит начинается с поражения суставных оболочек; можно ли рассматривать крупный

костный очаг в качестве своего рода инфаркта; как получить в эксперименте хронический костный туберкулез и выяснить его патогенез.

М.Э. Мандельштам и А.Н. Чистович [5, 6] показали, что туберкулезный артрит начинается с появления в костном мозге очагов специфического воспаления, то есть с «первичного остита», при прогрессирующем развитии которого воспалительный процесс распространяется с кости на синовиальную оболочку.

При решении второго вопроса М.Э. Мандельштам опирался на результаты гистологического исследования, показавшего, что развитие туберкулезных очагов в костях есть результат роста бугорков; туберкулезные эмболы ни разу не были обнаружены.

Отвечая на третий вопрос, М.Э. Мандельштам воспроизвел общую туберкулезную диссеминацию, заражая кроликов внутривенно культурой бычьего туберкулеза. Большая часть животных при этом погибала на протяжении 1-го месяца после заражения с обилием бугорков в легких и внутренних органах, а также в костном мозге. При заражении в коленный сустав развивались острый туберкулезный гонит и общая туберкулезная диссеминация с преимущественным вовлечением легких и смертью спустя 4 мес. При заражении в селезенку продолжительность заболевания составляла 2,5–7 мес, и на фоне общей диссеминации обнаруживались крупные творожистые очаги в костях, в том числе в позвонках.

Проблема экспериментального моделирования хронического костного туберкулеза, имитирующего костный туберкулез человека, была оригинально решена путем введения микробной культуры в коленный сустав кроликов, троекратно вакцинированных БЦЖ. У таких животных длительность заболевания увеличивалась до 1,5 лет и более.

Патологоанатомические исследования на операционном и секционном материале, а также в эксперименте позволили получить общее представление о патогенезе костно-суставного туберкулеза и нашли отражение в простой схеме, предложенной П.Г. Корневым. Это полностью согласуется с классическим определением костно-суставного туберкулеза, принадлежащим М.А. Скворцову [7]: «Туберкулезное поражение костной системы... чаще всего происходит в период генерализации первичного комплекса, в тех случаях, когда первичный туберкулезный очаг, возникающий у огромного большинства людей в раннем детстве, не заживает гладко, а начинает давать метастазы по лимфатическим или кровеносным путям... При этом развивается или общая милиарная сыпь, быстро кончающаяся смертью, или же возникают лишь ограниченные туберкулезные очаги в отдельных внутренних органах, ведущие к хроническому их поражению. В этом по-

следнем случае говорят о так называемом органном туберкулезе (*Organphthise*), одним из видов которого и является в громадном большинстве случаев туберкулез костей».

Работы А.Н. Чистовича и его школы

Основная заслуга А.Н. Чистовича и его школы состоит в том, что все вопросы рассматривались в широком биологическом аспекте с привлечением трудов И.И. Мечникова, Н.Н. Аничкова и Н.И. Пирогова [8]. Именно Н.И. Пирогову принадлежит заслуга изучения туберкулеза *en toutes lettres* (т.е. полностью, без каких-либо сокращений. — *Б.М.А.*), когда весь анализ базируется на сочетанном использовании клинических, патологоанатомических и экспериментальных данных. И в этом усматривал основную заслугу Н.И. Пирогова И.П. Павлов: «Ясными глазами гениального человека, на самых первых порах, при первом прикосновении к своей специальности — хирургии — он открыл естественно-научные основы этой науки: нормальную и патологическую анатомию и физиологический опыт (т.е. эксперимент. — *Б.М.А.*) и в короткое время настолько на этой почве установился, что сделался творцом в своей области».

Круг работ А.Н. Чистовича не замкнулся в границах лаборатории института хирургического туберкулеза, но вовлек кафедры патологической анатомии ВМА им. С.М. Кирова и Педиатрического института, прозекутуру больницы им. К. Маркса и другие городские прозекутуры. Соработниками А.Н. Чистовича в институте туберкулеза стали Э.С. Раскина, Г.И. Вавилин и С.М. Кузнецова, в институте хирургического туберкулеза — И.С. Виноградов, Д.К. Хохлов, В.Н. Георгадзе и Д.М. Крылов, на кафедре патологической анатомии ВМА им. С.М. Кирова — Н.И. Гольштейн, А.И. Зернов, Н.Н. Слоницкая и Н.А. Чарторижский. Их исследования шли в ногу со временем, и это подтверждается ниже изложением результатов конкретных работ. *Verba movent, exempla trahunt* (в переводе с латыни: слова побуждают, а примеры ведут за собой, убеждают).

Были описаны необычные формы первичного туберкулеза легких без казеозно-некротических изменений в лимфоузлах при скудной лимфогематогенной диссеминации. У таких больных отмечалось рассасывание творожистых масс в легочных очагах и в бронхопульмональных лимфоузлах.

Изучение гематогенного туберкулеза показало, что важнейшие особенности анатомической картины поражения органов определяются степенью остроты процесса: обильная общая мелкоочаговая диссеминация — при остром течении и прогрессирование легочных изменений на фоне затихания в других органах — при продолжительном заболевании.

При внутривенном заражении кроликов развиваются преимущественно экссудативная реакция и творожистый некроз. При заражении в почки, печень или семенники воспалительный процесс становится гораздо менее стремительным, и в легких преобладает продуктивная реакция.

В работах А.Н. Чистовича и его сотрудников было показано, что изолированное поражение той или иной кости, легких и других органов вследствие гематогенной генерализации инфекции является лишь кажущимся. На самом деле оно протекает на фоне одновременного поражения многих органов и рубцевания в них туберкулезных очагов.

Первичное инфицирование может не сопровождаться формированием типичного первичного комплекса. Тогда началом заболевания является общая туберкулезная диссеминация с образованием многочисленных воспалительных очагов во внутренних органах, лимфоузлах, костях и т.д. При вторичном туберкулезе воспаление начинается в виде вспышки вокруг старых очагов, сформировавшихся в период первичного инфицирования. Вспышка воспаления вокруг них сопровождается скудной лимфогематогенной диссеминацией типа «*tuberculosis miliaris discreta*», трансформирующейся в острый крупноочаговый или милиарный туберкулез.

Такие взаимосогласованные смены одних форм туберкулеза другими А.Н. Чистович и Н.И. Гольштейн [8] наблюдали во время Великой Отечественной войны у умерших в состоянии истощения, связанного с алиментарной дистрофией и хроническим колитом. Это были случаи первичного туберкулеза у тяжело раненых в бедро, кости и органы таза. По данным С.М. Кузнецовой [9], при огнестрельном ранении, проникающем в легкие с очаговыми изменениями, активация воспаления вблизи раневого канала возможна лишь у истощенных больных; механическое повреждение туберкулезных очагов имеет второстепенное значение.

Все свои исследования патологоанатомы института проводили совместно с фтизиатрами и рентгенологами. С.М. Кузнецова и А.Н. Чистович [9] сопоставляли рентгенологические картины инфильтрата и его анатомические структуры, выявляемые при исследовании патологоанатомических препаратов, хранившихся в музее кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии. Они доказали, что ранний инфильтрат есть не что иное, как очаг казеозной пневмонии и начало легочного туберкулеза взрослых. У тяжелейших больных, вернувшихся из плена после окончания войны, встречалась иная форма, когда туберкулез начинался из множественных гематогенных отсеков.

А.Н. Чистович и Н.И. Гольштейн [8] провели гистолографическое исследование легких 11 000 больных

(sic!), умерших от нетуберкулезных заболеваний, и не обнаружили свежих изолированных туберкулезных очагов в верхушках. Найденные там очаги были проявлением обильной диссеминации, связанной с первичным инфицированием, или же скрытой диссеминации. А.Н. Чистович объяснил основные клинические особенности раннего инфильтрата, обнаруженные С.М. Кузнецовой, его склонность к деструкции и скоротечности степенью выраженности казеозно-пневмонических изменений на фоне прежних диссеминаций, главным источником которых служит каверна. Речь идет о бронхогенной диссеминации, доказательством чего является наличие пробок из аспирированных казеозных масс в мелких бронхах.

До поры до времени оставался туманным морфогенез каверны. В.Н. Георгадзе, Г.И. Вавилин, Е.И. Володин и соавт. [10] получали крупноочаговый диссеминированный туберкулез с преимущественным поражением легких и кавернизацией при подкожном заражении кроликов микобактериями бычьего типа или при внутривенном заражении кроликов, вакцинированных БЦЖ. Внутривенное заражение кроликов путем прокола грудной стенки вызывало одностороннее поражение легких с образованием каверны и скудной общей диссеминацией, порою даже отсутствовавшей. Творожистые массы в очагах поражения подвергались гнойному расплавлению, в связи с чем очищение каверны было замедленным и неполным. Активному очищению каверны от густого гнойного экссудата и затиханию общих воспалительных изменений способствовала длительная антибактериальная терапия. При затихании воспалительных изменений вокруг каверны в легких формировались кистовидные полости, а при прекращении лечения возникала вспышка, когда в стенках полостей и в окружающей ткани развивались крупноочаговые и кавернозные поражения.

Необходимость закономерного получения кавернозного туберкулеза назрела в те годы, поскольку решались вопросы стрептомицинолечения и обозначились контуры лекарственной устойчивости микобактерий. Патоморфологические и экспериментальные исследования показали, что затихание воспалительного процесса в условиях применения специфической химиотерапии происходит так же, как и при успешном неспецифическом лечении: никакой особенной репарации, свойственной именно воздействию стрептомицина, не было обнаружено. При длительной стрептомицинолечении каверна утрачивала способность быть источником бронхоорганного обсеменения.

В исследованиях А.И. Зернова [11] было установлено, что лечение туберкулезного менингита во многих случаях приводит не к излечению, а лишь к хронизации,

когда развиваются облитерация сосудов и гемодинамические расстройства. Такой патоморфоз был связан с запоздалым началом лечения или с дефектами его проведения. В некоторых случаях стрептомицинотерапии диссеминированного туберкулеза никакого различия в патологоанатомических изменениях в сравнении с нелеченными больными не наблюдалось.

Лекарственный патоморфоз туберкулеза обращал на себя внимание и при хирургическом лечении после завершения химиотерапии. В легких, экстирпированных по поводу кавернозного туберкулеза, А.И. Зернов отмечал затихание воспалительных изменений; вокруг каверны формировались кистовидные полости, а при прекращении лечения возникали вспышки в стенках таких полостей и в окружающей легочной ткани с развитием крупноочаговых и кавернозных поражений. В инкапсулированных очагах с завидным постоянством обнаруживались микобактерии, правда, в меньшем количестве, чем в отсутствие химиотерапии.

Патологоанатомы института принимали активное участие в оценке результатов хирургического лечения туберкулеза легких, берущего начало в послевоенные годы. Рассматривалась роль хирургического вмешательства *per se* как травмы, которая, как было показано в исследованиях военной поры, является фактором, способным вызвать обострение туберкулезного воспаления и неуклонное прогрессирование заболевания.

С.М. Кузнецова [12] изучила истории болезни 522 легочных больных, оперированных в институте в 1948–1958 гг. У 187 из них в послеоперационном периоде и далее на протяжении 3 лет туберкулез прогрессировал, и 38 больных умерли. У 158 из 187 больных вспышки туберкулеза наблюдались в течение первых 2 лет после операции, у остальных — на протяжении 3-го года. У 9 больных наблюдалось стремительное прогрессирование туберкулеза в оставшемся легком.

В легких и их частях, экстирпированных по поводу туберкулеза, С.М. Кузнецова и Э.С. Раскина [12] описали активное прогрессирование воспалительного процесса и ликвидацию пневмонических изменений, рубцевание и инкапсуляцию бугорков и мелких некротических фокусов. Систематическое исследование этого вопроса в патологоанатомическом аспекте принадлежит Э.С. Раскиной. Она изучала оставшиеся легкие у больных, погибших в первые дни после операции, и причины смерти. В одних случаях больные умирали от осложнений, связанных с операцией (шок, кровопотеря, сердечная недостаточность, пневмония), в других же — от прогрессирования туберкулеза. У ряда больных причиной смерти была пневмония, вызванная аспирацией бактерий в оставшееся легкое, когда во время операции в него попадало содержимое каверны.

А.Н. Чистович [12] пришел к неутешительному выводу, что фтизиохирургия легких, несмотря на ее громадные достижения, не придерживается общих принципов подхода к туберкулезному больному, успешно реализованных П.Г. Корневым при разработке показаний к оперативному вмешательству при костно-суставном туберкулезе. Никак не проявлялся взгляд на больного туберкулезом легких как страдающего общим заболеванием. Удалялся обычно клинически доминирующий очаг, а не все патологически измененные ткани. У истощенных легочных больных или при развитии истощающих осложнений (например, бронхиальных свищей, эмпиемы плевры) очаги туберкулеза, оставленные в организме и бывшие неактивными в момент хирургического вмешательства, раньше или позже активировались и губили больного.

Общая клиничко-анатомическая направленность работ А.Н. Чистовича [13] нашла выражение в характеристике туберкулом, а также в дифференциальной диагностике очаговых форм и ранних инфильтратов. Среди умерших от прогрессирующего туберкулеза не встретилось ни одного случая, когда туберкуломы служили источником диссеминации, и это подтвердило ту точку зрения, что образование туберкуломы есть проявление высокой резистентности организма. Следовательно, диагноз туберкуломы нельзя рассматривать как прямое указание на целесообразность резекции легкого.

Исчерпывающие исследования Э.С. Раскиной и А.Н. Чистовича [13] о природе туберкуломы и о ее диагностике должны были, казалось бы, поставить точку в данной проблеме, однако и в настоящее время приходится неоднократно сталкиваться с неоправданно частой диагностикой туберкуломы легких. В связи с этим возвращение к дискуссии становится неизбежным, и оно было предпринято в работах Б.М. Ариэля, рассмотренных ниже. По-видимому, это вполне оправданно, ведь *repetitio est mater persuadendi* (повторение — это мать убеждения).

А.Н. Чистович [8] предложил оригинальную патогенетическую классификацию туберкулеза, в чем ощущалась существенная нужда, поскольку широкая диспансеризация, вакцинация БЦЖ, внедрение специфической терапии, хирургических методов лечения и т.п. заставили по-новому осветить вопрос об излечимости туберкулеза. «Как только мы узнали, что болезнь — это не что иное как жизненный процесс в измененных условиях, концепция исцеления трансформировалась в проблему сохранения или восстановления нормальных условий существования», — совершенно справедливо считал Р. Вирхов. Соглашаясь с ним, А.Н. Чистович имел в виду перспективы борьбы с туберкулезом и возможность *restitutio ad integrum* именно в таком клиничко-морфологическом понимании излечимости.

Патологоанатомическое исследование костно-суставного туберкулеза было успешно продолжено В.А. Талантовым, и в итоге сложилось целостное представление об этой патологии с основания института и до 1964 г. Речь идет, главным образом, об исследовании туберкулезного спондилита (ТС) в докторской диссертации «Патологическая анатомия туберкулеза позвоночника» [14]. В.А. Талантов проследил эволюцию туберкулезных очагов в позвоночнике у 154 больных, он изучил развитие натечных абсцессов и изменения спинного мозга у больных с параличами. У 52 больных материал был получен прижизненно при оперативных вмешательствах на позвоночнике (1954–1963), в 102 случаях — на аутопсии (1934–1964). Изучались гистотопографические срезы позвоночника и проводилось сопоставление патологоанатомических данных с результатами рентгенографии извлеченной части позвоночника и рентгенологического исследования.

Обнаружено своеобразие патологоанатомических изменений в различные временные периоды: в довоенный (1934–1940), в период войны и первые послевоенные годы (1941–1950) и в послевоенные годы, с началом эры специфической противотуберкулезной терапии (1951–1964). Анализ секционных наблюдений показал, что при ТС поражения локализовались большей частью в грудном отделе позвоночника. У 30% больных имелись и другие костно-суставные поражения, у 28% — туберкулез легких, у 30% — лимфаденит, у 15% — туберкулез почек. Обнаружено своеобразие патологоанатомических изменений в послевоенные годы (1951–1964), с началом эры специфической терапии.

Что касается первых двух периодов, то В.А. Талантов подтвердил данные А.Н. Чистовича, изучавшего ТС в те же годы; в группе 30 больных, умерших в 3-й период наблюдения (1941–1950), выявились новые особенности: сопутствующие спондилиту костно-суставные поражения встречались реже, число свищей уменьшилось, поражения почек наблюдались в 3 раза реже, чем у умерших во 2-й период, а поражения кишечника не наблюдались ни разу. Туберкулезный менингит и милиарный туберкулез наблюдались только у 4 из 30 больных, истощение и амилоидоз — у 12 больных. Причиной смерти остальных больных были различные осложнения, связанные с длительными параличами или сопутствующей патологией, например, с пороками сердца, а также послеоперационные осложнения (шок, тромбоз эмболия легочной артерии).

По данным В.А. Талантова [15], очаги воспаления при ТС возникают гематогенно, преимущественно в краевых отделах позвонков. Вначале это конгломераты бугорков, а в дальнейшем развивается экссудативная реакция и наблюдается резорбция костных балок остеокластами, величина которой коррелирует с величиной «внутриочагового давления», определяе-

мой степенью выраженности экссудативной реакции. Резорбция костного вещества осуществляется клетками эндоста и периоста, других же механизмов рассасывания кости, — пазушная резорбция, галистерез, рассасывание кости «перфорирующими сосудами» не существует. У детей разрушение позвонков более выражено, чем у взрослых. Это связано с более слабым иммунитетом у детей и большей распространенностью воспаления, а также с тем, что у детей более выражена способность костной ткани к деформации под давлением.

Натечные абсцессы при ТС образуются в надкостнице или в рыхлой соединительной ткани, покрывающей ее, в результате распространения воспаления с соседних костных очагов, а не вследствие растекания гноя из костного очага по поверхности позвоночника с отслойкой надкостницы. При переходе воспаления с позвоночника на мышцы в них развиваются туберкулезные очаги, а мышечные волокна атрофируются, некротизируются и распадаются.

Основной причиной спинномозговых расстройств при ТС является сдавление спинного мозга натечными абсцессами, тогда как перипахименингит, пахименингит и фиброз оболочек спинного мозга имеют второстепенное значение.

На протяжении нескольких десятилетий фундаментальные проблемы туберкулеза исследовал Э.Н. Беллендир. Это замечательный представитель Санкт-Петербургской научной школы, который в течение 15 лет был одним из ближайших учеников и соратников академика П.Г. Корнева, отстаивая и развивая его патогенетическую направленность борьбы с туберкулезом и примат хирургического лечения костно-суставного туберкулеза. Имея разностороннюю клиническую подготовку и богатейший опыт хирурга, он планировал свои научные разработки в соответствии с актуальными запросами клинической практики. Иное трудно себе представить, ибо клинические наблюдения (собственно клинические, биохимические, морфологические, иммунологические и т.п.) должны, по словам Клода Бернара, «предшествовать и подчинять себе экспериментальные исследования». Исходя из того, что экспериментальное изучение того или иного заболевания человека может оказать существенную помощь в борьбе с этим заболеванием, он считал, что прямой перенос данных эксперимента в клинику недопустим. Э.Н. Беллендир полагал, что туберкулез есть заболевание с многогранным патогенезом, который складывается из поражений, развивающихся под влиянием общих и местных факторов, в том числе иммунных, и нередко характеризуется реактивацией воспалительного процесса с последующей генерализацией.

С апреля 1964 г. в лаборатории экспериментальной патологии и хирургии внелегочного туберкулеза

ЛИХТа Э.Н. Беллендир целенаправленно разрабатывал методы моно-, би- и поликомпонентной пластики в костно-суставной хирургии. В 1969 г. он защитил докторскую диссертацию «Особенности восстановительных процессов при пластическом замещении костных полостей после удаления туберкулезных очагов в эксперименте», положившую начало циклу работ по реконструктивно-восстановительной хирургии туберкулеза и остеомиелита позвоночника. Были выявлены принципиальные различия роли и судьбы мягкотканых компонентов трансплантата и самого костного вещества. Мягкие ткани играют положительную роль, только оставаясь живыми и участвуя в онтогенезе, в противном же случае они задерживают развитие восстановительных процессов. Костная ткань сохраняет свои пластические свойства, несмотря на гибель остеоцитов. Регенерация кости при туберкулезном воспалении является замедленной, протекая при снижении остеогенетического потенциала материнской кости.

Наиболее благоприятные условия для регенерации кости складываются в полости, оставленной без замещения, «под кровяным свертком»; введение пластических материалов, рассасывающихся и замещающихся тканями реципиента, усложняет развитие восстановительных процессов. Некрэктомия является решающим фактором в развитии восстановительных процессов, тогда как пластическое замещение полостей играет вспомогательную роль. Восстановительные процессы при заживлении костных полостей после некрэктомии могут быть как ярко выраженными,

так и чуть заметными, что зависит от активности и распространенности туберкулезного воспаления, объема перифокальных изменений, от общего состояния макроорганизма и других факторов. В 2003 г. под руководством Э.Н. Беллендира была разработана универсальная и экономичная методика быстрой оценки биосовместимости новых пластических материалов в условиях эксперимента на лабораторных животных.

В результате экспериментальных исследований (более 5000 животных) и сотен клинических наблюдений в клинике год за годом шло накопление данных о патогенезе основных форм внелегочного туберкулеза и разрабатывались оригинальные методики микроциркуляторных исследований, что позволило получить представления о патогенезе внелегочного туберкулеза (рисунок).

Э.Н. Беллендир полагал, что гранулематозное воспаление и гиперергическая реакция ткани объясняют вариабельность морфологической картины при различных формах туберкулеза.

Он предложил оригинальную концепцию патогенеза туберкулезно-аллергических форм внелегочного туберкулеза, привлек внимание к «ревматическим маскам туберкулеза», а также к изучению туберкулеза лимфатической системы и кожи. В каждом случае внелегочного туберкулеза отдельные звенья патогенетической цепи могут быть выражены в различной степени или отсутствовать вовсе. Например, существуют туберкулезно-аллергические формы внелегочного туберкулеза (поражения глаз, синовиальной оболочки,



Рисунок. Патогенез внелегочного туберкулеза (по Э.Н. Беллендиру)

кожи и др.), при которых собственно туберкулезные очаги, будучи в неактивном состоянии, играют роль источников специфической сенсibilизации. Встречаются такие формы, когда быстрое прогрессирование специфического воспаления приводит к деструкции при минимальных неспецифических реакциях. Во всех случаях внелегочного туберкулеза ведущую роль играет первоначальное очаговое поражение, устранение которого хирургическим путем прерывает патогенетическую цепь и предупреждает развитие осложнений.

Э.Н. Беллендир и его школа показали, что для формирования первоначального очагового поражения необходимо наличие не только вирулентных возбудителей в кровеносном русле и соответствующего иммунного статуса организма, но и особых условий микроциркуляции.

Отдельное место в работах Э.Н. Беллендира занимает туберкулез лимфатических узлов. Они поражаются, как правило, лимфогенно при первичном туберкулезе, но возможно и гематогенное поражение, чаще всего при полиорганных формах. Лимфогенный механизм распространения инфекции играет ведущую роль в патогенезе не только туберкулеза периферических лимфатических узлов, но и в развитии абдоминального туберкулеза, в том числе мезаденита и его тяжелой формы — *tabes mesaraica*.

На основе изучения сосудистого звена патогенеза и общих закономерностей возникновения и развития основных локализаций внелегочных поражений при туберкулезе Э.Н. Беллендир предложил в 1986 г. оригинальную эволюционную патогенетическую классификацию внелегочного туберкулеза, выделив 4 этапа его патогенеза (таблица).

Сегодня мы с полным правом можем говорить о школе Э.Н. Беллендира, сформировавшейся в результате его настойчивой и целеустремленной работы с молодежью, прежде всего, в качестве руководителя диссертационными исследованиями. При общении с диссертантами он сохранял верность тем нормам общения ученика с учителем, которые сложились еще в годы его совместной работы с П.Г. Корневым. Этих принципов Э.Н. Беллендир придерживался столь

Таблица

Этапы патогенеза внелегочного туберкулеза

Этап	Описание
1 этап	Формирование первичного очага туберкулезного воспаления в пораженном органе
2 этап	Начальное распространение туберкулезного процесса из первичного очага на другие отделы пораженного органа
3 этап	Разгар клинических проявлений поражения органа
4 этап	Резко выраженное субтотальное или же тотальное распространение процесса в пораженном органе

неукоснительно, что мы в полном праве назвать их «категорическим моральным императивом Беллендира».

Э.Н. Беллендир и его ученики создали уникальную систему обоснования основных видов оперативного вмешательства при внелегочном туберкулезе. Под руководством Э.Н. Беллендира подготовлены 28 кандидатских и 4 докторские диссертации. К ним относятся диссертации И.С. Сулейманова (1965), К.Н. Коваленко (1969) и В.И. Горяшиной (1990). Моделированию туберкулезного коксартрита и омартрита посвящены диссертации Т.И. Молдавер (1971) и С.И. Мазуренко (2005). Проблемы костной и хрящевой трансплантации изучались в диссертациях Н.А. Советовой (1967), Н.К. Нестеровой (1969), Б.С. Турсунова (1969), Т.А. Лукашевич (1970), И.Н. Плодника (1972), С.К. Бояркиной (1981), В.В. Трошина (1986), И.У. Салмагамбетова (1989), А.А. Иванова (1989), Л.А. Дорофеева (1996), И.Г. Маракши (1974), М.С. Сердобинцева (2003).

Под руководством Э.Н. Беллендира были проведены экспериментальные исследования: в области туберкулеза глаз — И.Н. Песчанская (1977) и В.М. Хокканен (1990), в области мочеполювого туберкулеза — М.Б. Мазеев (1981), Р.К. Ягафарова (1999). Г.Д. Наконечным изучалась прижизненная микроциркуляция в почках в норме и при туберкулезном процессе, Н.Ю. Селянгиным разработана модель туберкулеза мужских половых органов; туберкулезу лимфатической системы посвящена диссертация Т.А. Савиной (1998). Последние работы Э.Н. Беллендира с участием А.Л. Чужова [16] связаны с изучением туберкулеза кожи.

Э.Н. Беллендир был автором научных работ по организационным вопросам и эпидемиологии внелегочного туберкулеза, составителем и редактором ряда методических рекомендаций, опубликовал программные аналитические статьи. В 1960–1970 гг. он был редактором двух изданий монографии П.Г. Корнева «Хирургия костно-суставного туберкулеза».

Анализируя результаты экспериментов с зараженными туберкулезом животными, у которых был индуцирован иммунодефицит путем введения глюкокортикостероидных гормонов и цитостатиков, Э.Н. Беллендир пришел к выводу, что распространение ВИЧ-инфекции приведет к росту заболеваемости туберкулезом с вовлечением лимфатических узлов. Наблюдаемое в настоящее время распространение ВИЧ/туберкулеза блестяще подтвердило эту догадку.

За цикл исследований по реконструктивно-восстановительной хирургии воспалительных заболеваний позвоночника (туберкулеза и остеомиелита) в 1993 г. Э.Н. Беллендир был удостоен Государственной премии России. Он автор 215 научных статей, 25 изобретений, 30 рационализаторских предложений, 2 из которых признаны отраслевыми по Министерству здравоохранения СССР; за способ костной пластики награжден серебряной медалью ВДНХ СССР. Sapiienti sat!

В последние 40 лет патологоанатомические исследования в институте проводились Б.М. Ариэлем совместно с сотрудниками института и других учреждений. Это были теоретические исследования сущности туберкулезного воспаления и его эволюции; практически ориентированные клинико-анатомические параллели и экспериментальные работы, представляющие интерес для дифференциальной диагностики туберкулеза и для оценки эффективности современной лекарственной терапии туберкулеза и его хирургического лечения; описания клинической казуистики, знание которой приобретает неоспоримо большое значение в процессе дифференциальной диагностики туберкулеза; работы по истории патологоанатомических исследований туберкулеза и другой патологии.

Методология изучения туберкулеза сравнительно редко затрагивается в литературе и как бы обходится стороной. А между тем именно она, как показали исследования, заслуживает самого пристального внимания. На первый взгляд может показаться, будто теоретические соображения далеки от конкретных проблем фтизиатрической клиники и представляют реальный интерес разве что в качестве еще одной метафизической проблемы. Между тем это далеко не так. От того, как относиться к причине (*causa*) и сущности (*ens*) болезни, не смешивая эти понятия, зависят и классификация туберкулеза, и определение его в нозологическом пространстве.

С теоретической точки зрения удобно представить себе инфекционный процесс как особый объект — Мм-систему [17]. Взаимодействие макро- и микроорганизма — в самом его определении, имманентно ему и осуществляется по типу обратной связи, весьма характерному для взаимодействующих биологических популяций. Возбудитель туберкулеза попадает в организм и вызывает в нем комплекс реактивных изменений. Это типичный замкнутый контур с отрицательной обратной связью в качестве основного регулирующего механизма. При туберкулезе взаимодействуют микобактерии (м-компонент системы) и клеточные популяции макроорганизма (ее М-компонент).

Строя концепцию Мм-системы для оценки взаимоотношений между возбудителями и макроорганизмом, Б.М. Ариэль отказался от традиционных представлений органопатологии о консерватизме органов и о строгой, заранее заданной последовательности развития морфологических изменений, обусловленной самим фактом заражения. Следуя А.А. Ухтомскому [18], с понятием «органа» надо связывать «не анатомическое, а скорее физиологическое представление», согласно которому орган представляет собой не морфологически сложившееся, статически постоянное образование, а «всякое временное сочетание сил, способных осуществить определенное достижение».

С учетом системного характера взаимодействия микобактерий с макроорганизмом анализ требует четкого подразделения индивидуальных и групповых свойств клеток, поскольку одно и то же явление имеет прямо противоположное значение, если рассматривать микобактерии и клетки макроорганизма порознь или же инфекционный процесс в целом. При туберкулезе эта диалектика представляется особенно яркой. С деструкцией исчезает лишь то, что утратило свое значение, и воссоздаются новые формы и межклеточные отношения. Творожистый некроз сперва расчищает путь для построения своеобразного провизорного органа иммунитета — гранулемы, а вслед за ее формированием обеспечивает ее постоянное и успешное обновление. В этом существенное сходство морфогенеза туберкулезного воспаления с эмбриональным формообразованием, сущность которого лучше всего выражается словами Нового Завета: «не оживет еще не умрет» (Кор. 15:36).

В ряде работ Б.М. Ариэля и соавт. отмечалось, что как только речь заходит о нозологическом аспекте, выделяются различные формы заболевания с учетом распространенности и локализации патологических изменений в легких, что характерно для наиболее старых классификаций, в том числе и для общей классификации инфекционных болезней, критикованной Л.В. Громашевским. Современная клиническая классификация туберкулеза также является несовершенной, поскольку перечисляет различные формы поражения легких и других органов, опираясь только на этиологию. Формы туберкулеза объединяет лишь то, что все они возникают при заражении микобактериями туберкулеза, однако это ничуть не объясняет их многообразия. Всеми признаками самостоятельной нозологической формы в соответствии с ее определением наделены, скорее всего, лишь отдельные проявления туберкулеза — милиарный туберкулез, казеозная пневмония и некоторые другие, редко встречающиеся формы.

В работах Б.М. Ариэля и соавт. было показано, что такие формы туберкулеза с жесткими клинко-морфологическими контурами являются, скорее всего, исключением. Правило же составляет огромное большинство других, лишь с натяжкой вписывающихся в прокрустово ложе нозологической формы. Традиционный анатомический диагноз, как бы ни был он точен в собственном анатомическом смысле, в настоящее время далеко не всегда приходится ко двору в клинике. Тяжелейшие анатомические повреждения — каверны в легких, частые кровохарканья, прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность, не являются смертельным приговором, хотя, если провести вскрытие мысленно, будут все основания считать, как писал М.П. Кончаловский [19], что в таком случае повреждения несовместимы с жизнью.

Теснота рамок для ограничения разнообразных заболеваний нозологическими единицами ощущается в клинике уже издавна; это относится не только к диагностике, но и к классификации туберкулеза, которая не может считаться устоявшейся до сих пор. А между тем все дело в том, какой принцип — нозологический (с его гипертрофированной оценкой этиологии заболевания) или синдромологический (делающий упор на сущность, заболевания, его патогенез), кладется в основу классификации. В статье «Некоторые теоретические аспекты патологической анатомии туберкулеза» авторы [20] писали, что, признавая односторонность, ограниченность микро- и макробиологической точек зрения на туберкулез как на нозологическую форму и отказавшись от обеих в пользу системного подхода, следует искать для замены подходящий клинический эквивалент. Им может стать клинический синдром туберкулеза.

Клинико-анатомические параллели, проведенные в статьях «Инфекционный процесс как взаимодействие паразита и хозяина на организменном уровне», «Физика и метафизика в методологии патологической анатомии туберкулеза» [21], «Формы легочного туберкулеза в понимании А.И. Струкова» [22] и во многих других преследовали цель привлечь внимание клиницистов, микробиологов и иммунологов к тому, что туберкулез — это отнюдь не нозологическая форма, а совокупность различных синдромов, границы между которыми четко определены всей эволюцией туберкулеза как инфекции. Такой подход важен и в практическом отношении, поскольку соответствующими лечебно-профилактическими мероприятиями развитие тяжелых прогрессирующих форм туберкулеза различного генеза можно пресечь. И, наконец, он важен и в эпидемиологическом плане, поскольку для правильной оценки панорамы современного туберкулеза необходимо точно знать количественные соотношения разных форм туберкулеза.

Не случайно заслуживают внимания такие классификации, в основу которых положена другая сторона патологического процесса — не этиология, а патогенез, то есть именно то, что, по терминологии Р. Вирхова, составляет его сущность (*ens morbi*). В pendant Э.Н. Беллендир показал, что патогенетический принцип является универсальным и может быть успешно использован при классификации всех прочих форм внелегочного туберкулеза, более того, внелегочного туберкулеза в целом. Очевидно, внелегочный туберкулез есть не нозологическая форма, а синдром. Все это справедливо *mutatis mutandis* и в отношении артритов, а именно той формы, которая получила название туберкулезно-аллергической. Этиологический фактор отходит тут на задний план, никак не определяя ни специфичности, ни распространенности па-

тологического процесса. Типичная легочная чахотка тоже не является нозологической формой с этой точки зрения. Это типичный синдром, и у разных больных он отличается особенностями местного иммунитета и кооперативными взаимодействиями иммунокомпетентных клеток, улавливаемыми современными иммуногистохимическими методами.

В работах Б.М. Ариэля и его сотрудников [23] специальное внимание уделялось поражению лимфатических узлов. Среди больных, оперированных по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза, первичный хронически текущий туберкулез встречается довольно часто, скрываясь большей частью под маской собственно фиброзно-кавернозного туберкулеза и других форм или даже неспецифической воспалительной патологии легких. Можно прийти к заключению, что кавернозный туберкулез легких первичного генеза и собственно фиброзно-кавернозный туберкулез, сходные в морфологическом и тем более в клинико-рентгенологическом плане, имеют одинаковую этиологию, но различную сущность, поскольку являются эквивалентным итогом патогенетически различных процессов, вовлекающих различные звенья местного иммунитета легких.

В совместных работах патологоанатомов, клиницистов, микробиологов и иммунологов института фтизиопульмонологии многие вопросы патоморфологии туберкулеза рассматривались в историческом разрезе. Результаты патологоанатомических исследований туберкулеза на протяжении последних 150–200 лет, в том числе проведенные в институте Б.П. Угрюмовым, А.Н. Чистовичем и другими учеными, дают фактический материал, подтверждающий теорию эволюции инфекции. Широко распространенные когда-то синдромы, например, генерализованный гематогенный, инфаркт легких или *tabes mesaraica* «вдруг» становятся относительно редкими, чтобы с течением времени вновь появиться с прежней частотой. На примере туберкулеза мы видим, как в настоящее время подтверждается пессимистический вывод Ш. Николля [24], считавшийся ошибочным, что уходящим инфекциям будут приходиться на смену новые, и в то же время не подтверждается оптимистический тезис В.А. Башенина [25], что основная тенденция эволюции инфекций есть их вырождение.

Патогенные микроорганизмы играют, несомненно, существенную роль в регуляции численности популяции своих «хозяев», но это лишь один из факторов эволюции инфекции. Чтобы не входить в противоречие с одним из важнейших принципов эволюционного учения, по которому эволюция организмов не исчерпывается эволюционными преобразованиями отдельных популяций и не подменяется ими, необходимо рассматривать эволюцию инфекций с системной точки зрения. При таком подходе роли возбудителей

и органов, где они пребывают, уравниваются. По-видимому, именно в эволюции формировались синдромы легочного и внелегочного туберкулеза. Есть все основания считать, что эти синдромы формировались параллельно. На это указывает, в частности, различие иммуноморфологии послепервичного легочного и органного (внелегочного) туберкулеза с преобладанием соответственно специфических и неспецифических стигм, характеризующих самостоятельные этапы эволюции иммунитета.

Заслуживает специального анализа соотношение эволюции и патоморфоза туберкулеза. Их не следует смешивать. В полном соответствии с критериями эволюционной теории изменение морфологии и клиники туберкулеза под влиянием современных методов лечения следует рассматривать как закономерную реакцию организма на изменение некоторых внешних факторов, то есть как модификацию, или определенную изменчивость Ч. Дарвина, не закрепляющуюся наследственно. Изучение клиники и патологической анатомии туберкулеза проходит, казалось бы, вдали от проблем эволюционного учения. Между тем здесь намечается точка соприкосновения теоретических и практических проблем. У больного туберкулезом спонтанно или же под влиянием терапии развиваются характерные морфологические реакции, ведущие к излечению. В пораженных тканях вырабатывается склонность к самоизлечению [26], и нужно отыскивать такие методы терапии, которые могли бы направить эту естественную тенденцию организма по пути реконвалесценции.

Патологоанатомическая диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза, успешно реализованные в институте, исходили из соображений о целесообразности проведения клинико-анатомических параллелей. Эволюционно-патогенетический подход к классификации туберкулеза с учетом его патоморфологии, разработанный А.Н. Чистовичем, П.Г. Корневым и Э.Н. Беллендиром, сыграл колоссальную роль в диагностике туберкулеза. Хлынувший в медицину второй половины XX в. поток различных методик отодвинул на задний план классические, давно оправдавшиеся подходы к патологии и диагностике. В связи с этим вспоминается давнее предостережение Т.П. Краснобаева [27]: «В последнее время в связи с развитием физической и коллоидной химии появилось много работ, недостаточно учитывающих клинические данные и спешащих к широким обобщениям и практическим выводам на основании главным образом лабораторных исследований. Они не только не обогащают наших знаний, но, наоборот, иногда затемняют положение дела».

Диагностика туберкулеза никогда не сводилась к аутопсии или биопсии как таковым. Она сложилась как многоплановый подход, в котором микроскопическое исследование является лишь одной из составных

частей наряду с рентгенологическим, биохимическим, серологическим и другими. Морфологическое исследование позволило дать объективную характеристику структурных изменений легочных и внелегочных поражений задолго до развития глубоких структурных изъянов. Это общее положение можно конкретизировать примером диагностики далеко зашедшей гематогенной генерализации у больных, не предъявлявших клиницисту никаких жалоб. Или же выявлением в легких бугорков совершенно случайно у больных с жалобами на осиплость.

Комплексная диагностика туберкулеза сложилась в институте именно в теснейшем контакте патологоанатомов и клиницистов с исчерпывающим обсуждением рентгенологических данных, результатов биохимического, иммунологического и бактериологического исследования. Наиболее информативным было исследование активности фермента аденозиндезаминазы [28], хотя и не при всех формах туберкулеза. Биохимическими, равно как и иммунологическими методами скорее всего лишь подтверждался туберкулез, когда налицо были достаточно веские основания подозревать его. Отмечались положительные иммунологические реакции на туберкулез, например, у больных раком легкого, что вполне закономерно, поскольку микобактерии и опухолевые клетки имеют родственные антигены (особенно когда это эпидермоидный рак) и дают перекрестные иммунологические реакции [29].

Диагноз, поставленный в патологоанатомической лаборатории института, в ряде случаев не находил подтверждения при пересмотре гистологических препаратов в других учреждениях. При обсуждении этой проблемы выяснилось, что материал, предназначенный для патологоанатомического исследования, разделялся на две части, одна из которых была исследована патологоанатомами института, другая же — патологоанатомами другого учреждения. Эта тактика чревата непредсказуемыми последствиями. Допустим, что исследуется материал больного с подозрением на туберкулезный спондилит. Разделяя операционный материал на две части и посылая их в разные учреждения, можно получить ответ от одного патологоанатома, что обнаружены неспецифические воспалительные изменения, а от другого — опухолевая ткань. И оба заключения вполне правомочны, поскольку каждый патологоанатом имел дело с разным материалом.

Обнаружение микобактерий не дает оснований считать диагноз туберкулеза решающим, если отсутствуют клиническая картина и та или иная морфологическая подоплека туберкулеза. А.А. Кисель считал, что даже если в тканях есть туберкулезная палочка, но нет клиники, диагноз туберкулеза становится проблематичным. Это говорилось в то время, когда биопсия и другие методы исследования не были так детально разработаны, как

в настоящее время, врачи же полагались в основном на клинические и рентгенологические данные.

Клинико-анатомические параллели и весь многолетний опыт работы лаборатории патоморфологии предостерегает от стандартной диагностики туберкулеза исключительно по бактериологическим данным с недооценкой результатов морфологического исследования. По словам И. Орта, известного ученика и преемника Р. Вирхова, бактериология туберкулеза и многих других заболеваний приобрела слишком большую власть во врачебных дискуссиях и в самом врачебном мышлении, и не лишним будет напомнить, что для патологии бактериология есть всего лишь один из источников познания, отнюдь не призванный быть господствующим над другими источниками, а находящийся в равноправных отношениях с ними.

Все сказанное относится *mutatis mutandis* и к положительным результатам полимеразной цепной реакции, которая может дать положительный результат и у нетуберкулезного больного. Например, микобактерии очень часто покоятся в лимфоузлах, даже обызвествленных, или в каком-либо старом очаге в легком. При возникновении острого воспаления или при росте опухоли с вовлечением этого очага в мокроте появляются палочки, тем не менее речь идет не о туберкулезе, а о пневмонии, раке или какой-то другой патологии.

Основные патоморфологические наблюдения в институте уже в течение многих лет базируются отнюдь не на аутопсийном материале, а на материалах хирургических операций и биопсий. Четко обозначилось принципиальное отличие исследования аутопсийного материала от прижизненного патологоанатомического исследования. В случае прижизненной диагностики в лабораторию попадает не *locus morbi* целиком, а всего лишь его незначительная часть, по которой нельзя судить о том, что имеется в данном органе на остальном протяжении. Кроме того, прижизненная диагностика вынуждена считаться с неравномерностью распределения патологических изменений в пораженном органе и чередованием минимальных, едва заметных, и максимальных изменений, не говоря уже о здоровых, избежавших поражения участках даже при запущенном, очень тяжело протекавшем заболевании. И поэтому априори трудно полагаться на то, что для патологоанатомического исследования был прислан тот эпицентр патологии, где сосредоточились наиболее важные в диагностическом плане изменения.

Туберкулез характеризуется крайним клинико-морфологическим разнообразием сам по себе, и каждую его форму можно рассматривать как отдельное заболевание. поскольку она порою имеет довольно мало сходства с другими формами, примером чего служат хотя бы тифобациллез Ландузи, милиарный туберкулез легких и другие гранулематозы, которым несть числа [30, 31].

Клинико-рентгенологические и патоморфологические параллели послужили поводом для частичного пересмотра прежних трафаретов и привлечения новых методов патоморфологического исследования, в том числе разработанных в институте методов изучения клеток-эффекторов иммунной системы, их кооперативных взаимоотношений, а также методов иммуногистохимии с количественной оценкой гистологических и иммунологических данных. Во всех случаях, подозрительных на туберкулез, в лаборатории патоморфологии проводилась целенаправленная бактериоскопия с поиском микобактерий. Учитывалась неравномерность их распределения в органах, особенно заметная, когда общее число микобактерий, как при аллергических формах, было невелико. Учитывалась также фенотипическая изменчивость микобактерий и существование L-форм, невидимых в тканях при традиционной микроскопии [32]. Обнаружился и реверс, когда бактериологическое исследование играло отрицательную роль в диагностике, примером чего может служить один поучительный пример. У больной с периферической лимфоаденопатией проводилось многократное биопсийное исследование шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов. Никаких специфических изменений не обнаруживалось. В последний раз наряду с гистологическим было проведено бактериоскопическое исследование мокроты, и в мазках было выявлено обилие микобактерий. Очевидно, такие результаты — вещи несовместные. В самом деле, дополнительное контрольное бактериологическое исследование дало отрицательные результаты, и в конце концов у больной была диагностирована злокачественная опухоль малого таза.

Заключение

Опыт патологоанатомического изучения туберкулеза, накопленный в институте за 100 лет, имеет непреходящую научную ценность; морфологическое своеобразие туберкулеза раскрыто как в целом, так и со многими нюансами. Речь идет не только о развернутом описании структурных изменений, но и о стремлении осознать сущность туберкулеза как патологии *sui generis*, как взаимодействия макроорганизма с микобактериями, а отнюдь не как реакции макроорганизма на патогенные факторы микобактерий. В этом видится отказ от господствующего в инфекционной патологии «микробиологического фетишизма», которым Л.В. Громашевский удачно заклеил преувеличение роли возбудителя в инфекционном заболевании. Очевидно, принципиальный отказ от «микробиологического фетишизма» откроет заманчивые перспективы изучения туберкулеза во всем его уникальном морфологическом разнообразии в новом свете.

Когда в организме определяются структурные изменения вследствие взаимодействия с генотипом возбудителя, учет свойств самого организма является столь же существенным, как и учет генотипа возбудителя. Эта широкая и реалистическая точка зрения принадлежит И.В. Давыдовскому [33], писавшему, что одна и та же инфекция при различных физиологических предпосылках может принимать значительно отличающиеся и даже совершенно отличные клинико-анатомические формы. Контакт патологоанатомов с бактериологами и клиницистами в случае диагностики туберкулеза, возможно, гораздо насущнее, чем при любой иной патологии.

И.В. Давыдовский [33, 34] на ряде впечатляющих примеров показал, и это его первый урок, что любой частный патологический процесс есть не что иное, как проявление общих биологических закономерностей, а патология, в сущности, неотделима от биологии и как ее неотъемлемая часть проливает свет на принципиальные вопросы жизни. Непреходящее значение имеют также второй и третий уроки И.В. Давыдовского, состоящие в том, что «закономерности микроструктур находятся в глубокой связи с закономерностями макроструктур» и что патологический и физиологический процессы принципиально тождественны, а их противопоставление не выдерживает критики, поскольку нет ни одного патологического процесса, не имеющего физиологического прототипа. Знание молекулярно-генетических механизмов влияния патогенных факторов возбудителей на клетку макроорганизма и ее органеллы лишь частично приближает к пониманию того, как складываются взаимоотношения между возбудителями и совокупностью клеток макроорганизма, а потому гораздо более оправданным, чем биохимический, является физиологический (системный) подход. Вспоминая известное высказывание К.А. Тимирязева, скажем, что «последнее слово в морфологии остается за физиологией. Морфология, становясь рациональной, поглощается физиологией».

Физиологическому подходу принадлежит будущее в изучении патологической анатомии туберкулеза. Одна из важнейших предпосылок такого подхода есть осознание того, что обобщению всех уже известных в настоящее время и постоянно накапливающихся новых данных о взаимодействии возбудителей с макроорганизмом, а также формированию общих представлений об инфекции не обойтись без теоретического анализа (дедуктивного в большей степени, чем индуктивного). В.Г. Штефко [35] обращал внимание на то, что появление новых форм туберкулеза заставляло приспособлять прежние теоретические воззрения к объяснению этих новых форм поражений и создавать новые гипотезы.

Оценка взаимоотношений микобактерий и макроорганизма не может быть втиснута в прокрустово

ложе органопатологии. Даже если по ходу инфекции в том или ином органе развиваются характерные изменения, они появляются совсем не как *deus ex machina*, а в итоге длинной цепи событий, конечное звено которой не предопределено самим фактом заражения, а складывается в процессе взаимодействия возбудителя с макроорганизмом, принимая разные морфологические формы.

Другой важнейшей предпосылкой физиологического подхода является представление о существовании мощной системы гомеостатических механизмов, обеспечивающих целостность макроорганизма. Собственно патологические изменения в инфицированном организме постоянно сочетаются с защитными реакциями, под которыми надо понимать не только иммунологические реакции, направленные против возбудителя, но и все процессы заживления и восстановления первоначальной целостности. Благодаря развивающейся одновременно с повреждением репарации, в целостном организме повреждение может и не проявляться. В оценке инфекции на организменном уровне восстановительным реакциям принадлежит значительная роль, хотя о них говорят гораздо меньше, чем о патологических реакциях в собственном смысле слова.

В понимании патогенеза туберкулеза большую роль сыграли результаты, полученные иммунологическими методами, и возник даже соблазн рассматривать патогенез туберкулеза как проблему иммунопатологии. Игнорируя крайнее клинико-морфологическое разнообразие туберкулеза, такой подход ведет в тупик, в котором туберкулез будет оставаться *Ding an sich* (вещью в себе), то есть, по Гегелю, нераскрытой и неосознанной сущностью. В морфологическом дискурсе своеобразии туберкулеза раскрывается во всей полноте, доказательством чего служит учение К. Ранке [36], позволившее понять диалектику туберкулеза как циклическую смену периодов активного прогрессирования и ремиссии. С иммунологической точки зрения туберкулез легких — это одна и только одна, единая форма. Морфогенез туберкулеза свидетельствует о том, что существуют, по крайней мере, три формы туберкулеза легких: первичный туберкулез, туберкулез с преимущественным поражением легких при генерализованной инфекции и изолированная легочная чахотка. И все они — заболевания совершенно разные.

Современные представления о патологической анатомии и патогенезе туберкулеза нельзя рассматривать как законченную, логически завершенную главу; здесь немало проблем, представляющих интерес как для теоретической патологии, так и для клиники. И хотя человек и микобактерия туберкулеза — это те живые существа, о которых в литературе написано больше всего (шутка Нобелевского лауреата Ф. Бернета), решение многих вопросов прижизненной, да

и посмертной диагностики туберкулеза в настоящее время, как и прежде, оставляет желать лучшего.

Важнейшую проблему составляют источники получения материала для исследования больных. Они должны быть многократно увеличены, так как подавляющее большинство людей, требующих обследования на туберкулез, остаются сегодня вне поля зрения фтизиатров; к ним относятся страдающие хроническими воспалительными заболеваниями любых органов неустановленной этиологии. С учетом того, что сейчас туберкулезом заражено более одной трети человечества, с учетом многоликости этой патологии и мощного иммунотропного действия микобактерий нужно ставить вопрос об исключении туберкулезной этиологии любого хронического заболевания, если не доказана иная его этиологическая принадлежность, зафиксированная в официальном диагнозе. Об этом писали неоднократно зарубежные авторы, это неустанно повторяет в своих выступлениях П.К. Яблонский. Все мероприятия по усовершенствованию противотуберкулезной службы (кадровые вопросы, финансовое и

иное ресурсное обеспечение, развитие хирургии, переориентация работы по внелегочному туберкулезу), подробно освещенные в книге Ю.Н. Левашева и соавт. [37], будут иметь успех только в том случае, если они будут ориентироваться на резкое повышение качества диагностики туберкулеза.

Одно из направлений дальнейших патологоанатомических исследований — это разработка и внедрение новых методов морфологического анализа с учетом ярких уроков отечественной патологической анатомии, в первую очередь уроков И.В. Давыдовского [33, 34]. Другое, само существование которого вспоминается редко, есть обобщение различных представлений о сущности туберкулезной инфекции в историческом плане. В этой работе нам хотелось показать, что прошлое науки — «не кладбище с надгробными плитами над навеки похороненными идеями, — как писал А.А. Любищев, — а собрание недостроенных архитектурных ансамблей, многие из которых не были закончены не из-за несовершенства замысла, а из-за технической и экономической несвоевременности».

Список литературы

1. Лосев А.Ф. Страсть к диалектике: Литературные размышления философа. Советский писатель. М., 1990. [Losev A.F. Passion for Dialectics: Literary Reflections of a Philosopher. Sovetskij pisatel'. Moscow; 1990 (In Russ.).]
2. Угрюмов Б.П. Материалы к патологической анатомии гематогенных форм туберкулеза. Гематогенные формы туберкулеза. Л., 1939. [Ugrjumov B.P. Materials for the pathological anatomy of hematogenous forms of tuberculosis. Gematogennye formy tuberkuleza. Leningrad; 1939 (In Russ.).]
3. Эмдин Л.А., Угрюмов Б.П. Опыт клинко-анатомических параллелей при туберкулезе легких. Современные вопросы патологической анатомии туберкулеза легких. Л.: Огиз, 1936. [Jemdin L.A., Ugrjumov B.P. Experience of clinical and anatomical parallels in pulmonary tuberculosis. Sovremennye voprosy patologicheskoy anatomii tuberkuleza legkih. Leningrad: Ogiz; 1936 (In Russ.).]
4. Угрюмов Б.П. Морфология перифокальных процессов при туберкулезе легких. Арх. патол. 1948 (4). [Ugrjumov B.P. Morphology of perifocal processes in pulmonary tuberculosis. Arh. patol. 1948 (4) (In Russ.).]
5. Mandelstamm M.E. Beiträge zur pathologischen Anatomie der spondylitis tuberculosa. Arch. für klinische Chirurgie 1933: 174.
6. Mandelstamm M.E. Experimentelle Beiträge zu den Studien der Knochentuberkulose. Beitr. zur Klinik der Tuberkulose. 1933: 82.
7. Скворцов М.А. Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста. М.: Медгиз, 1947. [Skvortsov M.A. Pathological anatomy of the most important diseases of childhood. Moscow: Medgiz, 1947 (In Russ.).]
8. Чистович А.Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. Л.: Медицина, 1973. [Chistovich A.N. Pathological anatomy and pathogenesis of tuberculosis. Leningrad: Medicina, 1973 (In Russ.).]
9. Кузнецова С.М., Чистович А.Н. Очерки патологической анатомии и клиники туберкулеза. Л.: Изд. ВМА им. Кирова; 1949. [Kuznecova S.M., Chistovich A.N. Essays on pathological anatomy and tuberculosis clinics. Leningrad: Izd. VMA im. Kirova; 1949 (In Russ.).]
10. Чистович А.Н. Кавернозный туберкулез в эксперименте. Пробл. туберкулеза 1961 (6): 73–79. [Chistovich A.N. Cavernous tuberculosis in experiment. Probl. tuberkuleza 1961 (6): 73–79 (In Russ.).]
11. Зернов А.И. Влияние стрептомицинотерапии на течение некоторых форм туберкулеза: авт. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1963. [Zernov A.I. The influence of streptomycin therapy on the course of some forms of tuberculosis. Thesis for a Candidate's degree in medicine. Leningrad, 1963 (In Russ.).]
12. Кузнецова С.М., Раскина Э.С., Чистович А.Н. О неблагоприятных исходах хирургического лечения туберкулеза легких. Тр. Ленингр. научного общества патологоанатомов. Т. 3. Л., 1962: 182–188. [Kuznecova S.M., Raskina Je.S., Chistovich A.N. On unfavorable outcomes of surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Tr. Leningr. nauchnogo obshhestva patologoanatomov (3). Leningrad, 1962: 182–188 (In Russ.).]
13. Чистович А.Н., Раскина Э.С. О диагностике туберкулом легких. Пробл. туберкулеза 1968 (1): 66–72. [Chistovich A.N., Raskina Je.S. About the diagnosis of pulmonary tuberculoma. Probl. tuberkuleza 1968 (1): 66–72 (In Russ.).]
14. Талантов В.А. Патологическая анатомия туберкулеза позвоночника: авт. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1987. [Talentov V.A. Pathological anatomy of spinal tuberculosis. Thesis of the dissertation of Doctor of medical sciences. Leningrad, 1987 (In Russ.).]
15. Талантов В.А. Ошибки гистологической диагностики внелегочных форм туберкулеза. Тр. Ленингр. научн. общества патологоанатомов; 17. Л., 1972: 168. [Talentov V.A. Errors in histological diagnosis of extrapulmonary forms of tuberculosis. Tr. Leningr. nauchn. obshhestva patologoanatomov; 17. Leningrad, 1972: 168 (In Russ.).]
16. Чужов А.Л., Беллендир Э.Н. Туберкулез и другие микобактериальные инфекции кожи: ЭЛБИ-СПб, 2007. [Chuzhov A.L., Bellendir Je.N. Tuberculosis and other mycobacterial skin infections. St. Petersburg: JeLBI-SPb, 2007 (In Russ.).]

17. Барштейн Ю.А., Ариэль Б.М. Инфекционный процесс как взаимодействие паразита и хозяина на организменном уровне. Эпидемический процесс как социально-экологическая система. Сб. научн. тр. ЦНИИ эпидемиологии. М., 1986: 120. [Barshtejn Ju.A., Arijel' B.M. Infectious process as interaction between parasite and host at the organismal level. Jepidemičeskij process kak social'no-jekologičeskaja sistema. Sб. nauchn. tr. CNII jepidemiologii. Moscow; 1986: 120 (In Russ.).]
18. Ухтомский А.А. Избранные труды. Л.: Наука, 1978. [Uhtomskij A.A. Selected works. Leningrad: Science, 1978 (In Russ.).]
19. Кончаловский М.П. Избранные труды. М., 1961. [Konchalovskij M.P. Selected works. M., 1961 (In Russ.).]
20. Ариэль Б.М., Шаццлло О.И., Кацер А.Р. Некоторые теоретические аспекты патологической анатомии туберкулеза. Тр. Всерос. научно-практич. конф. СПб., 2003: 20–30. [Arijel' B.M., Shacillo O.I., Kacer A.R. Some theoretical aspects of the pathological anatomy of tuberculosis. Tr. Vseros. nauchno-praktich. konf. St. Petersburg; 2003: 20–30 (In Russ.).]
21. Ариэль Б.М., Чужов А.Л., Шаццлло О.И. Физика и метафизика в методологии патологической анатомии туберкулеза. Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека. 7-е научн. чтения, посв. памяти О.К. Хмельницкого. СПб., 2017: 12–16. [Arijel' B.M., Chuzhov A.L., Shacillo O.I. Physics and metaphysics in the methodology of pathological anatomy of tuberculosis. Sovremennye podhody v kliniko-morfologičeskoi diagnostike i lečenii zabolevanij čeloveka. 7-e nauchn. čtenija, posv. pamjati O.K. Hmel'nickogo. St. Petersburg; 2017: 12–16 (In Russ.).]
22. Ариэль Б.М., Ковальский Г.Б., Майская М.Ю. Формы легочного туберкулеза в понимании А.И. Струкова и современные проблемы морфологического изучения и диагностики туберкулеза. Библиотека патологоанатома; 151. СПб., 2014: 4–37 [Arijel' B.M., Koval'skij G.B., Majskaja M.Ju. Forms of pulmonary tuberculosis in the understanding of A.I. Strukov and modern problems of morphological study and diagnosis of tuberculosis. Biblioteka patoloģoanatoma; 151. St. Petersburg; 2014: 4–37 (In Russ.).]
23. Беллендир Э.Н., Ариэль Б.М. и др. Патогенез и дифференциальная диагностика туберкулеза периферических лимфатических узлов. В библиотеку врача-патологоанатома Санкт-Петербурга. Вып. 48. ГПАБ. СПб., 2003. [Bellendir Je.N., Arijel' B.M. i dr. Pathogenesis and differential diagnosis of tuberculosis of peripheral lymph nodes. V biblioteku vracha-patologoanatoma Sankt-Peterburga. Вып. 48. ГПАБ. St. Petersburg; 2003 (In Russ.).]
24. Николь Ш. Эволюция заразных болезней. Гос. издат. биол. и мед. литературы. М.-Л., 1937 [Nikoll' Sh. Evolution of infectious diseases. Moscow — Leningrad: Gos. izdat. biol. i med. literatury, 1937 (In Russ.).]
25. Башенин В.А. Общая эпидемиология. Л.: Медгиз, 1958. [Bashenin V.A. General epidemiology. Leningrad: Medgiz, 1958 (In Russ.).]
26. Струков А.И. Формы легочного туберкулеза в морфологическом освещении. М., 1948. [Strukov A.I. Forms of pulmonary tuberculosis in morphological light. Moscow; 1948 (In Russ.).]
27. Краснобаев Т.Н. Костно-суставной туберкулез у детей. М.: Медгиз, 1947. [Krasnobaev T.N. Osteoarticular tuberculosis in children. Moscow: Medgiz, 1947 (In Russ.).]
28. Тутаренко О.Т., Дьякова М.Е., Перова Т.Л. и др. Активность аденозиндеаминазы и ее изоферментов у больных с различными формами туберкулеза. Пробл. туб. 2002 (3): 43–45. [Titarenko O.T., D'jakova M.E., Perova T.L. i dr. Activity of adenosine deaminase and its isoenzymes in patients with various forms of tuberculosis. Probl. tub. 2002 (3): 43–45 (In Russ.).]
29. Кноринг Б.Е., Ариэль Б.М. Туберкулиновая сенсibilизация у больных раком легкого и ее трактовка. Вопр. онкологии 1994 (7): 288–293. [Knoring B.E., Arijel' B.M. Tuberculin sensitization in patients with lung cancer and its interpretation. Vopr. onkologii 1994 (7): 288–293 (In Russ.).]
30. Рубинштейн Г.Р. Дифференциальная диагностика заболеваний легких. М.: Медгиз, 1954. [Rubinshtejn G.R. Differential diagnosis of lung diseases. Moscow: Medgiz; 1954 (In Russ.).]
31. Рейнберг С.А. Об интеграции в рентгенологии. Вестн. рентгенол. и радиол. 1965 (4): 3. [Rejnberg S.A. About integration in radiology. Vestn. rentgenol. i radiol. 1965 (4): 3 (In Russ.).]
32. Земскова З.С., Ариэль Б.М. Туберкулез (вклад отечественных ученых XX столетия в развитие фтизиатрии). Изд. Сеченовского Университета. М., 2020. [Zemskova Z.S., Arijel' B.M. Tuberculosis (contribution of domestic scientists of the twentieth century to the development of phthisiology. Moscow: Izd. Sechenovskogo Universiteta, 2020 (In Russ.).]
33. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М., 1969. [Davydovskij I.V. General human pathology. Moscow; 1969 (In Russ.).]
34. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. Т. 1. М., 1956. [Davydovskij I.V. Pathological anatomy and pathogenesis of human diseases. T. 1. Moscow; 1956 (In Russ.).]
35. Штефко В.Г. Патологическая анатомия туберкулеза легких в биологическом освещении. М., 1926. [Shtefko V.G. Pathological anatomy of pulmonary tuberculosis in biological lighting. Moscow; 1926 (In Russ.).]
36. Ранке К.Э. Первичный аффект, вторичный и третичный периоды туберкулеза легких. Изд-во Наркомздрава. М., 1928. [Ranke K.E. Primary affect, secondary and tertiary periods of pulmonary tuberculosis. Moscow: Izd-vo Narkomzdrava, 1928 (In Russ.).]
37. Левашев Ю.Н., Репин Ю.М. (ред.). Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. Рук-во по легочному и внелегочному туберкулезу. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006. [Levashev Ju.N., Repin Ju.M. (red.). Pathological anatomy and pathogenesis of tuberculosis. Ruk-vo po legochnomu i vnelegochnomu tberkulezu. St. Petersburg: JeLBI-SPb., 2006 (In Russ.).]

Поступила в редакцию: 18.11.2023 г.

Сведения об авторах:

Ариэль Борис Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, советник директора Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: arielboris@rambler.ru; ORCID 0000-0002-7243-8621;

Земскова Зоя Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (1957–2010), заслуженный врач РФ, лауреат Государственной премии СССР по науке за 1982 год; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: teplyouk@gmail.com; ORCID 0009-0001-8368-0886;

Шаццлло Олег Игоревич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внелегочного туберкулеза Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (1985–2005); 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: agtka@rambler.ru; ORCID 0000-0001-7587-6160.

Способ хирургического лечения рецидивирующей эмпиемы плевры с бронхиальным свищом после правосторонней пневмонэктомии при деструктивном лекарственно-устойчивом туберкулезе легких

А.О. Аветисян¹, Г.Г. Кудряшов¹, И.С. Серезвин¹, А.В. Чаусов¹,
Е.А. Давыденкова¹, В.Ф. Ли¹, О.П. Соколова¹, И.А. Табанакова¹,
П.К. Яблонский^{1,2}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский государственный университет

Method of surgical treatment of recurrent pleural empyema with bronchial fistula after right pneumonectomy for destructive drug-resistant pulmonary tuberculosis

A. Avetisyan¹, G. Kudriashov¹, I. Serezvin¹, A. Chausov¹,
E. Davydenkova¹, V. Li¹, O. Sokolova¹, I. Tabanakova¹, P. Yablonskiy^{1,2}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Введение. Лечение пациентов с рецидивирующей эмпиемой плевральной полости, ассоциированной с бронхиальным свищом главного бронха, является актуальной проблемой во фтизиохирургии на протяжении многих десятилетий. Известны нерадикальные способы лечения с применением различных вариантов бронхообтураторов и радикальные способы лечения, сопровождающиеся высокой травматичностью из-за декостации грудной клетки. Авторами предложен оригинальный способ ликвидации рецидивирующего бронхиального свища и эмпиемы плевры после правосторонней пневмонэктомии с сохранением каркасности грудной клетки. **Материалы и методы исследования.** В ретроспективное исследование за период с 2016 по 2023 г. включено 9 пациентов, которые

были оперированы по поводу эмпиемы плевральной полости со свищом правого главного бронха по оригинальной методике после ранее перенесенной пневмонэктомии. Продолжительность существования свища до операции составляла от 4 до 42 мес. У 3 (33,4%) больных сохранялось бактериовыделение в мокроте методом посева. У 8 (88,8%) пациентов имелась пре-ШЛУ МБТ, и только у одного (11,1%) — МЛУ МБТ. У всех больных определялась смешанная (специфическая и неспецифическая) микрофлора в отделяемом из плевральной полости. Хирургическая стратегия была многоэтапной. На первом этапе выполнялись верхнезадняя торакопластика, торакотомия, резекция культи правого главного бронха, ее ушивание и миопластика. На втором этапе проводилась открытая санация плевральной полости с тампонированием остаточной

полости эмпиемы со стороны торакастомы, после чего на торакастому накладывали вакуум-аспирационную систему. На третьем этапе выполнялось мио-пластическое закрытие торакастомы. Оценивали непосредственные и отдаленные результаты лечения. **Результаты.** Все пациенты были оперированы одной хирургической бригадой. Во всех случаях выполнена резекция культи правого главного бронха на протяжении от 2 до 5 мм. При гистологическом исследовании края резекции бронха туберкулезного поражения не установлено. В послеоперационном периоде хирургические осложнения, потребовавшие инвазивных вмешательств для их ликвидации, возникли у 22,2% больных. У 8 (88,8%) больных результат лечения расценен как удовлетворительный (стойкое отсутствие свища, отсутствие прогрессирования эмпиемы плевры). У больной со стойким рецидивом свища результат лечения расценен как неудовлетворительный. В отдаленном периоде все пациенты с удовлетворительным результатом хирургического лечения сняты с диспансерного учета; данных, свидетельствующих о рецидиве эмпиемы и бронхиального свища, при контрольном обследовании не получено. На фоне противотуберкулезной химиотерапии достигнуто клиническое излечение туберкулеза единственного легкого с формированием метатуберкулезных фиброзно-очаговых изменений без деструкции. Все пациенты были стойко абацилированы. **Заключение.** Предложенная многоэтапная лечебная хирургическая тактика при рецидивирующей эмпиеме плевральной полости, ассоциированной с бронхиальным свищом главного бронха, является оптимальной альтернативой сверхтравматичным и нерадикальным методам, поскольку позволяет надежно ликвидировать хронический, часто рецидивирующий, бронхиальный свищ с успешным лечением эмпиемы остаточной плевральной полости, а также сопровождается малой травматичностью и лучшим косметическим эффектом с сохранением каркасности грудной стенки.

Ключевые слова: бронхиальный свищ, эмпиема плевральной полости, пневмонэктомия, туберкулез

Summary

Introduction. The treatment of patients with recurrent empyema of the pleural cavity associated with bronchial fistula of the main bronchus has been an urgent problem in phthisiosurgery for many decades. There are non-radical methods of treatment using various variants of broncho-obturers and radical methods of treatment, but accompanied by high trauma due to chest decostation. The authors proposed an original method for the elimination of recurrent bronchial fistula and pleural empyema after right pneumonectomy while preserving the frame of the

chest. **Materials and methods.** A retrospective study for the period from 2016 to 2023 included 9 patients who were operated on for empyema of the pleural cavity with a fistula of the right main bronchus according to the original method after previous pneumonectomy. The duration of the fistula before surgery ranged from 4 to 42 months. Bacterial excretion in sputum was preserved in 3 (33.4%) patients. 8 (88.8%) patients had pre-XDR MTB and only 1 (11.1%) had MDR MTB. In all patients, a mixed (specific and non-specific) flora was determined in the pleural fluid. The surgical strategy was multi-staged. At the first stage, upper-posterior thoracoplasty, thoracotomy, resection of the stump of the right main bronchus, its suturing and myoplasty were performed. At the second stage, an open cleaning of the pleural cavity was performed with tamponage of the residual empyema cavity from the thoracostomy, after that vacuum assisted closure system was applied to the thoracostomy. At the third stage, myoplastic closure of the thoracostomy was performed. The immediate and long-term results of treatment of patients were evaluated. **Results.** All patients were operated on by the same surgical team. In all cases, resection of the stump of the right main bronchus was performed, for a length of 2 mm to 5 mm. Histological examination of the bronchial resection margin did not reveal tuberculous lesions. In the postoperative period, surgical complications requiring invasive interventions to eliminate them occurred in 22.2%. In 8 (88.8%) patients, the result of treatment was regarded as satisfactory (persistent absence of fistula, absence of progression of pleural empyema). In a patient with persistent recurrence of the fistula, the result of treatment is regarded as unsatisfactory. In the long-term period, all patients with satisfactory surgical treatment were removed from the dispensary register, data for recurrence of empyema and bronchial fistula were not obtained during the control examination. Against the background of anti-tuberculosis chemotherapy, a clinical cure of tuberculosis of the sole lung was achieved with the formation of metatuberculous fibrotic focal changes without destruction. All patients were persistently abacillated. **Conclusion.** The proposed multi-stage therapeutic surgical tactics for recurrent empyema of the pleural cavity associated with bronchial fistula of the main bronchus is an optimal alternative to supertraumatic and non-radical methods, since it allows reliable elimination of chronic, often recurrent, bronchial fistula with successful treatment of empyema of the residual pleural cavity, and is also accompanied by low traumatism and the best cosmetic effect while maintaining the frame of the chest wall.

Keywords: bronchial fistula, empyema of the pleural cavity, pneumonectomy, tuberculosis

Введение

В последнее время в связи со стабильно высоким уровнем распространенности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза легких актуальны комбинированные методы лечения с выполнением оперативных вмешательств на промежуточном этапе лечения больных. Это связано с неудовлетворительными результатами консервативного лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, особенно при деструктивных формах туберкулеза с множественной, в том числе широкой, лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза. Эффективность консервативного лечения пациентов с туберкулезом во всем мире не превышает 63% при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза (МЛУ МБТ) [1]. Радикальные методы хирургического лечения больных в объеме анатомических резекций и пневмонэктомии являются предпочтительными по сравнению с коллапсохирургическими операциями. Конечно, органосохраняющие анатомические резекции легких в объеме сегмент- и лобэктомии более эффективны в связи с относительно невысоким процентом послеоперационных осложнений. Пневмонэктомия является вынужденной, но иногда единственно возможной, операцией при лечении больных с распространенными и осложненными формами туберкулеза легких [2, 3].

Послеоперационные инфекционные плеврально-легочные осложнения после пневмонэктомии характеризуются особой тяжестью, каскадностью течения и часто приводят к летальному исходу. В связи с этим актуальными являются профилактические мероприятия уже на дооперационном этапе при деструктивных формах туберкулеза легких в виде полноценной подготовки больных, стабилизации специфического процесса в легком, а также максимально эффективного лечения туберкулеза бронха или неспецифического гнойного эндобронхита путем эндобронхиальной терапии. Интраоперационная профилактика вышеперечисленных плеврально-легочных осложнений также является важной задачей, которая решается укрытием культи главного бронха местными тканями, мышечным лоскутом, диафрагмой или прядью большого сальника, а также путем повышения технического уровня самого хирургического вмешательства, исключения или минимизации интраоперационных осложнений, контаминации плевральной полости, снижения объема интраоперационной кровопотери [4].

Несмотря на повышение технологического уровня хирургических операций, профилактику послеоперационных плеврально-легочных осложнений на всех этапах лечения больных, эмпиема плевры и бронхиальные

свищи после пневмонэктомии при деструктивном туберкулезе с лекарственной устойчивостью (ЛУ) МБТ встречаются у 10% пациентов. При возникновении этих осложнений требуются ранняя, отсроченная или этапные хирургические операции, так как консервативное лечение не приводит к излечению этих больных [5–7]. Авторами предлагались различные методы хирургического лечения пациентов с бронхиальным свищом и эмпиемой плевры после пневмонэктомии: ранние трансплевральные реампутации главных бронхов, отсроченные трансплевральные реампутации главных бронхов, трансплеврально-перикардальная реампутация главных бронхов, закрытие раны средостения и культи бронха рубцово-плевральным лоскутом на ножке или диафрагмальным лоскутом на ножке [2, 5, 7–14]. К сожалению, несмотря на многоэтапность выполнения этих операций после тщательной подготовки больных, нередки рецидивы бронхиального свища с обострением эмпиемы плевры. В таких случаях, как и при первичной несостоятельности культи главного бронха после пневмонэктомии, залогом успеха лечения является резекция культи бронха с пластическим ее закрытием. Учитывая хронический, часто рецидивирующий характер течения эмпиемы, сложной задачей является ее купирование как до, так и после ликвидации бронхиального свища. Залогом успеха в лечении этих пациентов является ликвидация бронхиального свища в сочетании с санацией эмпиемы и формирование «санированного» фиброторакса. В литературе не предложены способы хирургического лечения этих пациентов с сохранением каркасности грудной клетки.

Известен способ так называемой «тотальной (субтотальной) декостации ребер с ликвидацией полости эмпиемы и закрытием бронхиального свища рубцово-мышечным лоскутом», который нередко приводит к инвалидизации больных, выраженной деформации грудной клетки и нарушению ее каркасности [10, 15]. С другой стороны, некоторые авторы предлагают разные способы механической окклюзии бронхиального свища с безусловно положительными результатами, с улучшением функции дыхания, уменьшением риска аспирационной пневмонии, с повышением результатов санации плевральной полости, но без ликвидации полости эмпиемы [5].

Авторами этой статьи предложен оригинальный способ ликвидации рецидивирующего бронхиального свища и эмпиемы плевры после правосторонней пневмонэктомии с сохранением каркасности грудной клетки. Данный метод может быть применен также успешно при некупирующей правосторонней эмпиеме плевральной полости с бронхиальным свищом.

Преимуществами предложенного способа являются:

- надежная ликвидация хронического, часто рецидивирующего бронхиального свища с успешным

лечением эмпиемы остаточной плевральной полости;

- малая травматичность;
- положительный косметический эффект: сохранение каркаемости грудной стенки.

Цель исследования

Целью исследования явилось повышение эффективности хирургического лечения бронхиального свища и эмпиемы плевры после правосторонней пневмонэктомии по поводу деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легкого.

Материалы и методы исследования

Нами проведено ретроспективное исследование за период с 2016 по 2023 г. В исследование включено 9 пациентов, которые были оперированы по поводу эмпиемы правой плевральной полости со свищом главного бронха по оригинальной методике после ранее перенесенной пневмонэктомии. Общие сведения о пациентах приведены в табл. 1.

Восемь (88,9%) пациентов были первично оперированы по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза, один (11,1%) — по поводу фиброзно-кавернозного микобактериоза. Среди пациентов 6 (66,6%) были мужчинами, 3 (33,4%) — женщинами. Возраст пациентов варьировал от 29 до 64 лет (среднее 43 года). Продолжительность существования свища до операции составляла от 4 до 42 мес (4, 10, 11, 13, 42 и в трех слу-

чаях — 8 мес). У 3 (33,4%) больных сохранялось бактериовыделение в мокроте методом посева. У 8 (88,8%) пациентов имелась пре-ШЛУ МБТ и только у одного (11,1%) — МЛУ. Количество препаратов, к которым была выявлена устойчивость возбудителя, варьировало от 6 до 12.

До выполнения пневмонэктомии у 6 больных деструктивный процесс имел двусторонний характер (помимо тотально-субтотального поражения правого легкого, было ограниченное деструктивное поражение левого легкого), у остальных 2 человек контралатеральное легкое было поражено множественными продуктивными очагами. Во всех случаях, несмотря на адекватные, длительные курсы противотуберкулезной полихимиотерапии, больные оставались бактериовыделителями к моменту выполнения пневмонэктомии. Интересно, что после выполнения пневмонэктомии, удаления основной деструктивной зоны поражения и, несмотря на развитие бронхиального свища с эмпиемой плевры, на фоне многомесячной противотуберкулезной химиотерапии отмечена стабилизация специфического процесса в единственном легком с закрытием полостей деструкции у четырех пациентов из шести.

У 6 (66,6%) пациентов имелась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 4 (44,4%) — кахексия. В шести наблюдениях объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) составлял меньше 50% от должного (меньше 1,5 л в абсолютных цифрах).

Таблица 1

Общие сведения об оперированных пациентах

№	Пол	Возраст, лет	Лекарственная устойчивость МБТ	Бактериовыделение	Длительность существования БПС, мес	Микрофлора в торакастоме	Бактериальная конверсия к моменту операции	Изменения в левом легком
1	М	48	Пре-ШЛУ	Нет	8	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>E. coli</i>	Нет	Очаги
2*	Ж	53	Пре-ШЛУ	Нет	4	<i>Aspergillus niger</i>	Нет	Очаги
3	М	42	Пре-ШЛУ	Да	8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Нет	Очаги
4	М	64	Пре-ШЛУ	Нет	13	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Да	Деструкция
5	Ж	29	Пре-ШЛУ	Нет	8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Да	Очаги
6	Ж	35	Пре-ШЛУ	Да	42	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Да	Очаги
7	М	49	Пре-ШЛУ	Да	11	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Нет	Очаги
8	М	38	Пре-ШЛУ	Да	10	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i>	Нет	Деструкция
9	М	37	МЛУ	Нет	6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Нет	Очаги

* Больная, оперированная по поводу микобактериальной инфекции.

Примечание: БПС — бронхоплевральный свищ; МБТ — микобактерии туберкулеза; МЛУ — множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость.

У всех больных имелась бактериальная контаминация плевральной полости: у 2 (22,2%) больных *Pseudomonas aeruginosa*, у 3 (33,4%) зарегистрировано сочетание синегнойной инфекции и *Mycobacterium tuberculosis*, у одного (11,1%) больного была выявлена только *Mycobacterium tuberculosis*, еще в одном (11,1%) случае было сочетание *Mycobacterium tuberculosis* и *Klebsiella pneumonia*, в одном (11,1%) случае обнаружены *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter calcoaceticus* и *E. coli* и еще в одном (11,1%) случае выявлена микотическая контаминация — *Aspergillus niger*. У всех пациентов санация плевральной полости проводилась открытым способом, через торакастому. На момент операции только у 3 (33,4%) больных удалось достигнуть бактериальной конверсии в торакастоме, у 6 (66,6%) пациентов сохранялся положительный посев.

До госпитализации в стационар в пяти случаях были неуспешные трансстернальные или трансплевральные попытки ререзекции с ушиванием культи правого главного бронха после возникновения несостоятельности культи главного бронха. У четырех пациентов была неэффективная трансстернальная окклюзия правого главного бронха на предыдущем этапе, у одной пациентки — неэффективная трансплевральная окклюзия правого главного бронха. В четырех случаях, несмотря на открытый метод лечения эмпиемы в виде боковой торакастомы, эмпиему плевры не удалось купировать, и кроме того, культя бронха была короткая (до одного хрящевого кольца) и, на наш взгляд, трансстернальные или трансплевральные

методы хирургического лечения могли быть безуспешными, в связи с чем и была выбрана данная методика этапного лечения.

Хирургическая стратегия была многоэтапной. Этапы хирургического лечения представлены на рис. 1–12. На первом этапе выполнена основная операция — верхнезадняя торакопластика, торакотомия, резекция культи правого главного бронха, ее ушивание и миопластика. Четырехреберная торакопластика выполнена в одном случае, в трех наблюдениях произведена шестиреберная торакопластика, в 5 случаях — пятиреберная торакопластика.

Особенности операции: положение больного на животе, паравертебральный разрез на протяжении 15 см с пересечением паравертебральной части сухожилий трапециевидной, большой и малой ромбовидной мышц. Поднадкостнично полностью удаляется первое ребро, субтотально — второе, заднебоковые части III, IV, V ребер — до среднеподмышечной линии и VI ребра — до заднеподмышечной линии, при шестиреберной торакопластике. Выполняется торакотомия в третьем межреберье путем пересечения межреберных мышц. Устанавливается ранорасширитель, визуализируется бронхиальный свищ, с помощью ложки Фолькмана очищаются края бронхиального дефекта, далее острым путем (с помощью скальпеля и ножниц) выделяются края бронхиального свища, резецируются на всем протяжении от 1 до 3 мм. С учетом повторного характера вмешательства практически дефект является боковой стенкой

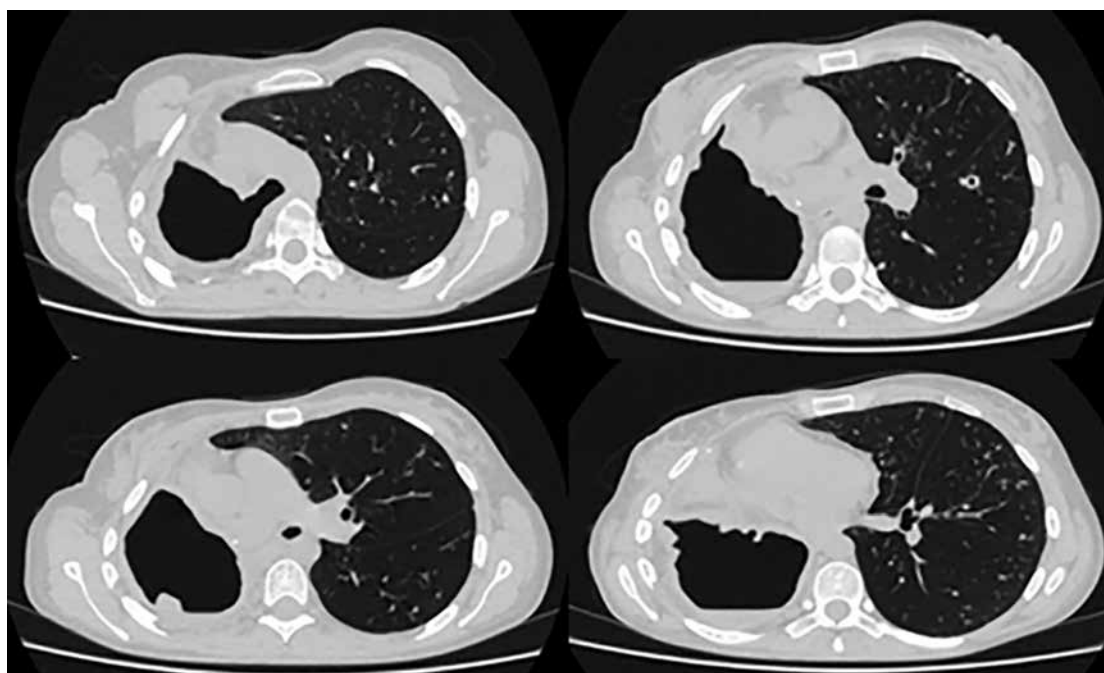


Рис. 1. Компьютерная томограмма пациентки с несостоятельностью культи правого главного бронха, очаговым обсеменением единственного левого легкого

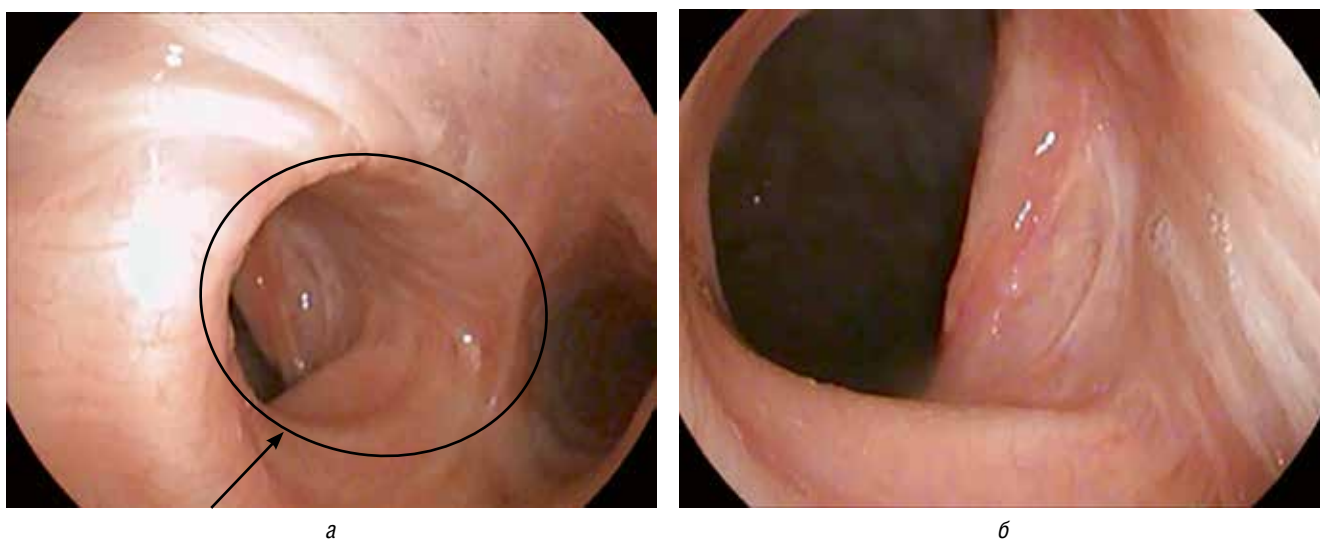


Рис. 2. Эндофото пациентки со свищом правого главного бронха: *а* — бифуркация трахеи с видом несостоятельности культи правого главного бронха; *б* — устье бронхиального свища

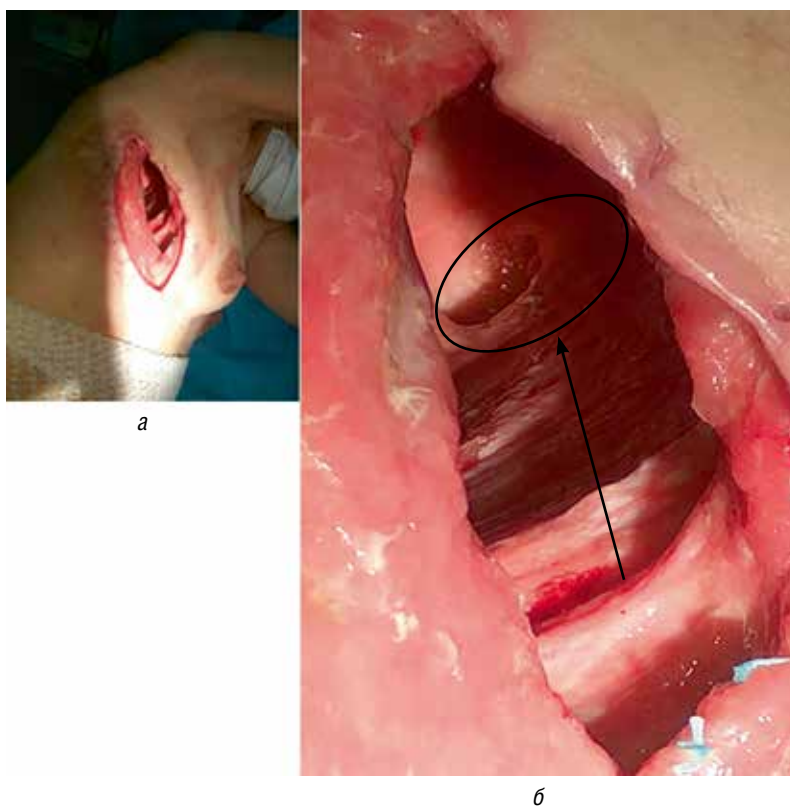


Рис. 3. Внешний вид пациентки с эмпиемой плевральной полости с бронхиальным свищом до операции: *а* — внешний вид торакостомы; *б* — свищ бронха

трахеи. Накладываются одиночные швы на бронхиальный свищ ниткой викрилл 000. Этот этап операции, возможно, является самым сложным и ответственным. Сложность заключается в том, что у этих пациентов в основном отсутствовала культя как таковая, особенно после трансплевральной или трансперикардиальной

попытки ее резекции и ушивания на предыдущем этапе. У остальных больных, которые имели хроническую несанированную эмпиему, культя была короткой, на уровне первого хрящевого полукольца. Ответственность и опасность этого этапа связаны с тем, что культю необходимо выделять спереди от

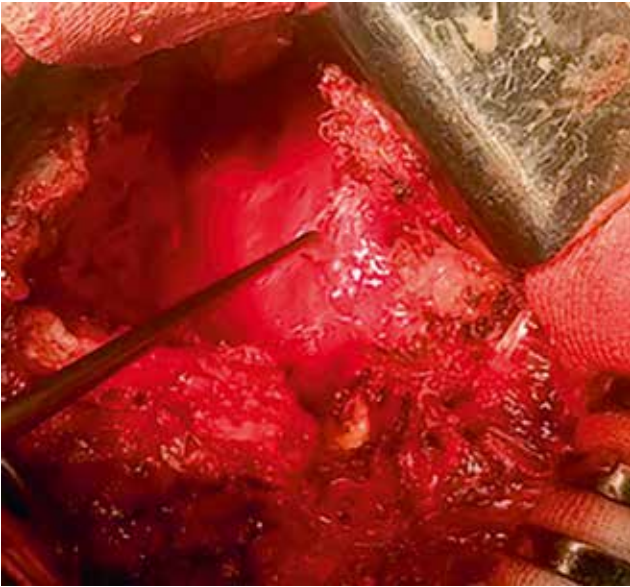


Рис. 4. Интраоперационное фото. Выделенная культя правого главного бронха, взята пинцетом

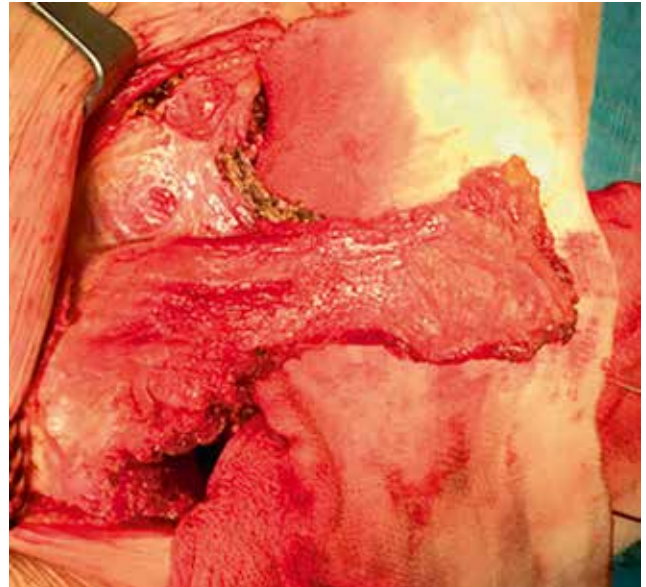


Рис. 5. Интраоперационное фото. Выделенный лоскут трапециевидной мышцы для миопластики культы бронха

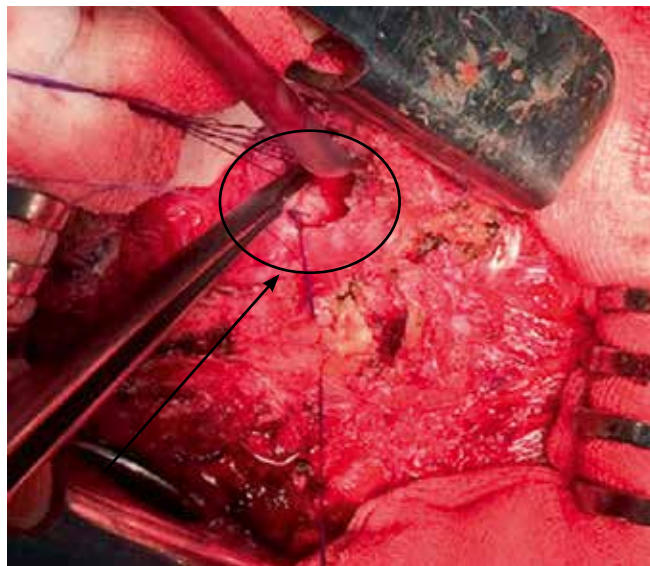


Рис. 6. Интраоперационное фото. Ушивание культы бронха. Выделенная и ушитая культя правого главного бронха

верхней полой вены, сверху от непарной вены, сзади от пищевода, снизу существовала опасность повреждения культы правого ствола легочной артерии. В наших наблюдениях интраоперационных осложнений не было, и, соответственно, этот этап прошел с техническими трудностями, но гладко. Ложкой Фольмана удаляется фибрин, детрит из всей видимой внутренней части плевральной полости. После этого выполняется миопластика культы выделенной краниальной частью трапециевидной мышцей, герметично ушивая дистальный край мышечного лоскута по всей окружности ушитой культы одиночными швами. В начале накладываются швы атравматическими нит-

ками с двумя иглами по окружности культы правого главного бронха, два шва накладываются на трахею (на латеральной стенке на 0,5–1,0 см выше последнего шва, на хрящевой части по передней поверхности, также отступая от культы), затем один шов в области бифуркации по передней поверхности и на левый главный бронх, также отступая от последнего нижнего шва. По задней поверхности шов накладывается на клетчатку между трахеей и пищеводом с учетом мембранозной стенки в этой области. Далее на этой поверхности фиксируется дистальная часть выделенной мышцы этими же нитками по типу «штампа». С помощью подлопаточной и ромбовидных мышц

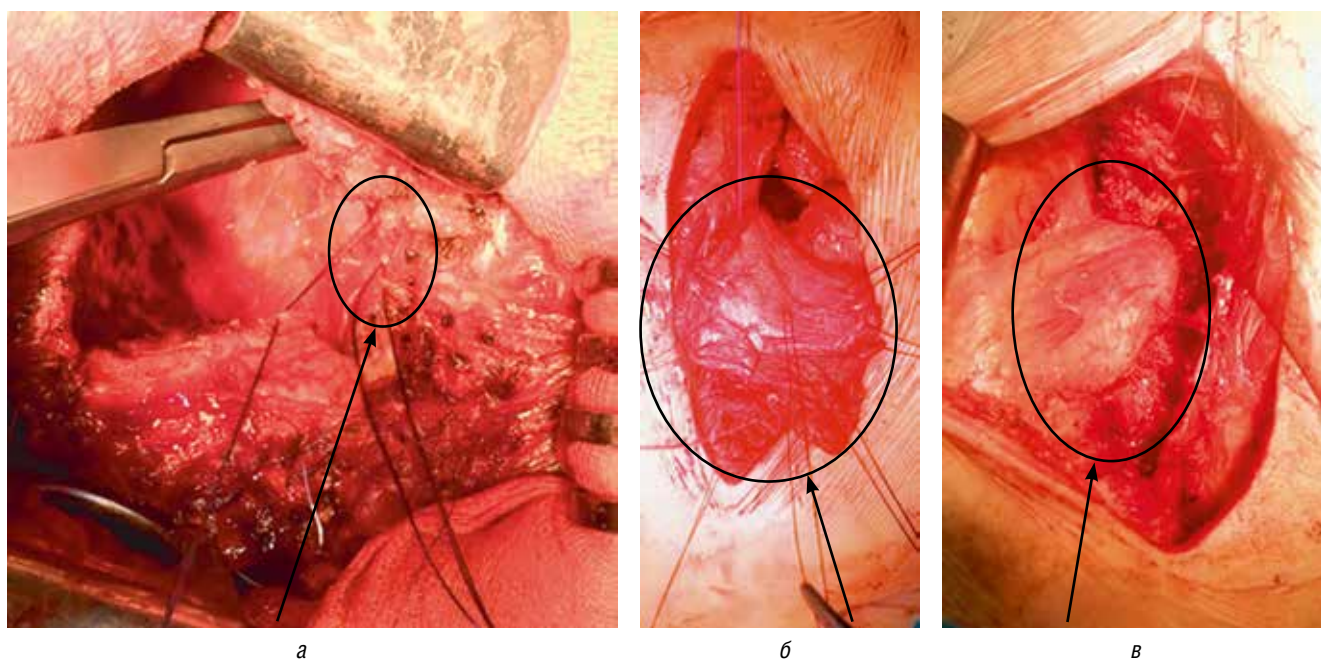


Рис. 7. Интраоперационное фото. Подшивание мышечного лоскута к культе правого главного бронха: *а* — вид плевральной полости с ушитой культей бронха. Лигатуры наложены на культю бронха; *б, в* — выкроенный лоскут трапецевидной мышцы подшивается к культе бронха по окружности (центральная лигатура на ушитом бронхе)

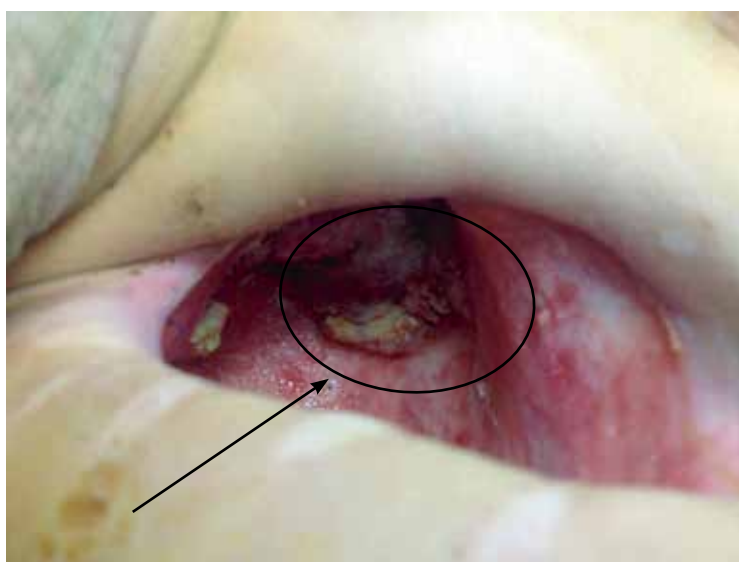


Рис. 8. Фото торакастомы после проведенного оперативного вмешательства. Подшитый к культе правого главного бронха лоскут трапецевидной мышцы

максимально закрывается верхняя апертура грудной полости, а с использованием краниальной части трапецевидной мышцы закрывается дефект грудной стенки. После послойного ушивания раны больной поворачивается на спину, обрабатывается полость эмпиемы со стороны торакастомы и тампонируется. К концу операции объем плевральной полости уменьшается как минимум вдвое, с ликвидацией в верхнем отделе гемиторакса до нижнего края бифуркации трахеи.

На втором этапе в течение десяти дней после первой операции выполняли ежедневные перевязки антисептиками с тампонированием остаточной полости эмпиемы со стороны торакастомы, после чего на торакастому накладывали систему вакуумно-аспирационного дренирования, благодаря которой максимально уменьшался объем эмпиемной полости. В среднем через 2 мес были достигнуты отрицательные результаты посевов на *M. tuberculosis* и на неспецифическую микрофлору.



Рис. 9. Вид остаточной плевральной полости на фоне вакуум-аспирационного дренирования: а — остаточная плевральная полость; б — вакуумная повязка



Рис. 10. Рентгенограмма грудной клетки пациентки после торакомиопластического закрытия торакостомы

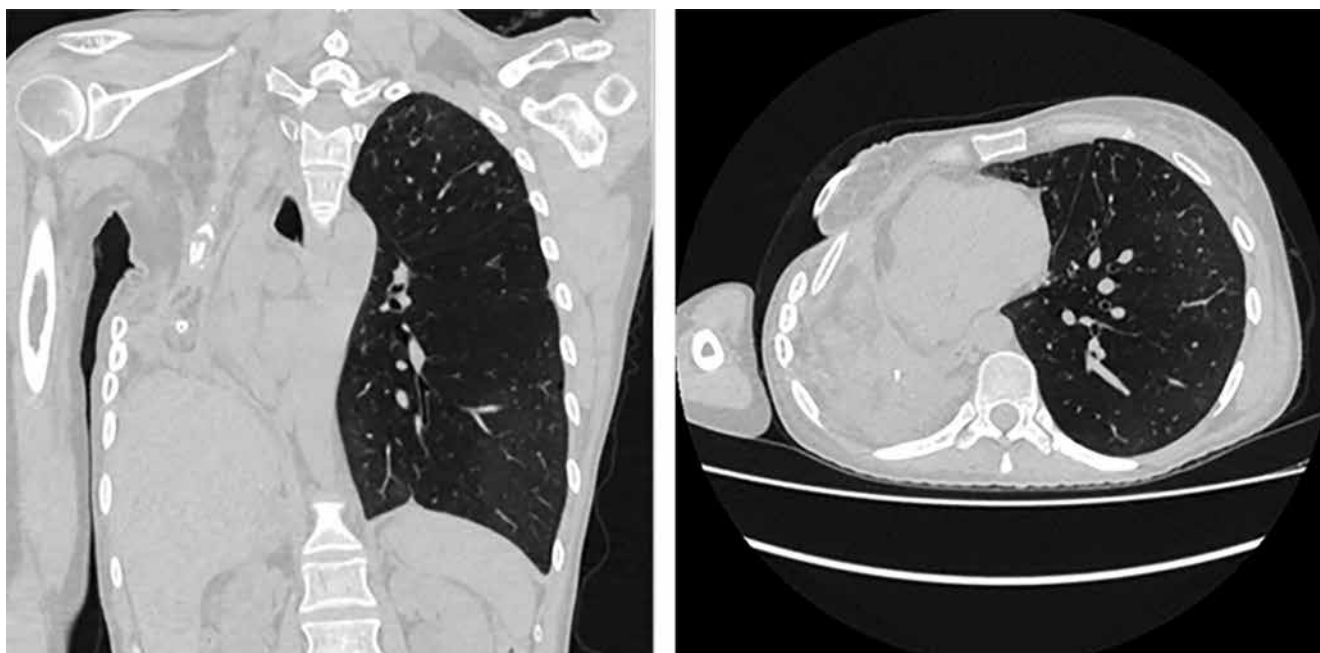


Рис. 11. Компьютерная томограмма пациентки после торакомиопластического закрытия торакостомы



Рис. 12. Внешний вид больной после операции без деформации грудной стенки

На третьем этапе (не раньше, чем через 2 мес после первой операции) выполнялось миопластическое закрытие торакостомы.

Результаты

Все пациенты были оперированы одной хирургической бригадой. Среднее время операции составило 234 мин (195–365 мин), средняя кровопотеря — 235 мл (50–450 мл). Во всех случаях была выполнена резекция культи правого главного бронха на протяжении от 2 мм до 5 мм. При гистологическом исследовании края резекции бронха туберкулезного поражения не установлено. Характеристика проведенных опера-

ций и послеоперационных осложнений представлена в табл. 2.

В послеоперационном периоде осложнения возникли у 4 (44,4%) больных. В одном (11,1%) случае возникла серома мягких тканей в зоне мобилизации мышечного лоскута, которая требовала лечения в условиях перевязочного кабинета (grade II). В одном (11,1%) случае возник микросвищ культи правого главного бронха. Лечение проводилось путем усиленной местной санации с применением серебросодержащих повязок (grade II). В одном (11,1%) случае возникло кровотечение из мышечного лоскута, что потребовало хирургического гемостаза (grade IIIa). У одной больной свищ рецидивировал, что потребовало

Таблица 2

Характеристика операций и послеоперационных осложнений

№	Количество резецированных ребер	Продолжительность операции, мин	Кровопотеря, мл	Послеоперационные осложнения (класс)	Результат лечения
1	6	365	300	Серома (grade II)	Удовл.
2	5	275	100	Нет	Удовл.
3	4	265	450	Нет	Удовл.
4	5	255	300	Микросвищ (grade II)	Удовл.
5	5	195	100	Рецидив свища (grade IIIb)	Неудовл.
6	5	260	150	Нет	Удовл.
7	5	280	300	Нет	Удовл.
8	6	270	300	Кровотечение из мышечного лоскута	Удовл.
9	6	205	100	Нет	Удовл.

в дальнейшем выполнения реконструктивно-пластического вмешательства (grade IIIb). Таким образом, частота больших осложнений составила 22,2%.

У 8 (88,8%) больных результат лечения расценен как удовлетворительный (стойкое отсутствие свища, отсутствие прогрессирования эмпиемы плевры), у больной со стойким рецидивом свища результат лечения расценен как неудовлетворительный.

Отдаленные результаты лечения пациентов оценены на протяжении от трех до пяти лет. Все пациенты с успешным результатом хирургического лечения были сняты с диспансерного учета, данных за рецидив эмпиемы и бронхиального свища при контрольном обследовании получено не было. На фоне противотуберкулезной химиотерапии достигнуто клиническое излечение туберкулеза единственного легкого с формированием метатуберкулезных фиброзно-очаговых изменений без деструкции. Все пациенты были стойко абацилированы.

Обсуждение результатов и заключение

Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом, сложной задачей является консервативное лечение больных с деструктивными формами лекарственно-устойчивых форм заболевания в связи с низкой эффективностью терапевтических методов лечения. Комбинированное лечение этих больных с применением хирургических методов является эффективным и практически не обсуждается в литературе. Анатомические резекции в объеме сегмент-, лобэктомии сопровождаются минимальными послеоперационными осложнениями и хорошими отдаленными результатами. При тотальном, субтотальном поражении одного

легкого операцией выбора становится пневмонэктомия, которая существенно отличается по степени тяжести как самой операции, так и послеоперационного периода. Самыми серьезными и тяжелыми осложнениями в торакальной хирургии являются бронхиальный свищ и эмпиема плевры после пневмонэктомии.

В последнее время к существенному снижению этих грозных осложнений привели технологические разработки, связанные с улучшением качества аппаратного шва бронха, развитием электрохирургии, что привело к уменьшению операционной травмы и интраоперационной кровопотери. Немаловажное значение имеет также развитие анестезиологических технологий с ранней экстубацией больных, снижением баротравмы на дыхательные пути.

Несмотря на существенное снижение частоты плеврорегочных осложнений как в онкоторакальной хирургии, так и во фтизиохирургии, благодаря интраоперационной профилактике путем четкой диагностики уровня бронхиального поражения, адекватной подготовки больных к операции, выполнению пластики главного бронха как местными тканями, так и с помощью изолированных мышечных лоскутов или пряди большого сальника, они, к сожалению, встречаются во всех клиниках, где выполняются операции большого объема. Эмпиема плевры с бронхиальным свищем после пневмонэктомии сопровождается высокой летальностью, всегда требует повторного оперативного вмешательства, часто в этапном варианте. Хирургическая тактика различна в зависимости от стороны операции, длины культи, диаметра свища, степени загрязнения плевральной полости, а также от хирургической школы и внутренних протоколов ведения пациентов.

Залогом успеха в получении надежного результата в лечении этих больных считают ликвидацию бронхиального свища, а после — успешное лечение эмпиемы плевральной полости. Несмотря на разнообразные предложения по лечению этих больных, зарубежных и отечественных авторов объединяют два направления: одни авторы больше склонны к трансплевральным доступам при ликвидации свища культи главного бронха [12], другие считают, что трансстернальный и трансперикардиальный доступы более предпочтительны по причине возможности оперативного вмешательства в неинфицированную зону [11].

Несмотря на множество существующих способов закрытия бронхиального свища, рецидивы свища и эмпиемы бывают не редко, однако в литературе нет работ по эффективному лечению рецидива бронхиального свища. Также необходимо отметить, что не всегда удается санировать полость эмпиемы, даже несмотря на длительные курсы открытой санации. По данным литературы при некупированной эмпиеме плевральной полости после пневмонэктомии операцией выбора является субтотальная и тоталь-

ная торакомиопластика с ликвидацией эмпиемной полости.

Основными преимуществами предложенной нами лечебной хирургической тактики являются:

- надежная ликвидация бронхиального свища с помощью резекции культи главного бронха, ушивания и миопластики ее с применением задней группы мышц спины после пятиреберной торакомиопластики;
- значительное уменьшение полости эмпиемы с ликвидацией верхушки гемиторакса с помощью этих же мышц (подлопаточной, ромбовидной, части трапециевидной);
- санация остаточной плевральной полости в нижнем наддиафрагмальном отделе с применением системы вакуумно-аспирационного дренирования с возможностью визуального контроля состояния мышц, использованных для пластики культи бронха;
- закрытие торакостомы без дополнительной резекции ребер, с сохранением каркасности грудной стенки.

Список литературы

1. Yablonskiy P.K., Kudriashov G.G., Avetisyan A.O. Surgical resection in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Thoracic Surgery Clinics* 2019; 29 (1): 37–46.
2. Серезвин И.С., Аветисян А.О., Кудряшов Г.Г., Яблонский П.К. Эффективность и безопасность пневмонэктомии в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких. *Медицинский альянс* 2022; 10 (1): 47–57. [Serezvin I.S., Avetisjan A.O., Kudrjashov G.G., Yablonskiy P.K. Efficacy and safety of pneumonectomy in the complex treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Medicinskij al'jans* 2022; 10 (1): 47–57 (In Russ.).]
3. Stamatis G., Geobel R., Konietzko N., Greschuchna D. Die heuttige Rolle der Thorakoplastik in der Behandlung des chronischen Pleuraempyems. *Pneumologie* 1992; 46: 564–572.
4. Аветисян А.О., Серезвин И.С., Кудряшов Г.Г., Чаусов А.В., Давыденкова Е.А., Соколова О.П., Ли В.Ф., Сташкова К.А., Яблонский П.К. Использование диафрагмального лоскута для укрепления культи главного бронха при правосторонней пневмонэктомии у больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2022; 181 (2): 16–23. [Avetisjan A.O., Serezvin I.S., Kudrjashov G.G., Chausov A.V., Davydenkova E.A., Sokolova O.P., Li V.F., Stashkova K.A., Yablonskiy P.K. Using a diaphragmatic flap to strengthen the stump of the main bronchus during right-sided pneumonectomy in patients with destructive pulmonary tuberculosis with drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova* 2022; 181 (2): 16–23 (In Russ.).]
5. Баженов А.В., Хольный П.М., Кардапольцев Л.В., Цвиренко А.С., Басыров Р.Т., Мотус И.Я. Опыт лечения свища культи правого главного бронха с применением сосудистого окклюдера. *Туберкулез и болезни легких* 2017; 95 (1): 51–55. [Bazhenov A.V., Hol'nyj P.M., Kardapol'cev L.V., Cvirenko A.S., Basyrov R.T., Motus I.Ja. Experience in treating a fistula of the stump of the right main bronchus using a vascular occluder. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2017; 95 (1): 51–55 (In Russ.).]
6. Бозуш Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. М.: Медицина; 1979; 296. [Bogush L.K. *Surgical treatment of pulmonary tuberculosis*. Moscow: Medicina; 1979; 296 (In Russ.).]
7. Перельман М.И., Стрельцов В.П., Наумов В.Н. Органощадящие оперативные вмешательства во фтизиопульмонологии. М.; 1989; 4–7. [Perel'man M.I., Strel'cov V.P., Naumov V.N. *Organ-sparing surgical interventions in phthisiopulmonology*. Moscow; 1989; 4–7 (In Russ.).]
8. Бозуш Л.К., Семенов Ю.Л., Полянский В.А. Хирургическое лечение больных с бронхоплевральными осложнениями после пульмонэктомий. *Хирургия* 1976; 11: 115–120. [Bogush L.K., Semenov Ju.L., Poljanskij V.A. *Surgical treatment of patients with broncho-pleural complications after pneumonectomies*. *Hirurgija* 1976; 11: 115–120 (In Russ.).]
9. Горелов Ф.И. Хирургическое лечение бронхиальных свищей после пневмонэктомии. *Хирургия* 1985; 6: 85–89. [Gorelov F.I. *Surgical treatment of bronchial fistulas after pneumonectomy*. *Hirurgija* 1985; 6: 85–89 (In Russ.).]
10. Мухин Е.П., Альбазаров Б.Ш., Ким В.К. Оценка трансстернальной трансперикардиальной окклюзии главного бронха у больных туберкулезом. *Грудная хирургия* 1980; 6: 49–52. [Muhin E.P., Al'bazarov B.Sh., Kim V.K. *Assessment of transsternal transpericardial occlusion of the main bronchus in patients with tuberculosis*. *Grudnaya Hirurgija* 1980; 6: 49–52 (In Russ.).]
11. Порханов В.А., Поляков И.С., Кононенко В.Б., Любавин А.Н., Коваленко А.Л., Барышев А.Г., Ситник С.Д., Жихарев В.А. Трансстернальная окклюзия свища главного бронха после пневмонэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2020; 10: 11–22. [Porhanov V.A., Poljakov I.S., Kononenko V.B., Ljubavin A.N., Kovalenko A.L., Baryshev A.G., Sitnik S.D., Zhiharev V.A. *Transsternal occlusion of the main bronchus fistula after pneumonectomy*. *Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2020; 10: 11–22 (In Russ.).]

12. *Репин Ю.М.* Хирургия отягощенных форм туберкулеза легких. Л.: Медицина 1984; 232. [*Repin Yu.M.* Surgery for aggravated forms of pulmonary tuberculosis. Leningrad: Medicina 1984; 232 (In Russ.)].
13. *Токаев К.В.* Отдаленные результаты трансстеральной трансперикардиальной окклюзии культи главного бронха. Совершенствование лечебной помощи больным туберкулезом органов дыхания. М.; 1981: 95–97. [*Tokaev K.V.* Long-term results of transsternal transpericardial occlusion of the stump of the main bronchus. Improving medical care for patients with respiratory tuberculosis. Sovershenstvovanie lechebnoj pomoshhi bol'nym tuberkulezom organov dyhaniya. Moscow; 1981: 95–97 (In Russ.)].
14. *Algar F.J., Alvarez A., Aranda J.L. et al.* Prediction of early broncho-pleural fistula after pneumonectomy: a multivariate analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72 (5): 1662–1667.
15. *Ashour M.* Pneumonectomy for tuberculosis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1997; 12 (2): 209–213.

Поступила в редакцию: 26.10.2023 г.

Сведения об авторах:

Аветисян Армен Оникович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель лаборатории сочетанных и осложненных форм туберкулеза, заведующий туберкулезным легочно-хирургическим (торакальным) отделением № 3 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: avetisyan.armen7@gmail.com; ORCID 0000-0003-4590-2908;

Кудряшов Григорий Геннадьевич — кандидат медицинских наук, руководитель отдела пульмонологии и торакальной хирургии, врач — торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического (торакального) отделения № 3, Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: dr.kudriashov.gg@yandex.com; ORCID 0000-0002-2810-8852;

Серезвин Илья Сергеевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач — торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического (торакального) 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;

Чаусов Александр Владимирович — врач — торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического (торакального) отделения № 3 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: cheuzjr@mail.ru; ORCID 0000-0003-0328-9885;

Давыденкова Екатерина Андреевна — стажер-исследователь, врач — торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического (торакального) отделения № 3 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: sirenasudeki@yandex.ru; ORCID 0000-0001-5336-0382

Ли Владимир Федорович — заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 2 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: info@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-6206-7214;

Соколова Ольга Павловна — кандидат медицинских наук, врач — анестезиолог-реаниматолог, главный врач Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: or.sokolova@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-0608-4826;

Табанаква Ирина Андреевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории интервенционной пульмонологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: avetisyan.armen7@gmail.com; ORCID 0000-0002-4345-1747;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор по медицинской деятельности, 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.

Структура и клинические проявления опухолевой и инфекционно-воспалительной деструкции шейных позвонков у детей: данные 20-летней моноцентровой когорты

Д.А. Глухов¹, А.Ю. Мушкин^{2,3}

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Structure and clinical manifestations of tumor and infectious destructive lesions of the cervical spine in children: 20-year single-center cohort data

D. Glukhov¹, A. Mushkin^{2,3}

¹Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg State University

²St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

³Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Д.А. Глухов, А.Ю. Мушкин, 2023 г.

Резюме

Цель. Анализ структуры и клинических проявлений опухолевой и инфекционно-воспалительной патологии шейного отдела позвоночника у детей. **Дизайн.** Ретроспективно-проспективная моноцентровая когорта. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы клиничко-anamnestические и лучевые данные 101 пациента с медианой возраста на момент оперативного лечения 7 лет (min 11 мес, max 17 лет). Медиана продолжительности диагностической паузы в когорте составила 3 (2–8) мес, при этом самой типичной жалобой являлся болевой синдром со средней интенсивностью 5 (3,5–7) баллов по ВАШ; парезы и параличи отмечены у 14,9% пациентов. Этиологическая структура патологии: инфекционные спондилиты — 59,4%, небактериальные спондилиты — 4,0%, опухоли — 36,6%. При инфекционных процессах возбудитель верифицирован

в 31,7% случаев. Туберкулезный спондилит характеризуется большим числом пораженных позвонков (Me=4) в сравнении с неспецифическими спондилитами (Me=1) и опухолями (Me=1). Распространенность деструктивного процесса не коррелирует с длительностью диагностической паузы. Отмечена слабая взаимосвязь между уровнями поражения шейного отдела позвоночника и этиологией процесса. **Заключение.** Анализ моноцентровой когорты демонстрирует этиологическое разнообразие деструктивных поражений шейного отдела позвоночника у детей, отсутствие патогномичных симптомов, позволяющих рано поставить диагноз, а также низкую настороженность врачей первичного звена по отношению к данной патологии.

Ключевые слова: опухоль, остеомиелит, спондилит, шейный отдел позвоночника, хирургия, дети

Summary

Aim. Analysis of the structure and clinical manifestations of tumor and infectious pathology of the cervical spine in children. **Design.** Retrospective-prospective single-center cohort. **Materials and methods.** Data from 101 patients with a median age at the time of treatment of 7 years (min 11 months, max 17 years) were analyzed. Clinical, X-ray, CT, MRI and radioisotope research methods were used. The most common complaint was pain with an intensity of 5 (3.5–7) points on a visual analogue scale. Paresis and paralysis were noted in 14.9% of patients. The median duration of the diagnostic pause in the cohort was 3 (2–8) months. The structure of the established pathology: infectious spondylitis — 59.4%, non-bacterial spondylitis — 4.0%, tumors — 36.6%. The pathogen was verified in 31.7% of infectious cases. The

tuberculous spondylitis is characterized by a large number of affected vertebrae (Me=4) in comparison with nonspecific spondylitis (Me=1) and tumors (Me=1). The prevalence of the destructive process does not correlate with the duration of the diagnostic pause. A weak relationship was noted between the levels of lesions of the cervical spine and the etiology of the process. **Conclusion.** Analysis of a single-center cohort demonstrates the etiological diversity of destructive lesions of the cervical spine in children, the absence of pathognomonic symptoms that can allow early diagnosis as well as the absence of vigilance of primary care physicians in relation to this pathology.

Keywords: tumor, osteomyelitis, spondylitis, cervical spine, surgery, children

Введение

Термин «деструктивные поражения скелета» включает патологические состояния, характеризующиеся нарушением/разрушением нормального строения костной ткани. Среди основных причин деструкций выделяют неспецифические и специфические инфекционные остеомиелиты, аутовоспалительные процессы (небактериальные остеомиелиты), новообразования и опухолеподобные процессы. В связи со схожестью клинико-лучевых проявлений указанных патологий в концепции развития травматолого-ортопедической службы России деструктивные поражения скелета выделены в отдельное направление [1].

Клиника детской хирургии и ортопедии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России исторически специализируется на лечении пациентов детского возраста с деструктивными поражениями скелета и фактически является единственной в Российской Федерации, целенаправленно занимающейся хирургическим лечением подобных поражений позвоночника. Достаточный клинический материал позволяет проанализировать селективную синдромную когорту детей с деструктивными поражениями шейного отдела позвоночника.

Дизайн исследования: ретроспективно-проспективная моноцентровая когорта.

Материалы и методы исследования

Объект исследования: клинико-anamnestические, лучевые и лабораторные данные пациентов с деструктивной патологией шейного отдела позвоночника. Класс доказательности — III (Oxford CEBM, 2011).

Критерии включения:

- единое место проведения операций — Клиника детской хирургии и ортопедии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России;
- период проведения операций — 2001–2021 гг. с прослеженным катамнезом не менее 1 года после вмешательства;
- установленная этиология заболевания — воспалительные поражения позвоночника (спондилиты) и опухоли позвонков;
- локализация — поражение шейных позвонков, включая O_2/C_1-C_7 ;
- возраст пациентов на момент хирургического лечения менее 18 лет.

Критерии исключения:

- выявление при комплексном обследовании ребенка любых врожденных пороков развития шейных позвонков или признаков их травматических повреждений;
- первичная нейрохирургическая патология — опухоли и врожденные пороки развития спинного мозга или основания черепа, в том числе любые варианты миелодисплазии.

При выполнении работы использованы клинический, лучевые, радиоизотопный методы исследования. Морфологические, молекулярно-генетические и микробиологические исследования являются критериями формирования нозологических групп и отдельно не анализируются, как и результаты лечения пациентов.

Материал подвергнут статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа, значения параметров выборки представлены в виде Me (Q1–Q2), так как критерии Шапиро–Уилка

и Лиллиефорса (Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса) выявили статистически значимые отклонения изучаемых групп параметров от нормального распределения. Накопление, корректировка и систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах LibreOffice.Calc (версия 3.7.2, MPL v.2). Статистический анализ и визуализация полученных результатов проводились с использованием языка программирования R (версия 3.5.1, GNU GPL v.2) в программной среде разработки RStudio Desktop (версия 2022.02, GNU AGPL v.3).

Результаты

За период с января 2001 по декабрь 2021 г. в Клинике детской хирургии и ортопедии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России пролечено 149 пациентов в возрасте до 18 лет с хирургической патологией шейного отдела позвоночника, из них критериям включения/исключения в исследуемую когорту соответствовал 101 пациент, в том числе 60 мальчиков и 41 девочка (59,4% и 40,6% соответственно) в возрасте $Me=7$ лет (min 11 мес, max 17 лет). Динамика поступления детей в клинику (рис. 1) свидетельствует о нарастании частоты подобной патологии.

Клинико-anamнестические проявления патологии

В момент поступления в клинику дети и/или их родители активно предъявляли жалобы (табл. 1). Наиболее частыми являлись цервикалгия, деформация шеи

и неврологические расстройства в виде радикуло- и миелопатий различной степени выраженности:

- *болевой синдром*, как самая частая проблема, при оценке по 10-балльной визуально-аналоговой шкале характеризовался как умеренный и соответствовал 5 (3,5–7) баллам;
- *неврологические нарушения*, соответствующие типу В (плегия) по шкале Frankel, отмечены у одного пациента, типу С (глубокий парез) — у 2 и типу D (легкий парез) — у 12. У остальных пациентов отмечены корешковый болевой синдром и парестезии;
- несмотря на то что на момент госпитализации у пациентов не отмечено *гипертермии*, большинство родителей наблюдали эпизоды подъема температуры тела до фебрильной (более 38 °С) в анамнезе, что часто являлось причиной назначения эмпирической антибактериальной терапии по месту жительства.

Медиана продолжительности *диагностической паузы* в когорте составила 3 (2–8) мес. Столь длительный период от момента появления первичной симптоматики до постановки диагноза полностью соответствует данным литературы и, по нашему мнению, объясняется неспецифическими жалобами пациентов и отсутствием настороженности врачей в отношении хотя и редкой, но серьезной хирургической патологии у детей. В большинстве случаев дети наблюдались по месту жительства с диагнозами «шейный миозит», «ротационный подвывих C_4/C_5 » и получали длительное

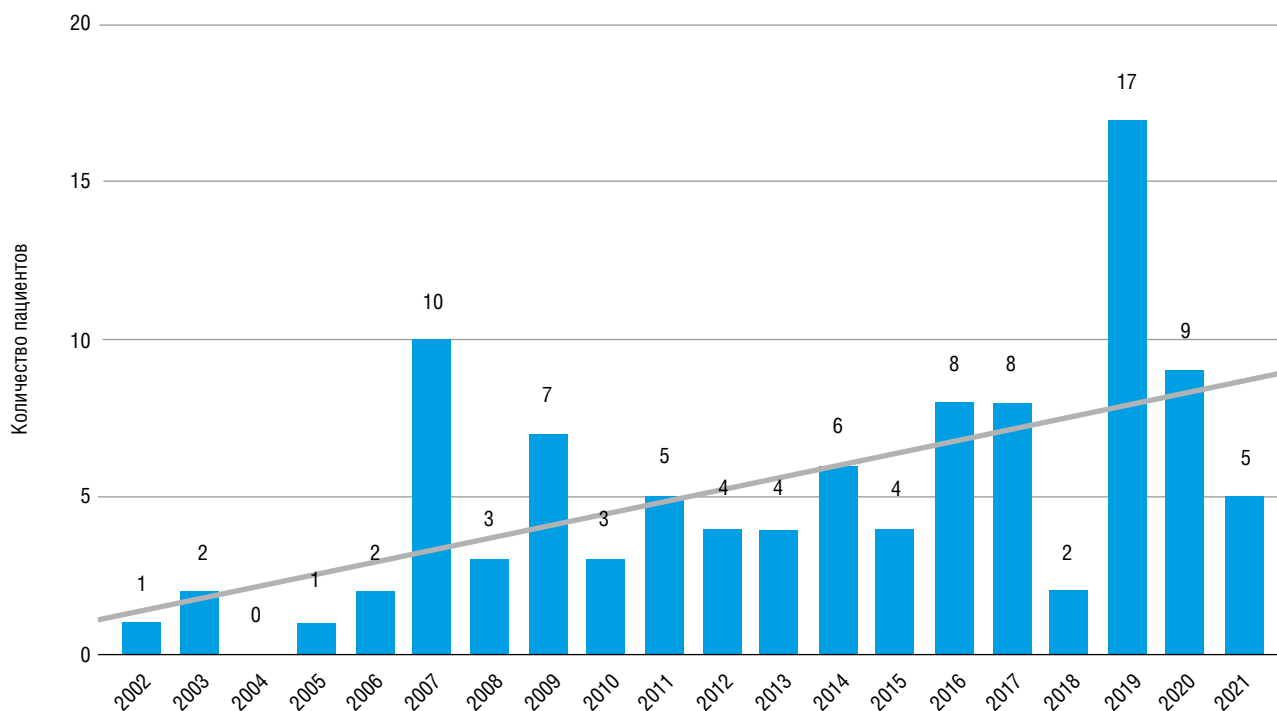


Рис. 1. Динамика поступления детей с деструктивными поражениями шейного отдела позвоночника в Клинику детской хирургии и ортопедии

Таблица 1

Клинические проявления деструктивной патологии шейного отдела позвоночника у детей

Клинические симптомы	Абсолютное количество, п	Относительное количество, %
Общие:		
цервикалгия	75	74,3
краниалгия	4	4,0
дорсалгия	2	2,0
Ортопедические:		
тугоподвижность	25	24,8
кривошея	13	12,9
кифоз	13	12,9
Неврологические:		
радикулопатия	21	20,8
миелопатия	14	13,9
синдром Горнера	3	3,0
нарушение функции тазовых органов	1	1,0
головокружение	1	1,0
Местные изменения:		
дисфагия	3	3,0
объемное образование	2	2,0
отек	1	1,0
свищ	1	1,0

консервативное лечение, в том числе физиотерапевтическое при неисключенном новообразовании (нельзя не отметить, что при классическом синдроме острой кривошеи боли в шее и вынужденное положение головы разрешаются в сроки до 10 дней [2]).

Диагностика и верификация диагноза

Для визуализации патологии шейного отдела позвоночника стандартные рентгенограммы малоинформативны, что требует проведения комплексного лучевого обследования, включающего КТ, МРТ и остеосцинтиграфию (рис. 2).

Для установления диагноза пациентам в обязательном порядке выполнялась биопсия — как в качестве отдельного этапа хирургического лечения, так и в ходе лечебно-диагностической манипуляции. Вне зависимости от предполагаемого диагноза полученный материал отправлялся на цитологическое, гистологическое, молекулярно-генетическое и бактериологическое исследования. При получении патоморфологического заключения о доброкачественной или злокачественной опухоли материал (парафиновые блоки и стекла) отправлялся на пересмотр в один из референсных центров по костной онкологии — ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Гистологическая структура патологии представлена в табл. 2, в том числе с возрастным ранжированием на рис. 3. Обращает на себя внимание преобладание в когорте пациентов дошкольного и младшего школьного возраста.

Инфекционный возбудитель верифицирован в 19 (31,7%) из 60 случаев, расцененных как «инфекционные» (табл. 3).

Относительно низкий процент бактериологического подтверждения при характерной морфологической картине хронического неспецифического воспаления мы связываем с длительной эмпирической антибактериальной терапией, проводившейся по месту жительства.

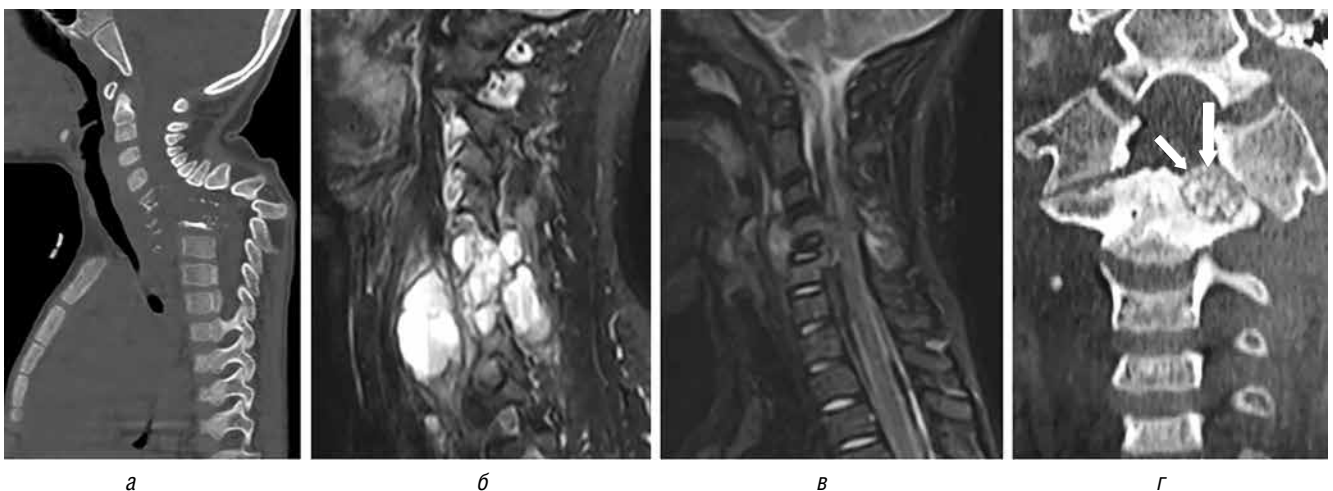


Рис. 2. Лучевые изменения при деструктивных процессах шейного отдела позвоночника: а — сагиттальный срез КТ пациента с туберкулезным спондилитом позвонков C_7 – Th_{IV} ; б — сагиттальный срез МРТ пациентки с АКК позвонков C_7 – C_{VI} ; в — сагиттальный срез МРТ пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса позвонка C_7 ; г — фронтальный срез КТ пациента с остеобластомой позвонка C_{II}

Структура деструктивной патологии шейного отдела позвоночника у детей

Патология	Абсолютное количество, п	Относительное количество, %
Туберкулезный спондилит	27	26,7
Неспецифический спондилит	30	29,7
Микотический спондилит	3	3,0
Небактериальный спондилит	4	4,0
Доброкачественные новообразования и опухолеподобные состояния	19	18,8
Новообразования злокачественные и неопределенного характера	18	17,8

Таблица 3

Верифицированные инфекционные возбудители

Возбудитель	Абсолютное количество, п	Относительное количество, %
<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>	10	16,7
в том числе <i>Mycobacterium bovis</i> BCG	1	1,7
<i>Mycobacterium chelonae / abscessus / immunogenum complex</i>	1	1,7
<i>Actinomyces</i>	1	1,7
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	1,7
<i>Aspergillus</i> spp. + <i>Exophiala dermatitidis</i>	1	1,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3,3
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Enterococcus</i> spp.	1	1,7
<i>Streptococcus</i> spp.	2	3,3

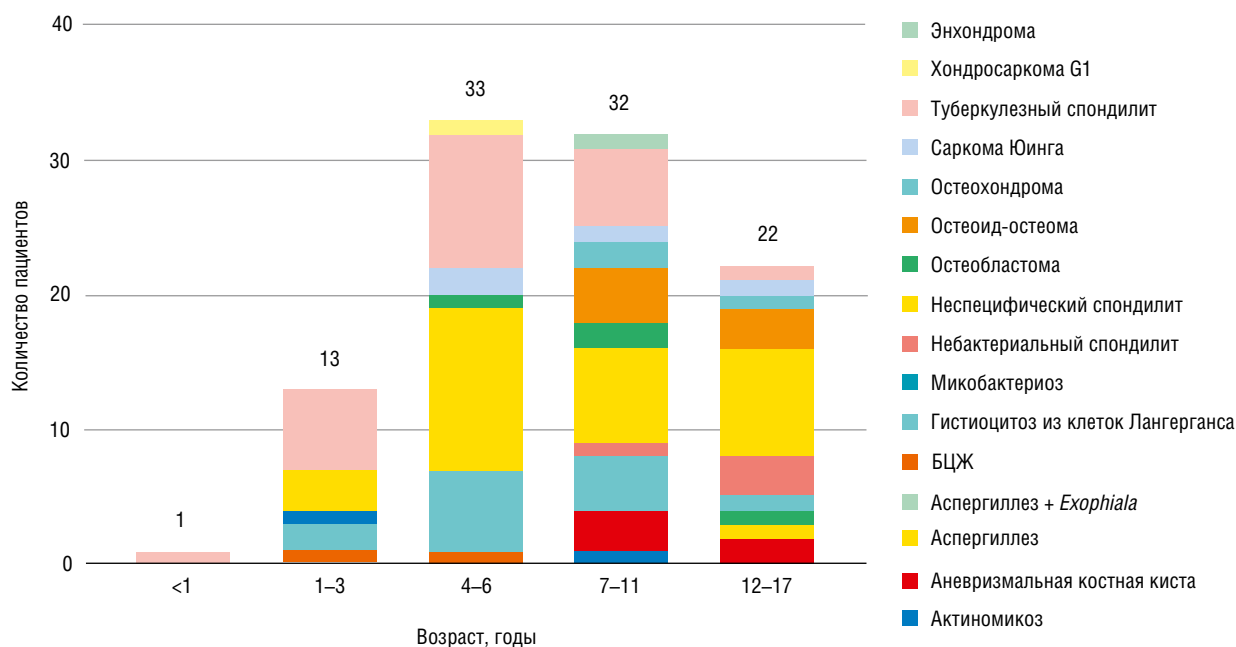


Рис. 3. Распределение установленных диагнозов по возрастам

Среди 27 пациентов с гистологически установленным туберкулезным шейным спондилитом возбудитель подтвержден молекулярно-генетическим способом (ПЦР) и/или культурально (ВАСТЕС, посев на среду Финн-И) в 10 (37,0%) случаях. Все пациенты с подтвержденной атипичной микрофлорой обследованы на первичные иммунодефициты:

- у детей с микотическими поражениями впоследствии выявлены генетические аномалии, характерные для хронической гранулематозной болезни, — пациенты направлены к иммунологу на специализированное лечение;
- ребенок с микобактериозом также обследован на первичный иммунодефицит, однако соответствующий диагноз не доказан.

Все новообразования представлены разнообразными первичными опухолями; метастатические поражения в изучаемой когорте отсутствовали, что соответствует особенностям детского возраста.

После верификации этиологии деструктивного процесса пациенты в обязательном порядке получали

медикаментозную терапию в соответствии с принятыми на момент лечения протоколами, включающими для инфекционных процессов — антибактериальную, в том числе специфическую, или антимикотическую терапию, для злокачественных опухолей — нео- и адьювантную полихимиотерапию.

Лучевые особенности патологии

Медиана количества пораженных позвонков в когорте составила 1 (1–3). При оценке нозологических групп по распространенности поражения с помощью критерия Краскела–Уоллиса отмечено наличие статистически значимых межгрупповых различий ($\chi^2=39,9427$, $df=4$, $p=4,4e-08$) — рис. 4.

Для оценки межгрупповых различий выполнено попарное сравнение групп с использованием апостериорного критерия Данна с поправкой критического уровня значимости на множественные сравнения методом Холмса (табл. 4).

При туберкулезном спондилите поражалось статистически значимо больше позвонков (4 (2–6,5))

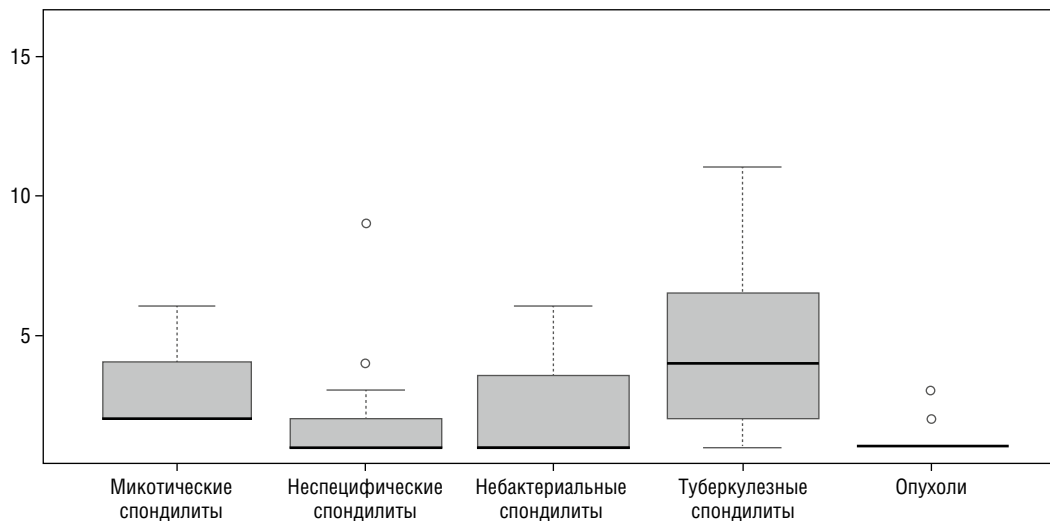


Рис. 4. Количество пораженных позвонков в зависимости от нозологии (критерий Краскела–Уоллиса, $p=4,4e-08$)

Таблица 4

Значимость различий по количеству пораженных позвонков между нозологическими группами (критерий Данна с поправкой Холмса, $p<0,025$)

Нозологические группы	Спондилиты			Опухоли
	небактериальные	микотические	неспецифические	
Туберкулезные спондилиты	Z=-2,2723 p=0,0923	Z=-0,1255 p=0,4501	Z=-5,0266 p=0,0000	Z=5,6621 p=0,0000
Опухоли	Z=0,4098 p=1,0000	Z=2,2602 p=0,0833	Z=0,4058 p=1,0000	–
Неспецифические спондилиты	Z=-0,2179 p=0,8275	Z=2,0760 p=0,1137	–	–
Микотические спондилиты	Z=1,4940 p=0,3379	–	–	–

в сравнении с неспецифическим спондилитом (1(1–1,75)) и опухолями (1 (1–1)) ($p < 0,05$). В то же время количество пораженных позвонков не коррелирует с длительностью диагностической паузы (коэффициент корреляции Кендалла: $\tau = 0,0935$, $p = 0,2982$).

Частота поражения различных уровней шейного отдела позвоночника в зависимости от нозологии представлена в табл. 5.

Так как в ряде случаев процесс являлся распространенным, суммарное количество вовлеченных уровней превышает количество пациентов в когорте. В связи с частотой наблюдений менее 5 в 8 полях таблицы (53,3%) для установления статистически значимых различий между признаками использован точный критерий Фишера ($p = 0,0096$). В то же время сила взаимосвязи между номинальными показателями оценена как слабая (критерий Крамера $V = 0,2663$).

В 20 (19,8%) случаях пациентам, помимо стандартных лучевых методов исследования, выполнена трехфазная остеосцинтиграфия с использованием радиофармпрепарата, содержащего ^{99}Tc . Отсутствие ста-

тистически значимых различий в частоте гиперфиксации радиофармпрепарата в пораженных позвонках в зависимости от установленной патологии (критерий Краскела–Уоллиса: $\chi^2 = 7,1977$, $df = 3$, $p = 0,0659$) мы объясняем небольшим количеством наблюдений (рис. 5).

Обсуждение

Ранее опубликованный обзор литературы [3] позволяет прийти к выводу, что представленная в данном исследовании моноцентровая выборка является наибольшей в мировой научной литературе, посвященной деструктивным поражениям шейных позвонков у детей. Среди рассмотренных в обзоре работ только 7 представляли выборки, включавшие от 5 до 29 детей с одной патологией — опухоли или спондилиты [4–10]. Концентрация таких пациентов в одной клинике позволила нам выработать универсальный синдромный подход к диагностике и лечению, тем более что подавляющее большинство из них госпитализируется даже в специализированный хирургический

Таблица 5

Сопряженность нозологических групп и пораженных уровней шейного отдела позвоночника (точный критерий Фишера, $p = 0,0096$)

Уровень	Спондилиты				Опухоли	Всего
	микотические	неспецифические	небактериальные	туберкулезные		
Субокципитальный (C ₀ –C _{II})	n=1 (1,0%)	n=10 (9,9%)	n=1 (1,0%)	n=3 (3,0%)	n=7 (6,9%)	n=22 (21,8%)
Субаксиальный (C _{III} –C _{VI})	n=1 (1,0%)	n=20 (19,8%)	n=2 (2,0%)	n=18 (17,8%)	n=29 (28,7%)	n=70 (69,3%)
Шейно-грудной переход (C _{VII} –Th _I)	n=2 (2,0%)	n=7 (6,9%)	n=2 (2,0%)	n=16 (15,8%)	n=4 (4,0%)	n=31 (30,7%)

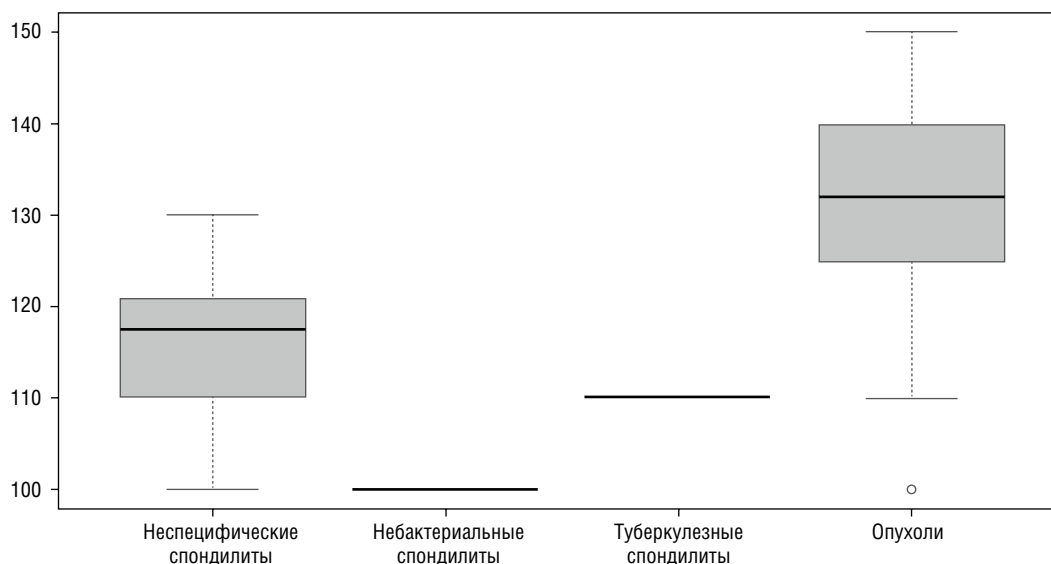


Рис. 5. Процент фиксации радиофармпрепарата (^{99}Tc) в патологическом очаге (критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,0659$)

стационар с лечебно-диагностической целью из-за выявленной «деструкции кости». В большинстве же публикаций, посвященных хирургии шейного отдела позвоночника у детей, обычно рассматривается лечение при уже установленном этиологическом диагнозе. Пример моноцентральной когорты детей с деструктивными поражениями шейного отдела позвоночника в рамках синдромного подхода позволяет обратить внимание на следующие особенности:

- частота неспецифических и специфических инфекционных, а также опухолевых процессов при деструктивных поражениях шейных позвонков у детей колеблется от 27 до 37% при некотором преобладании опухолей, во всех случаях носящих первичный характер. Доброкачественные опухоли и опухоли злокачественного и неопределенного характера встречаются с одинаковой частотой (около 18%), а на долю микотических и небактериальных спондилитов суммарно приходится менее 10% случаев;
- туберкулезный процесс характеризуется большим числом пораженных позвонков ($Me=4$) в сравнении с неспецифическими спондилитами ($Me=1$) и опухолями ($Me=1$), что может являться одним из лучевых критериев их дифференцирования;
- распространенность деструктивного процесса не коррелирует с длительностью диагностической паузы;
- несмотря на то что при субокципитальных поражениях деструктивный процесс чаще имел неспецифическую, при субаксиальных — опухолевую, а при шейно-грудных — туберкулезную этиологию, отмечена слабая взаимосвязь между

уровнями поражения шейного отдела позвоночника и этиологией процесса.

Длительное догоспитальное наблюдение пациентов с деструктивными поражениями шейного отдела позвоночника ($Me=3$ (2–8) мес) связано, на наш взгляд, с отсутствием настороженности врачей первичного педиатрического звена в отношении рассматриваемой патологии. Причинами длительного наблюдения являются неспецифичность жалоб, обычно представленных болью в шее, недооценка их длительности (отсутствие купирования в сроки 1–2 нед), а также малая информативность самого распространенного метода лучевого исследования — рентгенографии. Комплексное лучевое обследование (КТ, МРТ), как правило, выполнялось при значимом клиническом ухудшении, в том числе при появлении неврологических нарушений.

Заключение

Анализ моноцентральной когорты наглядно демонстрирует этиологическое разнообразие деструктивных поражений шейного отдела позвоночника у детей, отсутствие патогномичных симптомов, позволяющих рано поставить диагноз, а также настороженности врачей первичного звена по отношению к данной патологии. На наш взгляд, сохранение жалоб на боли в шее более 2 нед требует особого внимания к пациенту и выполнения комплексного лучевого обследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов или какой-либо финансовой поддержки при подготовке публикации.

Список литературы

1. Губин А.В., Хан Н.В., Рябых С.О., Овчинников Е.Н., Бурцев А.В., Ветрилэ М.С., Пуляткина И.В., Соломянник И.А. «ЗДТ»-концепт как модель интеграции травматолого-ортопедической службы в приоритетные направления развития и национальные проекты Российской Федерации. *Гений ортопедии* 2021; 27 (2): 146–152. [Gubin A.V., Khan N.V., Ryabykh S.O., Ovchinnikov E.N., Burtsev A.V., Vetrile M.S., Pulyatkina I.V., Solomyannik I.A. «ЗДТ» concept as a model for integrating trauma and orthopedic services into priority areas of development and national projects of the Russian Federation. *Genij Ortopedii* 2021; 27 (2): 146–152 (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-146-152.
2. Губин А.В., Ульрих Э.В. Современная концепция лечения детей с патологией шейного отдела позвоночника. *Педиатр* 2010; 1 (1): 54–62. [Gubin A.V., Ulrih E.V. Modern concept of treatment of children with pathology of the cervical spine. *Pediatr* 2010; 1 (1): 54–62 (In Russ.)].
3. Глухов Д.А., Мушкин А.Ю. Деструктивные поражения шейного отдела позвоночника при опухолевых и инфекционных поражениях у детей (обзор литературы). *Медицинский альянс* 2022; 10 (3): 46–53. [Glukhov D.A., Mushkin A.Yu. Oncological and infectious destructive lesions of the cervical spine in children (literature review). *Medical Alliance* 2022; 10 (3): 46–53 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2022-10-3-46-53.
4. Novais E.N., Rose P.S., Yaszemski M.J., Sim F.H. Aneurysmal bone cyst of the cervical spine in children. *J. Bone Joint Surg Am.* 2011 Aug 17; 93 (16): 1534–1543. doi: 10.2106/JBJS.J.01430.
5. Wang X.T., Zhou C.L., Xi C.Y., Sun C.L., Yan J.L. Surgical treatment of cervicothoracic junction spinal tuberculosis via combined anterior and posterior approaches in children. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2012 Apr; 125 (8): 1443–1447.
6. Mehrotra A., Das K.K., Nair A.P., Kumar R., Srivastava A.K., Sahu R.N., Kumar R. Pediatric cranio-vertebral junction tuberculosis: management and outcome. *Childs Nerv Syst.* 2013 May; 29 (5): 809–814. doi: 10.1007/s00381-012-1980-9.
7. Zhang H.Q., Lin M.Z., Guo H.B., Ge L., Wu J.H., Liu J.Y. One-stage surgical management for tuberculosis of the upper cervical spine by posterior debridement, short-segment fusion, and posterior instrumentation in children. *Eur Spine J.* 2013 Jan; 22 (1): 72–78. doi: 10.1007/s00586-012-2544-0.
8. Menezes A.H., Ahmed R. Primary atlantoaxial bone tumors in children: management strategies and long-term follow-up. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2014 Mar; 13 (3): 260–272. doi: 10.3171/2013.11.PEDS13245.

9. Agarwal A., Kant K.S., Kumar A., Shaharyar A. One-year multidrug treatment for tuberculosis of the cervical spine in children. J. Orthop Surg (Hong Kong) 2015 Aug; 23 (2): 168–173. doi: 10.1177/230949901502300210.

10. Zeng H., Shen X., Luo C., Xu Z., Zhang Y., Liu Z., Wang X., Cao Y. 360-degree cervical spinal arthrodesis for treatment of pediatric cervical spinal tuberculosis with kyphosis. BMC Musculoskelet Disord. 2016 Apr 23; 17: 175. doi: 10.1186/s12891-016-1034-7.

Поступила в редакцию: 27.11.2023 г.

Сведения об авторах:

Глухов Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; 199004, Санкт-Петербург, В.О., Кадетская линия, д. 13–15; e-mail: dmitriy.a.glukhov@gmail.com; ORCID 0000-0002-6880-8562;

Мушкин Александр Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Клиники детской хирургии и ортопедии, руководитель отдела вертебрологии, ортопедии и травматологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; профессор кафедры травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: aymushkin@mail.ru; ORCID 0000-0002-1342-3278.

**БРОСИТЬ КУРИТЬ
– ЭТО ПРОСТО!**

#Ты СИЛЬНЕЕ
МИНЗДРАВ
УТВЕРЖДАЕТ.

**БЕСПЛАТНАЯ
ПОМОЩЬ**
в отказе от курения
8 800 200 0 200

**УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ**
www.takzdorovo.ru

на правах некоммерческой рекламы

Клинический случай устранения дефекта грудной стенки TRAM-лоскутом в условиях дефицита тканей

М.А. Медведчиков-Ардия^{1,2}, Е.А. Корымасов¹, А.С. Бенян¹

¹Самарский государственный медицинский университет

²Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова

TRAM-flap plasty of the chest wall defect in conditions of tissue deficiency: clinical case

M. Medvedchikov-Ardiia^{1,2}, E. Korymasov¹, A. Benian¹

¹Samara State Medical University

²Samara City Clinical Hospital No. 1 name after N.I. Pirogov

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Устранение дефектов грудной стенки нередко представляет трудности для торакальных хирургов. В хирургической практике иногда приходится импровизировать, чтобы с минимальным риском для пациента помочь справиться с последствиями обширного вмешательства. В статье представлен опыт лечения пациента с раком кожи, развившимся на фоне обширного послеожогового рубца грудной стенки. Выполненное радикальное лечение с одномоментным реконструктивно-восстановительным вмешательством с применением TRAM-лоскута привели к выздоровлению пациента. Особенностью клинического случая является наличие дефицита у пациента нормальной кожи в месте операции, что послужило основанием для выбора именно этого варианта пластики.

Ключевые слова: дефект грудной стенки, рак кожи, мышечная пластика, TRAM-лоскут

Summary

Plastic surgery of chest wall defects is often difficult for thoracic surgeons. In surgical practice, it is sometimes necessary to improvise in order to help cope with the consequences of a major intervention with minimal risk to the patient. The article presents the experience of treating a patient with skin cancer that developed against the background of an extensive post-burn scar of the chest wall. The performed radical treatment with simultaneous reconstructive and restorative intervention using a TRAM-flap led to the patient's recovery. A feature of the clinical case is the patient's deficiency of normal skin at the site of surgery, which served as the basis for choosing this particular variant of plastic surgery.

Keywords: chest wall defect, skin cancer, muscle flap, TRAM-flap

Введение

Дефекты грудной стенки после обширных вмешательств в торакальной хирургии требуют оперативного закрытия вне зависимости от этиологии пато-

логического процесса. Отличаться будет лишь срок выполнения реконструкции. На сегодняшний день арсенал способов хирургического лечения таких дефектов весьма разнообразен: начиная от свободного расщепленного кожного лоскута и заканчивая

комбинированными видами пластики, включающими мышечные трансплантаты и металлические имплантаты [1, 2]. Выбор того или иного из них зависит не только от параметров раны, но и от личных предпочтений хирурга [1]. Однако в хирургической практике бывают случаи, когда известные и хорошо себя зарекомендовавшие варианты реконструктивных операций не могут быть применены из-за определенных анатомических особенностей пациентов или объема резецированных тканей [3]. В таких случаях приходится импровизировать, чтобы с минимальным риском для пациента помочь справиться с последствиями обширного вмешательства [4]. Особые трудности возникают, если раневой дефект формируется в результате радикальной операции по поводу злокачественного новообразования. В этом случае реконструктивно-восстановительный этап должен быть осуществлен «здесь и сейчас», а значит, дефицит тканей и пластический материал должны быть спрогнозированы еще до операции.

Цель

Цель демонстрации — показать возможность применения поперечного мышечно-кожного лоскута прямой мышцы живота (*transverse rectus abdominis myocutaneus* — TRAM) для устранения дефекта грудной стенки в условиях дефицита тканей.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 62 лет, поступил в хирургическое тооракальное отделение клиники хирургии Института профессионального образования Самарского государственного медицинского университета 12.04.2022 с жалобами на наличие опухолевидного образования с язвенным кратером в центре в области передней грудной стенки на границе средней и нижней трети грудины. Данное новообразование появилось в декабре 2021 г. Пациент обследовался в онкологическом центре, в котором после биопсии сформулировано гистологическое заключение: гиперкератоз, высокая степень дисплазии эпителия. Оперативное лечение предложено не было, хотя отмечены рост и изъязвление новообразования. Из анамнеза также известно, что в восьмилетнем возрасте пациент получил ожог туловища кипятком, после чего сформировался обширный рубец на грудной и верхней части брюшной стенок. С 2007 г. пациент находится на программном гемодиализе по поводу хронической болезни почек (ХБП) V стадии, которая развилась как исход хронического гломерулонефрита. Страдает хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При поступлении общее состояние пациента вполне удовлетворительное, нормостеник, не истощен. Верхняя граница послеожогового рубца располагается на уровне второго межреберья

справа; левая — на уровне четвертого межреберья; правая — на уровне передней подмышечной линии до нижней границы VIII ребра; левая — на уровне средней подмышечной линии до восьмого межреберья; нижняя — по краю левой реберной дуги ниже мечевидного отростка на 4 см с переходом на седьмое межреберье справа. Площадь рубцово измененной кожи составила 2352 см². Из-за такой обширной поверхности рубца произошла деформация кожного покрова и смещение анатомических ориентиров: пупок располагается в эпигастральной области, практически в проекции мечевидного отростка.

Новообразование размером 6,3×3,8 см располагается на границе средней и нижней трети грудины непосредственно в пределах послеожогового рубца. В центральной части новообразования определялся язвенный кратер 1,5×1,2 см с гнойным экссудатом. При компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным контрастированием определяется дефект мягких тканей передней грудной стенки с инфильтрацией подкожной жировой клетчатки, без деструкции кости. Компьютерная томография органов брюшной полости не выявила патологии. Увеличенные лимфатические узлы и другие новообразования в пределах грудной полости не определены. Выполненное ультразвуковое исследование всех групп лимфатических узлов наружной локализации также не подтвердило лимфаденопатии. В анализе крови: лейкоциты — $10 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 135 г/л, эритроциты — $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты — $230 \times 10^9/\text{л}$, уровень С-реактивного белка — 6 мг/л, креатинина — 140 мкмоль/л, мочевины — 22 ммоль/л.

Клинический диагноз: новообразование передней поверхности грудной стенки. Обширный послеожоговый рубец передней грудной и части передней брюшной стенок. ХБП 5 стадии, программный гемодиализ. ХОБЛ 2 степени.

Несмотря на отсутствие предоперационной гистологии, подтверждающей наличие рака, были выставлены показания к оперативному вмешательству: иссечению новообразования, пластике дефекта грудной стенки кожно-подкожно-фасциально-мышечным лоскутом на правой верхней надчревной артерии (TRAM-лоскут).

С целью предоперационной разметки лоскута было выполнено цветное доплеровское картирование правой верхней надчревной артерии для подтверждения отчетливого артериального кровотока. Операция выполнена 14.04.2022. Непосредственно перед самим вмешательством произведена разметка линии рассечения кожи для удаления новообразования, а также линии разреза кожи на брюшной стенке в гипогастральной области для выкраивания трансплантата (рис. 1).

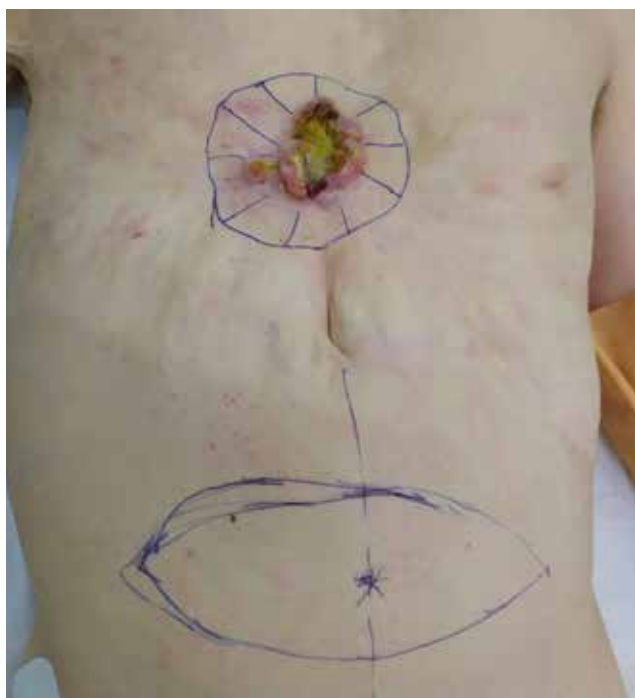


Рис. 1. Дооперационное фото пациента. Разметка операционного поля

Под общим обезболиванием в положении пациента на спине иссечено новообразование кожи с отступом от его краев на 20 мм. Инвазии опухоли в фасцию, мышцы, кость не выявлено. Края раневого дефекта представлены рубцовой тканью. Образовавшийся дефект кожи округлой формы диаметром 12 см. В гипогастральной области дугообразными разрезами длиной по 20 см в поперечном направлении рассечены кожа, подкожная клетчатка. По средней линии живота левая часть кожно-подкожного лоскута иссечена. В проекции правой прямой мышцы живота (ПМЖ) сформирован полнослойный TRAM-лоскут. При этом правые нижние надчревные артерия и вены перевязаны и пересечены. Проведена мобилизация кожно-подкожного слоя на всем протяжении передней брюшной стенки в проекции правой ПМЖ, которая затем на всем протяжении до реберной дуги отсечена от заднего листка своего влагалища. Образовавшийся TRAM-лоскут перемещен под кожей на переднюю грудную стенку и уложен в дефект (рис. 2).

Рана грудной стенки дренирована перфорированной силиконовой трубкой. Дренаж выведен в левом подреберье, подсоединен к вакуумной аспирации по Редону. Наложены нерассасывающиеся узловы швы, фиксирующие край трансплантата к краю рубцовой измененной кожи грудной стенки. С целью укрепления передней брюшной стенки выполнена ненатяжная пластика ее полипропиленовым сетчатым имплантатом. Имплантат вшит между краями переднего лист-



Рис. 2. Интраоперационное фото. TRAM-лоскут перемещен в дефект грудной стенки

ка влагалища правой ПМЖ. Рана передней брюшной стенки дренирована через контрапертуру в правом углу раны. Послойное ушивание раны брюшной стенки. Для снижения натяжения тканей и уменьшения ишемии трансплантата выполнены послабляющие разрезы кожи трансплантата. В послеоперационном периоде отделяемого по дренажам не было, дренажи удалены на 2-е сутки после операции. В течение 7 сут после операции пациент получал антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, сеансы гипербарической оксигенации, сеансы программного гемодиализа.

Через 24 ч после операции отчетливо определялись участки ишемии кожи перемещенного лоскута, локализовавшиеся преимущественно по нижнему и левому краю (рис. 3). Через 48 ч после операции участки ишемии кожи также стали видны в области шва на передней брюшной стенке (рис. 4). Системной воспалительной реакции у пациента в послеоперационном периоде не было. Трансплантат оказался жизнеспособным. Зоны ишемии со временем трансформировались в ограниченный сухой некроз кожи. Заживление раны преимущественно первичным натяжением. Швы сняты на 12-е сутки после операции. Гистологическое исследование выявило плоскоклеточный ороговевающий рак кожи (высокодифференцированный, акантолитический тип), без инвазии по краям препарата.

Послеоперационный диагноз: плоскоклеточный ороговевающий рак кожи передней грудной стенки



Рис. 3. Послеоперационное фото грудной стенки пациента через 24 ч после операции



Рис. 4. Послеоперационное фото брюшной стенки пациента через 48 ч после операции



Рис. 5. Послеоперационное фото пациента через 11 мес

(C44.5) pT3N0M0, 3 стадия (UICC). Высокий риск рецидива опухоли по клиническим (размер опухоли более 20 мм, зона послеожогового рубца) и морфологическим (акантолитический тип) факторам риска. Пациент был выписан на 18-е сутки после операции. Осмотр проводился амбулаторно каждые 10 дней на протяжении первых 2 мес после операции. В результате заживление кожи под струпом на всем протяжении оперативного доступа. Пациент осмотрен через 6

и 11 мес: состояние удовлетворительное, жалоб нет, качеством жизни доволен. Перемещенный TRAM-лоскут полностью прижился, сформировался плотный надежный рубец как в области грудной стенки, так и в области забора трансплантата (рис. 5). Рецидива опухоли не выявлено. Пациент наблюдается и продолжает лечение в онкологическом диспансере.

Обсуждение

Радикальное хирургическое лечение злокачественных новообразований кожи (в тех стадиях, когда оно показано), а также удаление опухолей, потенциально опасных в плане малигнизации или неverifiedированных, всегда сопровождается образованием обширных раневых дефектов, причем данная проблема возникает непосредственно уже перед оперирующим хирургом, так как онкологический радикализм и пластический этап взаимосвязаны. Эта взаимосвязь становится тем более актуальной, чем более запущенным оказывается основное заболевание. Представленное клиническое наблюдение является яркой иллюстрацией этого, особенно в условиях предшествующих изменений кожи. В представленном клиническом наблюдении отсутствовала нормальная кожа практически на всей поверхности передней грудной стенки, поэтому вопрос об ушивании, даже путем пластического перемещения кожи методом «треугольников», не рассматривался. Ригидность кожного рубца никогда не позволила бы провести мобилизацию кожи. Термический ожог в анамнезе с формированием обширного рубца послужил фактором риска развития рака кожи.

Решение проблемы усматривается в применении васкуляризированных мышечных лоскутов. В литературе широко описано использование лоскута широчайшей мышцы спины для устранения дефекта передней грудной стенки [7]. Однако в нашем клиническом

наблюдении это не могло быть реализовано по ряду причин. Во-первых, рубцовый процесс распространялся на боковые поверхности грудной стенки до подмышечных линий, что не позволило бы выполнить хирургический доступ к широчайшей мышце спины и в последующемшить рану. Во-вторых, формирование тоннеля под рубцовыми тканями грудной стенки для перемещения лоскута широчайшей мышцы спины потенциально могло сопровождаться повышенным давлением на трансплантат и привести к ишемии за счет сдавления питающей артерии ригидными тканями. В-третьих, трудности выполнения могла создать необходимость поворота пациента во время операции.

Мы обладаем опытом использования изолированных мышечных лоскутов у пациентов для пластики дефектов после перенесенного постстернотомного медиастинита [6, 7]. В приведенном клиническом примере мы пришли к целесообразности использования васкуляризованного полнослойного лоскута правой ПМЖ.

Однако с учетом распространения рубцового процесса на верхнюю часть передней брюшной стенки выделение полнослойного лоскута ПМЖ на верхней надчревной артерии вертикальным доступом было бы затруднительно и сопряжено с риском несостоятельности швов раны передней брюшной стенки. Исходя из этих обстоятельств мы использовали лоскут правой ПМЖ, выкроенный из поперечного доступа в гипогастральной области.

TRAM-лоскут является одним из самых распространенных вариантов пластической реконструкции при раке молочной железы [8]. Также этот вариант мышечной пластики используется при реконструкции грудной стенки после ее резекции и при другой патологии: травме, опухолях ребер и грудины, остеорадионекрозе [9, 10].

Планируя данный способ операции, мы осознавали риски осложнений, связанных с нарушением кровоснабжения. По данным литературы, частота послеоперационных осложнений при использовании перемещенных мышечных лоскутов на сосудистых ножках достигает 27,6% [11, 12]. Некроз кожи транс-

плантата формируется в результате недостаточного дистального кровотока в большом массиве тканей. При этом первичная зона ишемии после операции на фоне консервативных мероприятий со временем уменьшается в размерах, а иногда полностью разрешается. Данная ситуация расценивается как «болезнь трансплантата» и объясняется компенсаторными возможностями микроциркуляторного русла в его тканях, связанными с временным спазмом артериол и перераспределением кровотока [13]. В приведенном нами клиническом примере признаки артериальной ишемии у пациента возникли сразу же по окончании операции, что отразилось в бледности кожного покрова. В данной ситуации все силы и средства были направлены на поддержание имеющегося артериального кровотока, а также на компенсаторные механизмы организма в целом. Риски развития некроза всего трансплантата, а также инфицирования области операции были высокими в силу коморбидного фона пациента. Однако полноценное интенсивное консервативное лечение позволило отграничить процесс некроза кожи трансплантата и передней брюшной стенки.

Выводы

1. Выбор способа закрытия раневого дефекта грудной стенки зависит от основного заболевания, то есть этиологии дефекта, от перенесенных ранее заболеваний и операций на органах грудной и брюшной полостей.

2. При обширных дефектах грудной стенки следует склониться к применению полнослойных васкуляризованных мышечных лоскутов.

3. В сложных анатомических условиях и в случаях перенесенных ранее операций следует прогнозировать ишемию трансплантата и предпринимать профилактические и лечебные мероприятия.

4. Частичный краевой некроз кожи трансплантата может быть успешно купирован консервативными мероприятиями и в конечном итоге не влияет отрицательно на результат в целом.

Список литературы

1. Isaac K.V., Elzinga K., Buchel E.W. The Best of Chest Wall Reconstruction: Principles and Clinical Application for Complex Oncologic and Sternal Defects. *Plast Reconstr Surg.* 2022 Mar 1; 149 (3): 547e–562e. doi: 10.1097/PRS.0000000000008882. PMID: 35196698.
2. Kim B.S., Kim H.I., Kim J.I., Park J.H., Yi H.S., Kim Y.S., Kim H.Y. Staged Chest Wall Reconstruction for Radiation-induced Costochondritis. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open* 2021 Aug 5; 9 (8): e3718. doi: 10.1097/GOX.0000000000003718. PMID: 34476146; PMCID: PMC8395594.
3. Зикиряходжаев А.Д., Пикин О.В., Волченко Н.Н. и др. Редкое клиническое наблюдение хирургического лечения гигантского метатипического рака кожи передней грудной стенки с закрытием дефекта множественными перемещенными кожно-мышечными лоскутами. *Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития: Российская научно-практическая конференция, посвященная 40-летию НИИ онкологии Томского НИМЦ: сборник материалов секции молодых ученых, Томск, 22–24 мая 2019 года.* Томск: Изд-во Томского университета, 2019: 105–108. [Zikirahodzhaev A.D., Pikin O.V., Volchenko N.N. et al. A rare clinical case of surgical treatment of giant metatypical

- skin cancer of the anterior chest wall with defect closure by multiple displaced musculocutaneous flaps. *Fundamental'naya i klinicheskaya onkologiya: dostizheniya i perspektivy razvitiya: Rossijskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya, posvyashchennaya 40-letiyu nii onkologii Tomskogo NIMC: sbornik materialov sekcii molodyh uchenyh, Tomsk, 22–24 maya 2019 goda. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo universiteta, 2019: 105–108 (In Russ.)*. EDN RDDJGD.
4. *André-Lévigne D., Modarressi A., Karenovics W., Joseph J.M., Wilde J.C.H., Pittet-Cuénod B.* Operative Planning of Chest Wall Reconstructions Illustrated by a Large Defect in a Child. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open* 2022 May 13; 10 (5): e4326. doi: 10.1097/GOX.0000000000004326. PMID: 35702538; PMCID: PMC9187196.
 5. *Vincent A., Hohman M.H.* Latissimus Dorsi Myocutaneous Flap. 2022 Aug 29. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 33232047.
 6. *Медведчиков-Ардия М.А., Корымасов Е.А., Беньян А.С.* Вертикальный лоскут прямой мышцы живота в реконструкции дефекта передней грудной стенки. *Новости хирургии* 2022; 30 (1): 112–118. [*Medvedchikov-Ardia M.A., Korymasov E.A., Benyan A.S.* Vertical Rectus Abdominis Muscle Flap for Repair of the Anterior Chest Wall Defect. *Novosti Khirurgii* 2022; 30 (1): 112–118 (In Russ.)]. doi: 10.18484/2305-0047.2022.1.112.
 7. *Корымасов Е.А., Медведчиков-Ардия М.А., Беньян А.С.* Комбинированная мио- и оментопластика передней грудной стенки. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского* 2022; 10, 3: 131–136. [*Korymasov E.A., Medvedchikov-Ardia M.A., Benyan A.S.* Combined myoplasty and omentoplasty of the anterior chest wall. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal* 2022; 10 (3): 131–136 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-3-131-136>.
 8. *Saldanha I.J., Broyles J.M., Adam G.P., Cao W., Bhuma M.R., Mehta S., Pusic A.L., Dominici L.S., Balk E.M.* Autologous Reconstruction after Mastectomy for Breast Cancer. *Plast Reconstr. Surg. Glob. Open* 2022 Mar 14; 10 (3): e4181. doi: 10.1097/GOX.0000000000004181. Erratum in: *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open* 2022 Mar 28; 10 (3): e4289. PMID: 35295877; PMCID: PMC8920301.
 9. *Wang L., Yan X., Zhao J., Chen C., Chen C., Chen J., Chen K.N., Cao T., Chen M.W., Duan H., Fan J., Fu J., Gao S., Guo H., Guo S., Guo W., Han Y., Jiang G.N., Jiang H., Jiao W.J., Kang M., Leng X., Li H.C., Li J., Li J., Li S.M., Li S., Li Z., Li Z., Liang C., Mao N.Q., Mei H., Sun D., Wang D., Wang L., Wang Q., Wang S., Wang T., Liu L., Xiao G., Xu S., Yang J., Ye T., Zhang G., Zhang L., Zhao G., Zhao J., Zhong W.Z., Zhu Y., Hulsewé K.W.E., Vissers Y.L.J., de Loos ER., Jeong J.Y., Marulli G., Sandri A., Sziklavari Z., Vannucci J., Ampollini L., Ueda Y., Liu C., Bille A., Hamaji M., Aramini B., Inci I., Pompili C., Van Veer H., Fiorelli A., Sara R., Sarkaria I.S., Davoli F., Kuroda H., Bölükbas S., Li X.F., Huang L., Jiang T.* Expert consensus on resection of chest wall tumors and chest wall reconstruction. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Nov; 10 (11): 4057–4083. doi: 10.21037/tlcr-21-935; PMID: 35004239; PMCID: PMC8674598.
 10. *Zhou B., Long Y., Li S., Lv C., Song D., Tang Y., Yi L., Luo Z., Xiao G., Li Z., Zhou X.* Reconstruction of chronic radiation-induced ulcers in the chest wall using free and pedicle flaps. *Front Surg.* 2022 Nov 8; 9: 1010990. doi: 10.3389/fsurg.2022.1010990. PMID: 36425887; PMCID: PMC9679007.
 11. *Mak J.C., Kwong A.* Complications in Post-mastectomy Immediate Breast Reconstruction: A Ten-year Analysis of Outcomes. *Clin. Breast Cancer* 2020 Oct; 20 (5): 402–407. doi: 10.1016/j.clbc.2019.12.002. Epub 2020 May 23. PMID: 32665188.
 12. *Mortada H., AlNojaidi T.F., AlRabah R., Almohammadi Y., AlKhashan R., Aljaaly H.* Morbidity of the Donor Site and Complication Rates of Breast Reconstruction with Autologous Abdominal Flaps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast J.* 2022 Jun 24; 2022: 7857158. doi: 10.1155/2022/7857158. PMID: 35847769; PMCID: PMC9249529.
 13. *Teot L., Ohura N.* Challenges and Management in Wound Care. *Plast. Reconstr. Surg.* 2021 Jan 1; 147 (1S-1): 9S–15S. doi: 10.1097/PRS.0000000000007628. PMID: 33347058.

Поступила в редакцию: 20.07.2023 г.

Сведения об авторах:

Медведчиков-Ардия Михаил Александрович — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии Самарской городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова; 443096, г. Самара, Полевая ул., д. 80; доцент кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ИПО Самарского государственного медицинского университета; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская ул., д. 89; e-mail: doctormama163@yahoo.com; ORCID 0000-0002-8884-1677;

Корымасов Евгений Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ИПО Самарского государственного медицинского университета; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская ул., д. 89; e-mail: korymasov@mail.ru; ORCID 0000-0001-9732-5212;

Беньян Армен Сисакович — доктор медицинских наук, доцент, министр здравоохранения Самарской области, профессор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ИПО Самарского государственного медицинского университета; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская ул., д. 89; e-mail: armenbenyan@yandex.ru; ORCID 0000-0003-4371-7426.

Субтотальное замещение мочевого пузыря тканеинженерными конструкциями с использованием аллогенных мезенхимных клеток в эксперименте

Н.В. Орлова¹, А.Н. Муравьев^{1,2}, А.А. Горелова^{1,3}, А.Н. Ремезова¹,
Т.И. Виноградова¹, О.С. Маслак¹, Е.О. Богданова¹, Н.М. Юдинцева⁴,
Ю.А. Нащечкина⁴, А.И. Горбунов¹, П.К. Яблонский^{1,3}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский медико-социальный институт

³Санкт-Петербургский государственный университет

⁴Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

Subtotal replacement of the bladder with tissue-engineered structures using allogeneic mesenchymal cells in an experiment

N. Orlova¹, A. Muraviov^{1,2}, A. Gorelova^{1,3}, A. Remezova¹,
T. Vinogradova¹, O. Maslak¹, E. Bogdanova¹, N. Yudintceva⁴,
Yu. Nashchekina⁴, A. Gorbunov¹, P. Yablonskiy^{1,3}

¹St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg Medico-Social Institute

³St. Petersburg State University

⁴Institute of Cytology of the Russian Academy of sciences, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

В статье представлены результаты реконструкции мочевого пузыря вплоть до субтотального замещения с применением многокомпонентных тканеинженерных конструкций в эксперименте. **Цель:** экспериментальное субтотальное замещение мочевого пузыря с использованием тканеинженерной конструкции. **Материалы и методы исследования.** В качестве скаффолда использовалась разработанная в ранних экспериментах матрица из поли-L,L-лактида, укрепленная фиброином шелка и заселенная аллогенными мезенхимными стволовыми клетками. 6 интактным животным выполнена цистометрия наполнения с определением максимальной цистометрической и анестетической емкости мочевого пузыря. Максимальная цистометрическая емкость составила

11,2±0,97 мл, анестетическая емкость — 23,83±0,71 мл. 36 животным выполнена резекция различных объемов мочевого пузыря с последующей реконструкцией органа приготовленной тканеинженерной конструкцией соответствующего объема. Сформированы группы по 9 животных в зависимости от объема реконструкции: 5, 10, 15 и 20 мл. Период наблюдения составил 3 мес. **Результаты.** Через 4, 8, 12 нед после оперативного вмешательства по данным компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза с внутривезикулярным введением рентгенконтрастного вещества затеков контрастного вещества не наблюдается. Имплантированная конструкция в виде гиперинтенсивного сигнала лоцируется в области верхушки мочевого пузыря. Определяется сохранная

физиологическая емкость мочевого пузыря во всех группах исследования. У 2 животных, перенесших субтотальное замещение (20 мл объема) мочевого пузыря, через 12 нед цистометрия наполнения подтвердила корреляцию значений физиологической емкости сформированного резервуара с дооперационными показателями. Макроскопически зона анастомоза состоятельна во всех группах животных, к 12-й неделе наблюдения отмечается лизис тканеинженерной конструкции с сохранением небольших остаточных фрагментов. **Заключение.** Проведенный эксперимент показал возможность тканеинженерного замещения различных по объему дефектов стенки мочевого пузыря вплоть до субтотальной реконструкции. Дальнейшее изучение и внедрение в клиническую практику подобных реконструктивных технологий может помочь существенно улучшить результаты лечения множества урологических патологий, при которых реконструкция собственными тканями не представляется возможной.

Ключевые слова: мезенхимные клетки, тканевая инженерия, аллогенные стволовые клетки, малый мочевой пузырь, цистопластика, биodeградируемые полимеры

Summary

The article presents the results of bladder reconstruction up to subtotal replacement using multicomponent tissue-engineered structures in an experiment. **Aim:** Experimental subtotal bladder replacement using a tissue-engineered construction. **Materials and methods:** The authors used a poly-L,L-lactide matrix as a scaffold; it was developed in early experiments, reinforced with silk fibroin and seeded with allogeneic mesenchymal stem cells. A filling cystometry was performed in 6 intact animals to determine the maximum cystometric and anes-

thetic capacity of the bladder. The maximum cystometric capacity was 11.2 ± 0.97 ml, the anesthetic capacity was 23.83 ± 0.71 ml. 36 animals underwent resection of various volumes of the bladder, followed by reconstruction of the organ using a prepared tissue-engineered construct of the appropriate volume. Groups of 9 animals were formed, depending on the volume of reconstruction: 5 ml, 10 ml, 15 ml and 20 ml. The observation period was 3 months. **Results:** 4, 8, and 12 weeks after surgery, according to computed tomography of the abdominal and pelvic organs with intravesical injection of X-ray contrast agent, no leaks of contrast agent were observed. The implanted structure in the form of a hyperintense signal is located in the area of the apex of the bladder. The preserved physiological capacity of the bladder was determined in all study groups. In 2 animals that underwent subtotal replacement (20 ml volume) of the bladder after 12 weeks, filling cystometry confirmed the correlation of the physiological capacity of the formed reservoir with preoperative parameters. Macroscopically, the anastomosis zone is consistent in all groups of animals; by the 12th week of observation, lysis of the tissue-engineered structure is noted with the preservation of small residual fragments. **Conclusion:** The experimental application of the developed tissue-engineering multicomponent scaffold proved to be effective for replacing various bladder wall defects up to subtotal reconstruction. Further study of technologies for the use of tissue-engineered allogeneic constructs can significantly improve the results of treatment of urological pathologies, in which it is not possible to obtain autologous material.

Keywords: mesenchymal cells, tissue engineering, allogeneic stem cells, small bladder, cystoplasty, biodegradable polymers

Введение

Сегодня мезенхимные стволовые клетки (МСК) представляют большой интерес для исследователей в области регенеративной медицины, поскольку они мультипотентны и способны дифференцироваться в различные типы клеток. Способность этих клеток к адипогенной, остеогенной и хондрогенной дифференцировке подтверждена в ряде исследований [1–3]. Эксперименты *in vitro* доказали способность МСК дифференцироваться в клетки, обладающие свойствами уротелиальных, эндотелиальных и гладкомышечных клеток [4].

Мезенхимные стволовые клетки оказывают регуляторное воздействие на иммунную систему за счет

выраженных иммуносупрессивных свойств, антипролиферативных и противовоспалительных эффектов. Механизмы подобных воздействий различны, в частности, МСК обладают свойством ингибировать пролиферацию и функциональный потенциал основных популяций иммунных клеток, включая Т-клетки, В-клетки и НК-клетки. Также МСК могут индуцировать регуляторные Т-клетки и модулировать активность дендритных клеток как *in vivo*, так и *in vitro* [5].

Благотворное воздействие МСК опосредовано, прежде всего, не их дифференцировкой в клетки-мишени, а сложными паракринными механизмами взаимодействия с клетками реципиента [6]. Секретом МСК содержит широкий спектр биоактивных макромолекул, выполняющих как регуляторную функцию,

так и служащих для репарации поврежденной ткани [7]. МСК продуцируют множество цитокинов, факторов роста и сигнальных молекул, которые обладают способностью подавлять воспалительную реакцию и стимулировать неоангиогенез. Однако полного понимания биологических эффектов секрета МСК на сегодняшний день не достигнуто [8, 9].

Многие исследователи изучают использование мезенхимных стволовых клеток в качестве дополнения к стандартной терапии заболеваний почек. По некоторым данным, МСК костного мозга могут дифференцироваться в несколько клеточных линий, включая эндотелиальные клетки клубочка, способствуя ангиогенезу в зонах значительного повреждения почечной паренхимы, что приводит к ее регенерации [10]. Эти ренопротективные влияния системно вводимых МСК были изучены на различных моделях повреждения почек у животных [11, 12].

Научный коллектив ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии на модели туберкулеза почек у кроликов изучил распределение меченых МСК в различных тканях и органах. В течение 48 ч после инъекции меченые наночастицы определялись в легких, печени, селезенке, лимфатических узлах паратрахеальной группы с последующим уменьшением их концентрации к 7-м суткам. В то же время в почках, пораженных туберкулезом, концентрация МСК не уменьшалась в течение всего периода наблюдения. Таким образом, было получено понимание движения МСК *in vivo* после заражения туберкулезом [13].

В последнее время МСК используются в составе тканеинженерных конструкций (ТИК) для формирования различных урологических структур, включая мочевой пузырь. В том числе в ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии имеется положительный опыт применения их при экспериментальной пластике мочевого пузыря и уретры [14–17].

Цель

Целью исследования является экспериментальное субтотальное замещение мочевого пузыря с использованием тканеинженерной конструкции.

Материалы и методы исследования

Первый этап проведен с привлечением инфраструктуры ФГБУН Институт цитологии РАН (ИНЦ РАН). Созданы скаффолды, по стандартной методике выделены и культивированы мезенхимные клетки красного костного мозга кролика. Для последующей визуализации клеток в цитоплазму МСК введены суперпарамагнитные наночастицы оксида железа (Fe_3O_4 , SPION).

На основании предыдущих экспериментов была разработана композитная матрица из поли-L,L-лактида и фиброина шелка, которая признана оптимальной для поставленных целей [16]. Всего приготовлено 36 ТИК для замещения объема мочевого пузыря на 5, 10, 15 и 20 мл, по 9 скаффолдов каждого объема.

До оперативного вмешательства 6 интактным кроликам-самцам породы шиншилла выполнена цистометрия наполнения с использованием 0,9% раствора натрия хлорида комнатной температуры. Инфузия выполнялась через уретральный уродинамический катетер Ch6 со скоростью 3 мл/мин с синхронной регистрацией абдоминального давления через ректальный датчик. Максимальная цистометрическая емкость составила $11,2 \pm 0,97$ мл. При таком наполнении зафиксировано сокращение детрузора с выделением мочи по уретре мимо катетера. Внутрипузырное давление на момент начала мочеиспускания составило $26,03 \pm 3,2$ см вод.ст. У этих же 6 животных оценена анестетическая емкость мочевого пузыря путем инфузии через уретральный катетер Ch8 под давлением 20 см вод.ст. после седации. Прекращение тока раствора зафиксировано на объеме $23,83 \pm 0,71$ мл.

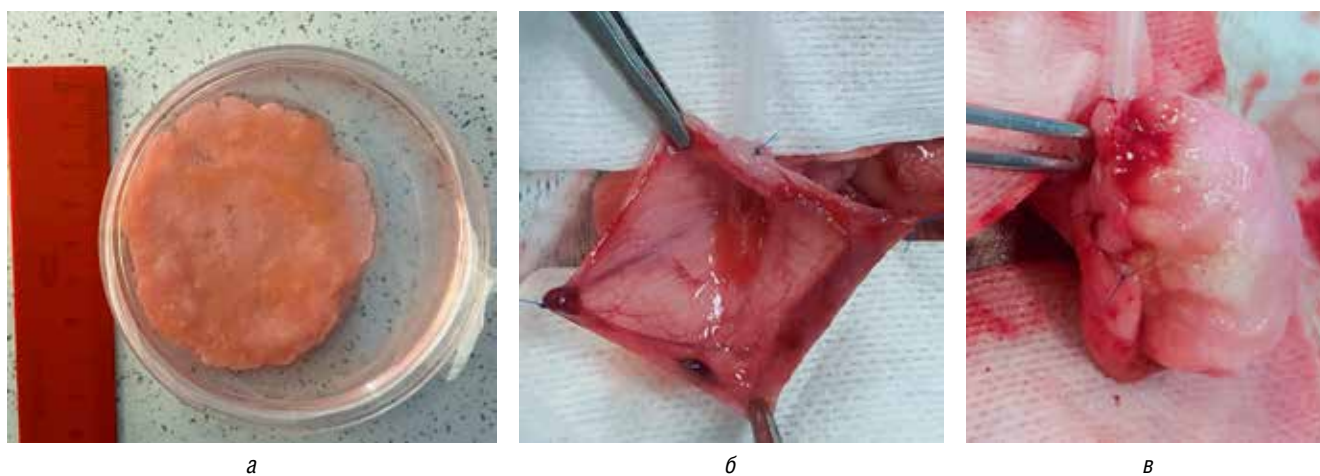


Рис. 1. Этапы реконструкции мочевого пузыря кролика: а — имплантируемая тканеинженерная конструкция; б — вид мочевого пузыря после резекции; в — вид после реконструкции

36 кроликам резецированы различные объемы мочевого пузыря вплоть до субтотальной резекции с замещением его тканженерным резервуаром объемом 5 мл (n=9), 10 мл (n=9), 15 мл (n=9) и 20 мл (n=9) (рис. 1).

Исследования проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными и Правилами лабораторной практики (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»).

Результаты и их обсуждение

За период наблюдения до 12 нед лабораторные показатели в анализах крови и мочи находились в пределах референтных значений, также отмечался стабильный прирост массы тела животных.

Через 4, 8, 12 нед после оперативного вмешательства по данным компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза с внутривезикулярным введением рентгенконтрастного вещества затеков контрастного вещества не наблюдается. Имплантированная конструкция в виде гиперинтенсивного сигнала лоцируется в области верхушки мочевого пузыря.

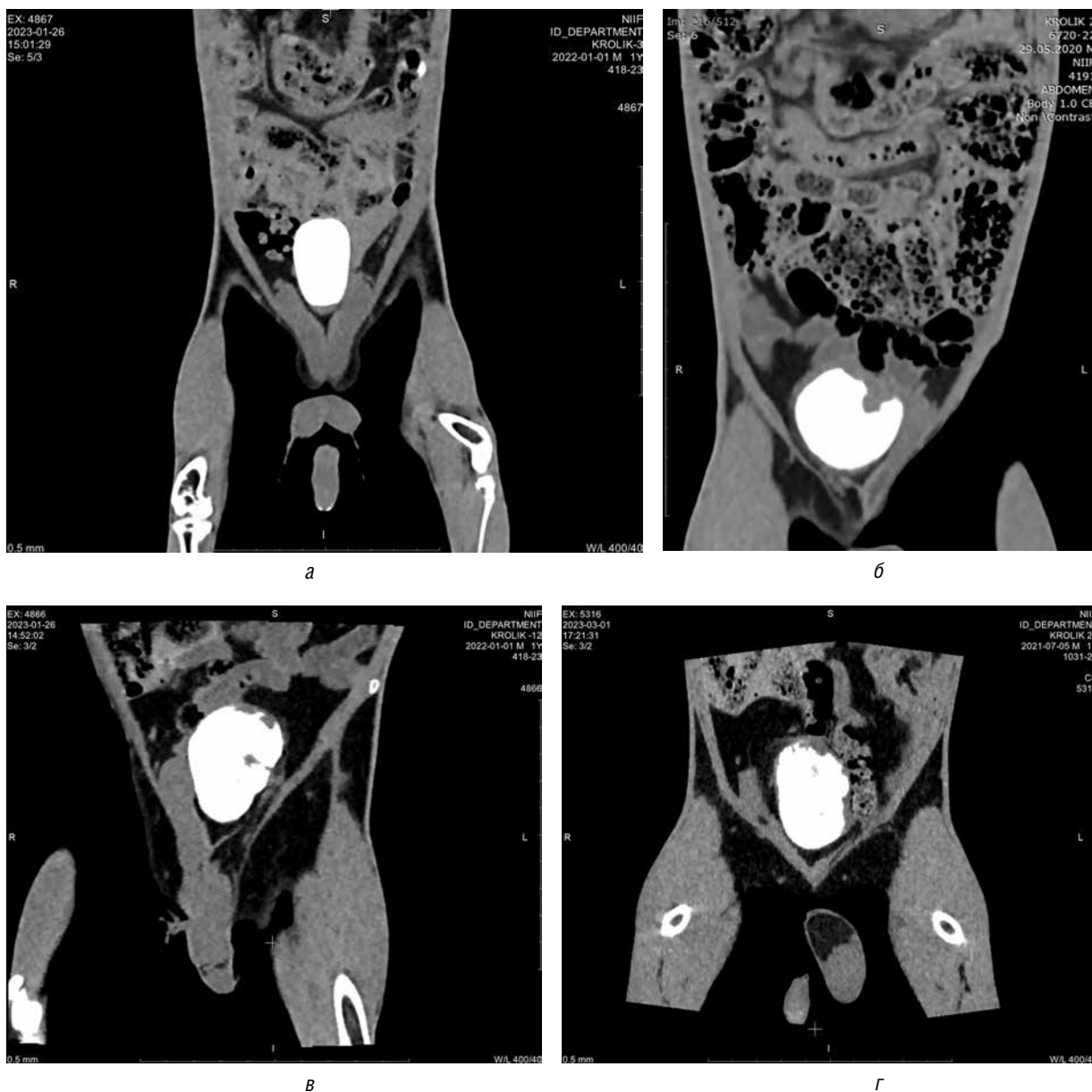


Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости и малого таза кроликов с внутривезикулярным введением рентгенконтрастного вещества: а — интактное животное; б — 4 нед после вмешательства (5 мл); в — 8 нед после вмешательства (10 мл); г — 12 нед после вмешательства (20 мл)

Определяется сохранная физиологическая емкость мочевого пузыря во всех группах исследования (рис. 2).

У 2 животных, перенесших субтотальное замещение (20 мл объема) мочевого пузыря, через 12 нед цистометрия наполнения подтвердила корреляцию значений физиологической емкости сформирован-

ного резервуара с дооперационными показателями (рис. 3).

Макроскопически зона анастомоза состоятельна во всех группах животных, к 12-й неделе наблюдения отмечается лизис тканеинженерной конструкции с сохранением небольших остаточных фрагментов (рис. 4).

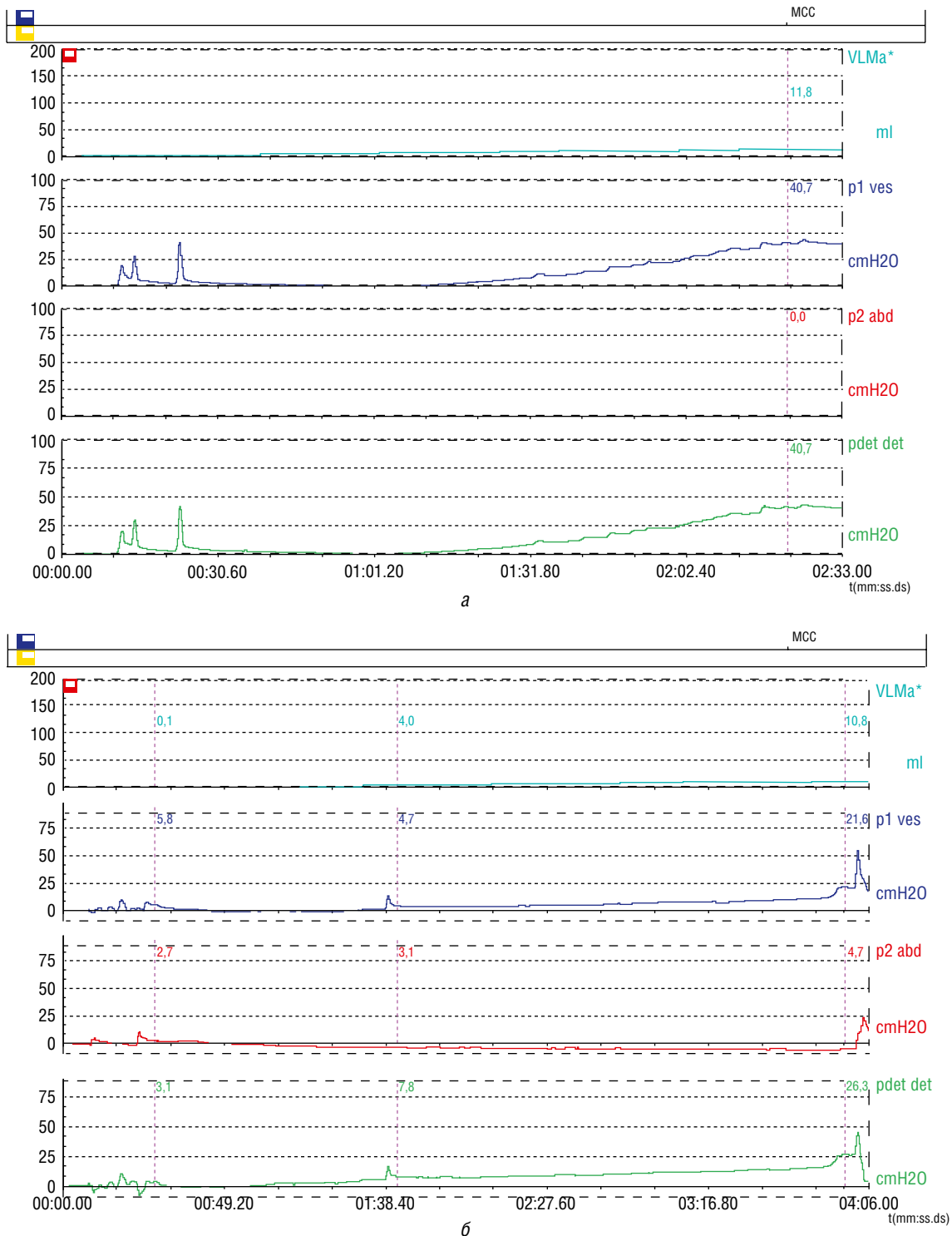


Рис. 3. Данные цистометрии наполнения: а — интактный кролик; б — животное через 12 нед после операции

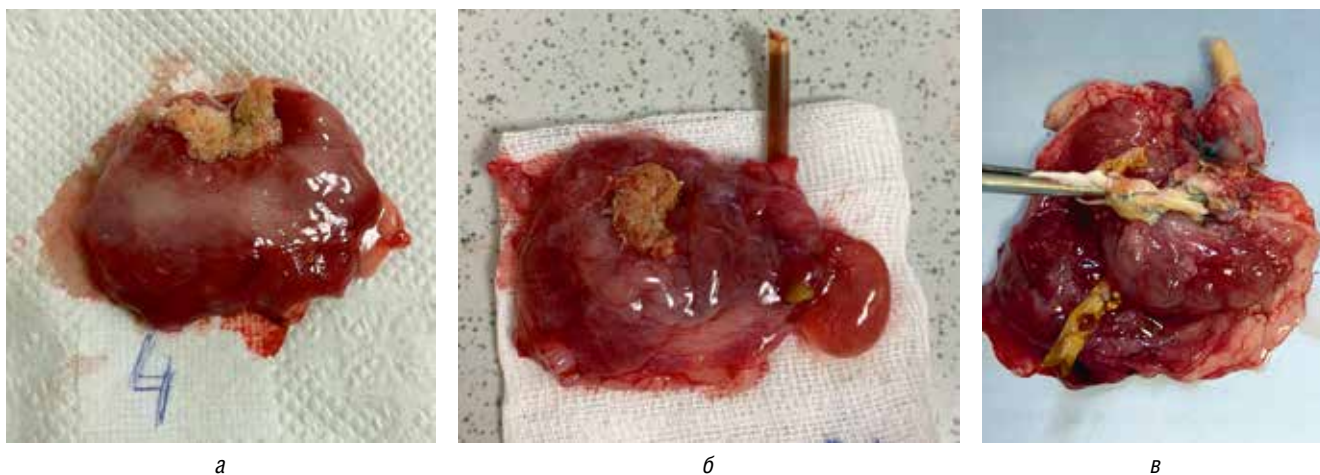


Рис. 4. Макроскопическая картина. Вид мочевого пузыря в конце периода наблюдения: а — 4 нед; б — 8 нед; в — 12 нед

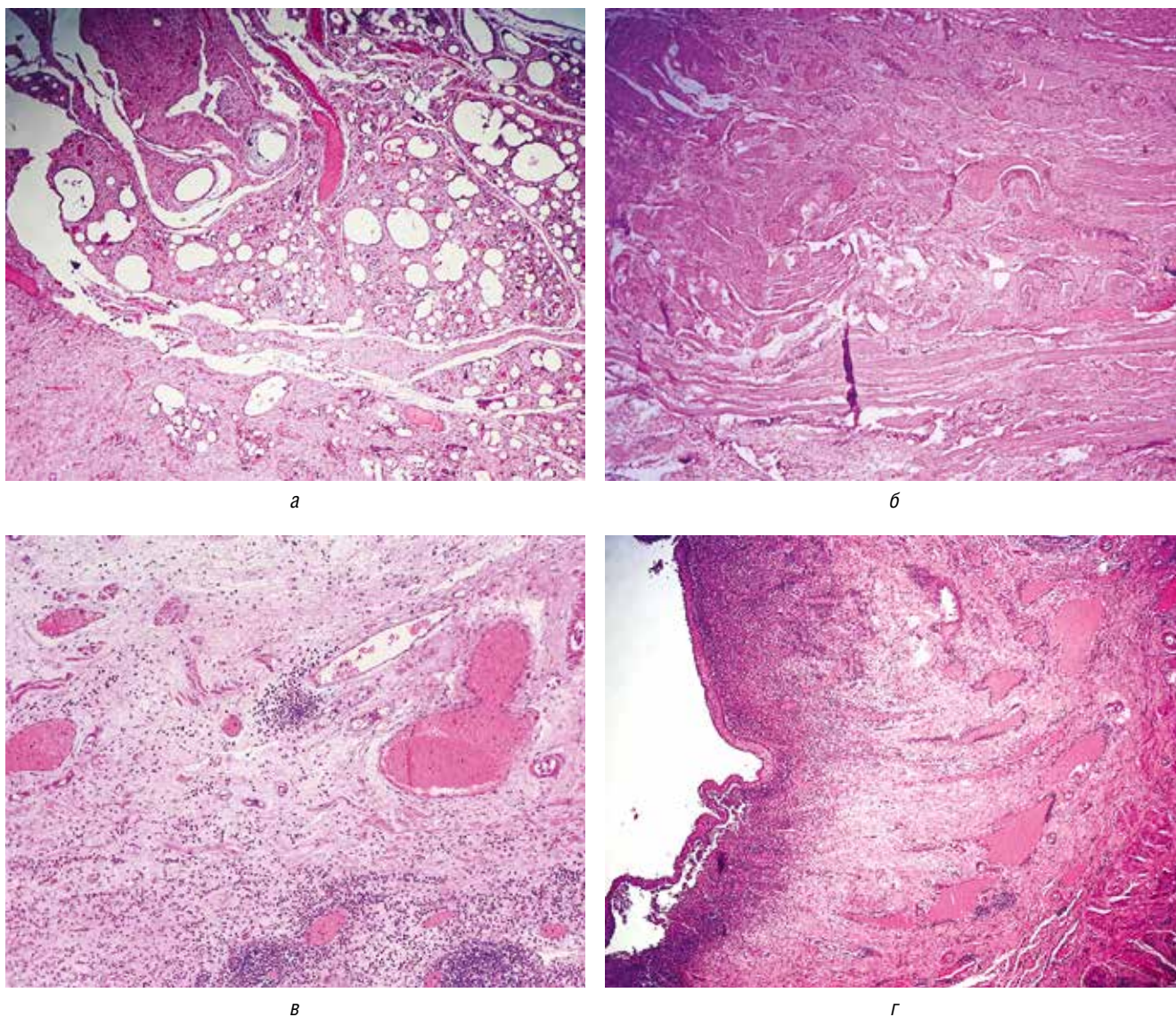


Рис. 5. Результаты гистологического исследования (а-г). Участки стенки резервуара через 3 мес после замещения половины мочевого пузыря (10 мл), окраска гематоксилин-эозином, $\times 40$

Гистологически через 3 мес после замещения половины мочевого пузыря (10 мл) видны остатки шовного материала и тканеинженерной матрицы в ткани (рис. 5). Вокруг определяется умеренная воспалительная инфильтрация. Тканеинженерная конструкция прорастает стромальной тканью с новообразованными сосудами, происходит активация фибробластов, миофибробластов, эндотелия, что сопровождается воспалительным инфильтратом. Присутствует грануляционная ткань разной степени зрелости. Воспалительный инфильтрат представлен плазмócитами, эозинофилами, гранулоцитами. На границе с нативной тканью мочевого пузыря субэпителиально отек, воспалительная инфильтрация. В срезах около зоны анастомоза определяются пучки дезорганизованных мышечных волокон, пучки миофибробластов.

Данный опыт показал возможность субтотального замещения мочевого пузыря кролика тканеинженерным резервуаром, сохранив при этом анатомическую и функциональную целостность органа. У оперированных животных наблюдается сохранение функциональной емкости мочевого пузыря, сравнимое с таковой у интактных кроликов. Лучевые методы обследования показали анатомическую целостность сформированного тканеинженерного резервуара. Кроме того, в течение 12 нед после оперативного вмешательства не отмечено значимой

воспалительной реакции и признаков отторжения имплантата. Однако макроскопическое исследование показало, что данного срока наблюдения недостаточно для полного лизиса ТИК, что требует проведения дальнейших исследований и оценки более долгосрочных результатов.

Заключение

Проведенный эксперимент показал возможность тканеинженерного замещения различных по объему дефектов стенки мочевого пузыря вплоть до субтотальной реконструкции. Дальнейшее изучение и внедрение в клиническую практику подобных реконструктивных технологий может помочь существенно улучшить результаты лечения множества урологических патологий, при которых реконструкция собственными тканями не представляется возможной.

Исследование по тканеинженерной аугментации мочевого пузыря, вплоть до тотального его замещения выполняется на базе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20167, <https://rscf.ru/project/22-25-20167/> и гранта Санкт-Петербургского научного фонда в соответствии с соглашением от 14 апреля 2022 г. № 20/2022).

Список литературы

1. Campagnoli C., Roberts I.A., Kumar S., Bennett P.R., Bellantuono I., Fisk N.M. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2001; 98 (8): 2396–2402. doi: 10.1182/blood.V98.8.2396.
2. Gotherstrom C., Ringdén O., Westgren M., Tammik C., Le Blanc K. Immunomodulatory effects of human foetal liver-derived mesenchymal stem cells. *Bone marrow transplantation* 2003; 32 (3): 265–272. doi: 10.1038/sj.bmt.1704111.
3. Guillot P.V., Gotherstrom C., Chan J., Kurata H., Fisk N.M. Human first-trimester fetal MSC express pluripotency markers and grow faster and have longer telomeres than adult MSC. *Stem cells* 2007; 25 (3): 646–654. doi: 10.1634/stemcells.2006-0208.
4. 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.
5. Joshi L., Chelluri L.K., Gaddam S. Mesenchymal stromal cell therapy in MDR/XDR tuberculosis: a concise review. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis* 2015; 63 (6): 427–433. doi: 10.1007/s00005-015-0347-9.
6. 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.
7. Da Silva Meirelles L., Fontes A.M., Covas D.T., Caplan A.I. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine & growth factor reviews* 2009; 20 (5–6): 419–427. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002.
8. Morigi M., Rota C., Montemurro T., Montelatici E., Cicero V.L., Imberti B., Abbate M., Zoja C., Cassis P., Longaretti L., Rebulla P., Introna M., Capelli C., Benigni A., Remuzzi G., Lazzari L. Life-sparing effect of human cord blood-mesenchymal stem cells in experimental acute kidney injury. *Stem cells* 2010; 28 (3): 513–522. doi: 10.1002/stem.293.
9. Togel F., Hu Z., Weiss K., Isaac J., Lange C., Westenfelder C. 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.
10. Ikarashi K., Li B., Suwa M., Kawamura K., Morioka T., Yao J., Khan F., Uchiyama M., Oite T. 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.
11. 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.
12. Lin F. Renal repair: role of bone marrow stem cells. *Pediatric Nephrology* 2008; 23 (6): 851–861. doi: 10.1007/s00467-007-0634-8.

13. Muraviov A.N., Vinogradova T.I., Remezova A.N., Ariel B.M., Gorelova A.A., Orlova N.V., Yuditnceva N.M., Esmeldiaeva D.S., Dyakova M.E., Dogonadze M.Z., Zabolotnyh N.V., Garapach I.A., Maslak O.S., Kirillov Y.A., Timofeev S. E., Krylova Y.S., Yablonskiy P.K. The use of mesenchymal stem cells in the complex treatment of kidney tuberculosis (experimental study). *Biomedicines* 2022; 10: 3062. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123062>.
14. Горелова А.А., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Горелов А.И., Юдинцева Н.М., Орлова Н.В., Нащеккина Ю.А., Хотин М.Г., Лебедев А.А., Пешков Н.О., Яблонский П.К. Тканеинженерные технологии в реконструкции уретры. *Медицинский альянс* 2018; (3): 75–82. [Gorelova A., Muraviov A., Vinogradova T., Gorelov A., Yuditnceva N., Orlova N., Nashchekina Y., Khotin M., Lebedev A., Peshkov N., Yablonskiy P. Tissue engineering technologies in the reconstruction of the urethra. *Medicinskij al'yans* 2018; (3): 75–82 (In Russ.)].
15. Орлова Н.В., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Блюм Н.М., Семенова Н.Ю., Юдинцева Н.М., Нащеккина Ю.А., Блинова М.И., Шевицов М.А., Витовская М.Л., Заболотных Н.В., Шейхов М.Г. 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., Blyum N.M., Semenova N.Yu., Yuditnceva N.M., Nashchekina Yu.A., Blinova M.I., Shevtsov M.A., Vitovskaya M.L., Zabolotnykh N.V., Sheikhov M.G. Experimental reconstruction of the rabbit bladder using allogeneic cells of various tissue origin. *Medicinskij al'yans* 2016; (1): 49–51 (In Russ.)].
16. Yuditnceva N.M., Nashchekina Y.A., Blinova M.I., Orlova N.V., Muraviov A.N., Vinogradova T.I., Sheykhov M.G., Shapkova E.Y., Emeljannikov D.V., Yablonskiy P.K., Samusenko I.A., Mikhrina A.L., Pakhomov A.V., Shevtsov M.A. 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.
17. Yuditnceva N.M., Nashchekina Y.A., Mikhailova N.A., Vinogradova T.I., Yablonskiy P.K., Gorelova A.A., Muraviov A.N., Gorelov A.I., Samusenko I.A., Nikolaev B.P., Yakovleva L.Y., Shevtsov M.A. 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: 13.10.2023 г.

Сведения об авторах:

Орлова Надежда Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клеточной биологии и регенеративной медицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: nadinbat@gmail.com; ORCID 0000-0002-6572-5956;

Муравьев Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории клеточной биологии и регенеративной медицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; доцент кафедры хирургических болезней № 1 Санкт-Петербургского медико-социального института; 195272, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72 лит. А; e-mail: urolog5@gmail.com; ORCID 0000-0002-6974-5305;

Горелова Анна Андреевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории урогенитальной патологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ассистент, выполняющий лечебную работу, кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: gorelova_a@yahoo.com; ORCID 0000-0002-7010-7562;

Ремезова Анна Николаевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клеточной биологии и регенеративной медицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: urolog-remezovaanna@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8145-4159;

Виноградова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории экспериментальной медицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vinogradova@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-5234-349X;

Маслак Ольга Сергеевна — врач-рентгенолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID /0000-0002-9202-8064;

Богданова Евдокия Олеговна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории морфологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4, e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com; ORCID 0000-0003-1969-1959;

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

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

Горбунов Александр Игоревич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории урогенитальной патологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: gorbunow.alexander2010@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0656-4187;
 Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор по медицинской деятельности, 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.


Диаскинтест®

Generium
Pharmaceuticals


ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

www.diaskintest.ru

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития [p<0,05].*

ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

Специфичность теста составляет 90–100% [p<0,05].*
 Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

* Статья «Клиническое использование нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2008. №2. С. 1–8.

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», 123317, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10
 тел./факс +7 (495) 988-47-94

На фото изображены работники

Роль повышения уровня креатинина сыворотки крови в развитии неблагоприятных исходов эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом

Е.И. Сенькина¹, А.Н. Богомолов¹, В.В. Тишко², В.В. Горнов³, С.В. Горнов⁴

¹Александровская больница, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³Центральный научно-исследовательский институт Военно-воздушных сил, Москва

⁴Российский биотехнологический университет, Москва

The role of increased serum creatinine level in adverse outcomes of endovascular revascularisation in patients with acute coronary syndrome

E. Senkina¹, A. Bogomolov¹, V. Tishko², V. Gornov³, S. Gornov⁴

¹Alexandrovskaya Hospital, St. Petersburg

²Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

³Central Research Institute of the Air Force, Moscow

⁴Russian Biotechnological University, Moscow

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Ишемическое повреждение почек в рамках острого коронарного синдрома (ОКС) во многом способствует развитию неблагоприятных исходов не только основного заболевания, но и проводимых эндоваскулярных процедур, усугубляя состояние пациента и прогноз. Данное исследование направлено на оценку отдаленных результатов коронарного стентирования при ОКС у пациентов с резким повышением уровня креатинина сыворотки крови в течение 48 ч после вмешательства. **Цель:** оценить связь повышения уровня креатинина сыворотки крови после коронарного стентирования инфаркт-связанной артерии с развитием неблагоприятных исходов в отдаленном периоде. **Материалы и методы исследования.** В исследовании принял участие 51 пациент с ОКС.

Содержание креатинина в сыворотке крови оценивалось до и в течение 48 ч после коронарного стентирования. В дальнейшем через 3–6 мес пациентам выполнялась повторная коронарография для оценки проходимости коронарного русла. **Результаты:** по данным повторных коронароангиографий нами выявлено развитие ангиографического рестеноза у тех пациентов, кто демонстрировал значимое повышение уровня креатинина сыворотки крови в течение 48 ч после имплантации стента. В группе пациентов без рестеноза показатели креатинина до и после реваскуляризации были сопоставимыми. **Заключение.** Нами отмечено, что повреждение почек на фоне острого коронарного синдрома в сочетании с введением большого объема контрастного вещества может способствовать развитию неблагоприятных

исходов коронарного стентирования в отдаленном периоде, а именно, рестеноза в стенте.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, стентирование, неблагоприятные исходы, креатинин, рестеноз

Summary

Ischemic kidney damage as part of acute coronary syndrome (ACS) largely contributes to the development of unfavorable outcomes not only of the underlying disease, but also of endovascular procedures, aggravating the patient's condition and prognosis. This study is aimed at assessing the long-term results of coronary stenting for ACS in patients with a sharp increase in serum creatinine levels within 48 hours after the intervention. **Purpose:** to evaluate the relationship between an increase in serum creatinine levels after coronary stenting of an infarct-related artery and the development of adverse outcomes in the long

term. **Materials and methods:** 51 patients with ACS took part in the study. Serum creatinine was assessed before and within 48 hours after coronary stenting. Subsequently, after 3–6 months, patients underwent repeat coronary angiography to assess the patency of the coronary bed. **Results:** based on repeated coronary angiography, we identified the development of angiographic restenosis in those patients who demonstrated a significant increase in serum creatinine levels within 48 hours after stent implantation. In the group of patients without restenosis, creatinine values before and after revascularization were comparable. **Conclusion:** we noted that kidney damage due to acute coronary syndrome in combination with the introduction of a large volume of contrast agent can contribute to the development of unfavorable outcomes of coronary stenting in the long term, namely, in-stent restenosis.

Keywords: acute coronary syndrome, stenting, adverse outcomes, creatinine, restenosis

Введение

Рестеноз стента является наиболее частым неблагоприятным исходом коронарных интервенций, приводя к рецидиву ОКС, повторным госпитализациям, снижению качества и продолжительности жизни пациентов [1]. Немаловажным фактором является увеличение расходов здравоохранения в связи с потребностью в повторных высокотехнологических процедурах.

В 2023 г. опубликованы результаты исследования, проведенного с использованием искусственного интеллекта и машинного обучения, где анализировались данные 10 004 участников, прошедших коронарное стентирование. Среди наиболее значимых предикторов рестеноза описаны: повышенное соотношение размера баллона к диаметру сосуда, сложное (многогосудистое) и тяжелое (кальцинированное) поражение, наличие у пациента сахарного диабета, длина стента >25 мм и его диаметр <2,5 мм, имплантация голометаллического стента, стентирование ствола левой коронарной артерии и др. [3–7].

С внедрением в практику стентов с лекарственным покрытием удалось значительно сократить частоту рестеноза, однако по имеющимся данным он все еще осложняет 1–2% эндоваскулярных процедур в год [2]. Таким образом, остается актуальным поиск предикторов ангиографического рестеноза в попытке снизить его частоту и осуществить своевременную профилактику его развития.

Отдельную нишу в области изучения рестеноза занимают пациенты с острым коронарным синдромом, имеющие ряд отличий. Острая ишемия миокарда,

воспалительный ответ и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) приводят к вовлечению в процесс почек с развитием острого кардиоренального синдрома. Одним из жизнеугрожающих осложнений является острое снижение скорости клубочковой фильтрации, отражаемое повышением уровня креатинина сыворотки крови и описывающее степень повреждения почечной ткани [8].

Дополнительный негативный эффект на фильтрационную функцию почек может оказывать введение рентгенконтрастного вещества, объем которого зависит от степени поражения, сложности вмешательства и зачастую может быть значительным.

Цель

Цель данного исследования заключалась в поиске связи между нарастанием уровня креатинина в сыворотке крови после выполнения коронарного стентирования и развитием ангиографического рестеноза в имплантированном стенте у пациентов с ОКС.

Материалы и методы исследования

В исследовании принял участие 51 пациент в возрасте от 38 до 74 лет с диагнозом ОКС (табл. 1). Каждому пациенту было выполнено коронарное стентирование. 53% участников исследования имели тяжесть ОКС на уровне Killip III (отек легких), 22% участников — на уровне Killip IV (кардиогенный шок). 35 пациентов (69% участников) были госпитализированы с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОКСсПСТ). У 29% участников ФВ ЛЖ на момент госпитализации

была снижена более чем на 40%. Среди сопутствующих заболеваний нами учитывалось наличие у пациентов сахарного диабета и гипертонической болезни: 21 и 63% пациентов соответственно.

Непосредственно до и через 48 ч после имплантации стента производился забор крови для оценки уровня креатинина сыворотки, а также расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Через 3–6 мес от момента реваскуляризации всем пациентам выполнялась контрольная коронароангиография для оценки проходимости стента. Ангиографический рестеноз регистрировался при локальном или протяженном уменьшении диаметра стентированного сегмента, включая 5 мм дистальнее и проксимальнее стента, на 50% и более [9].

Профилактика развития контраст-индуцированной нефропатии проводилась интраоперационно путем инфузии физиологического раствора в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению ОКСсПСТ [4]. Догоспитально специальных профилактических мероприятий не осуществлялось ввиду дефицита времени для доставки пациента в региональный сосудистый центр [13].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладной программы Statistica 10

для Windows. Нормальность распределения оценивалась критерием Шапиро–Уилка. Учитывая анализ данных распределения, отличного от нормального, использовались непараметрические методы анализа: U-критерий Манна–Уитни, W-критерий Уилкоксона, хи-критерий Пирсона с поправками Фишера и Йейтса. Количественные показатели описывались медианой и межквартильным интервалом (25; 75). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки качества модели применялся Рос-анализ, при котором учитывался показатель площади под кривой AUC (area under curve).

Результаты и их обсуждение

Проведенная в отдаленном периоде коронароангиография разделила участников на две группы: с ангиографическим рестенозом (группа 1) и без него (группа 2). Группу 1 составили 10 пациентов (19%), группу 2 — 41 пациент (80%).

В течение 48 ч после имплантации стента нами отмечено значимо более выраженное повышение уровня креатинина в группе пациентов, демонстрировавших в отдаленном периоде ангиографический рестеноз (табл. 2, рис. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика участников исследования

Показатель	Число пациентов, абс.	% от общего числа
Мужской пол	29	57
Сахарный диабет	11	21
Гипертоническая болезнь	32	63
Курение	14	27
ОКСсПСТ	35	69
ОКСбПСТ	13	25
Killip II	13	25
Killip III	27	53
Killip IV	11	22
Фракция выброса левого желудочка <40%	15	29

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с рестенозом в отдаленном периоде и без него, абс. (%), Ме (25%; 75%)

Показатель	Рестеноз, n=10	Без рестеноза, n=41	Уровень значимости, p^1
Креатинин сыворотки крови до КС, мкмоль/л	73,5 (72; 93)	73 (62; 88)	0,42
Креатинин сыворотки крови после КС, мкмоль/л	106 (102; 115)*	90 (78; 100)	0,02
СКФ до КС, мл/кг в минуту	83 (70; 91)	86 (73; 99)	0,71
СКФ после КС, мл/кг в минуту	59 (48; 69)*	70 (62; 84)	0,84
Количество пациентов с приростом креатинина более 26,5 мкмоль/л в течение 48 ч, n	5 (50%)	9 (22%)	0,07

* Различия достоверны для попарно связанных выборок по Уилкоксоу при $p < 0,05$.

Примечания: ¹ — различия достоверны для попарно несвязанных выборок по Манну–Уитни и по хи-квадрат с поправкой Фишера и Йейтса при $p < 0,05$. КС — коронарное стентирование; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

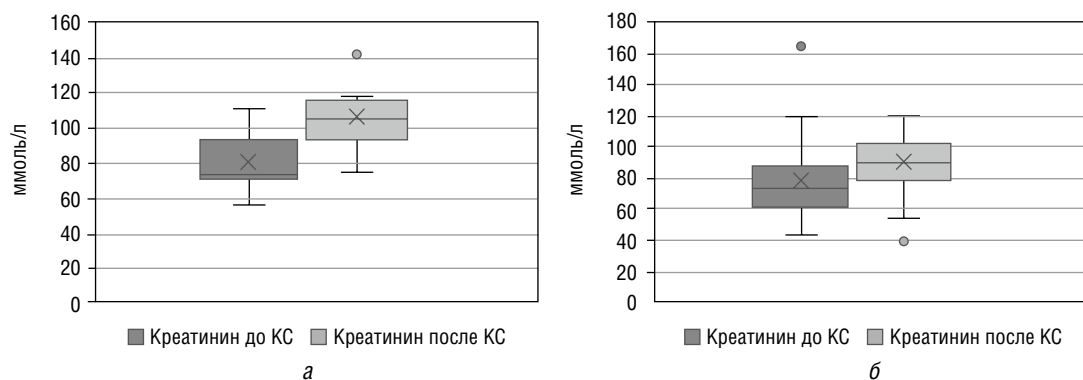


Рис. 1. Динамика концентрации креатинина в сыворотке крови в течение 48 ч после имплантации коронарного стента (КС) в группе пациентов с рестенозом (а) и без него (б)

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов с рестенозом в отдаленном периоде и без него, абс. (%), Ме (25%; 75%)

Показатель	Рестеноз, n=10	Без рестеноза, n=41	Уровень значимости, p ¹
Возраст, лет	52 (43; 58)	54 (45; 59)	0,87
Сопутствующий сахарный диабет, n	3 (30%)	8 (19%)	0,35
Сопутствующая гипертоническая болезнь, n	7 (70%)	25 (61%)	0,66
ОКСсПСТ, n	9 (90%)	26 (63%)	0,08
Снижение ФВ ЛЖ <40%, n	6 (60%)	9 (22%)	0,04
Killip II: 13 (25%) Killip III: 27 (53%) Killip IV: 11 (22%)	1 (10%) 8 (80%) 1 (10%)	12 (29%) 19 (46%) 10 (24%)	0,42 0,08 0,43
Длина стентированного сегмента, мм	48 (27; 58)	34 (18; 42)	0,04
Диаметр стента, мм	3 (2,5; 3,0)	3 (2,75; 3,3)	0,86
SYNTAX score до КС	24 (17; 36)	15 (9; 21,5)	0,11
SYNTAX score после КС	9 (2; 17)	3 (0; 10)	0,06
Имплантировано ГМС, n	1 (10%)	4 (9,7%)	0,98
Объем использованного контраста, мл	276 (211; 345)	161 (99; 189)	0,005
Длительность процедуры, мин	117 (52; 176)	79 (41; 126)	0,04

Примечания: ¹ — различия достоверны для попарно несвязанных выборок по Манну–Уитни и по хи-квадрат с поправкой Фишера и Йейтса при $p < 0,05$. КС — коронарное стентирование; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

У 14 участников исследования зарегистрированы критерии контраст-индуцированной нефропатии (прирост креатинина на 26,5 мкмоль/л от исходного). Количество таких пациентов преобладало в группе с ангиографическим рестенозом на уровне тенденции ($p=0,07$).

По данным корреляционного анализа между показателем креатинина сыворотки крови и развитием ангиографического рестеноза выявлена прямая корреляционная связь ($r=0,49$; $p=0,02$).

В дальнейшем нами оценивались факторы, связанные с повреждением почек на фоне ОКС и при проведении коронарного стентирования. Основные характеристики течения неотложного состояния и факторы процедуры описаны в табл. 3.

Средний возраст участников в обеих группах был сопоставим ($p=0,87$).

Частота выявления сопутствующей патологии, наиболее значимой в развитии нефропатии (сахарный диабет и гипертоническая болезнь), не различалась между группами ($p=0,35$ и $p=0,66$ соответственно).

В группе пациентов с зарегистрированным ангиографическим рестенозом преобладали случаи развития ОКСсПСТ электрокардиограммы, а также снижение ФВ ЛЖ менее 40% в острейшем периоде.

На фоне значимого снижения глобальной сократимости миокарда тяжесть течения ОКС по классификации Killip в 80% случаев соответствовала III классу и сопровождалась отеком легких, что свидетельствует о вероятном повреждении и других органов-мишеней,

в том числе почек с развитием острого кардиоренального синдрома [10].

В отношении процедуры коронарного стентирования обращает на себя внимание значимое преобладание длины стентированного сегмента в группе пациентов с ангиографическим рестенозом, что объяснялось потребностью в имплантации более одного стента при протяженном поражении инфаркт-связанной артерии ($p=0,04$). Преобладание площади закрытого стентом эндотелия в группе пациентов с рестенозом объясняет более выраженный воспалительный ответ и субстрат для гиперплазии неоинтимы над его стратами [11, 15].

Несмотря на общую сопоставимость суммарного балла исходной тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX, в группе больных с рестенозом чаще регистрировалось протяженное, кальцинированное поражение с более выраженной извитостью сосудов [5]. По завершении реваскуляризации наличие остаточного поражения коронарного русла преобладало в группе пациентов с ангиографическим рестенозом на уровне тенденции ($p=0,06$). По данным корреляционного анализа наличие остаточного поражения коронарного русла имело прямую корреляционную связь с развитием совокупных неблагоприятных

исходов в отдаленном периоде, включающих ангиографический рестеноз ($r=0,37$; $p=0,04$). Аналогичные результаты были получены в 2009 г. D. Capodanno и Y. Kobayashi в 2018 г. [16, 17].

Продолжительность процедуры и затраченный объем контрастного вещества в группе пациентов с ангиографическим рестенозом значительно превышали таковые в группе пациентов без рестеноза ($p=0,04$ и $p=0,005$ соответственно). Указанные факторы прямо коррелировали с тяжестью поражения коронарного русла ($r=0,41$; $p=0,045$), что также обуславливало площадь ишемического повреждения, снижение глобальной сократимости ЛЖ и высокий риск неблагоприятных исходов, в частности — рестеноза [14].

С учетом выявленных факторов, значимо отличающих группу пациентов с ангиографическим рестенозом в отдаленном периоде, нами проведен корреляционный анализ на предмет связи их с уровнем креатинина в сыворотке крови после имплантации стента (табл. 4).

По данным корреляционного анализа в группе пациентов с ангиографическим рестенозом нами установлена прямая корреляционная связь высокого показателя креатинина после имплантации стента

Таблица 4

Показатели, связанные с уровнем креатинина в сыворотке крови в течение 48 ч после имплантации стента в группе пациентов с ангиографическим рестенозом

Показатель	Кoeffициент корреляции с уровнем креатинина после коронарного стентирования, r^1
Killip III	0,54
Длительность процедуры, мин	0,45
Объем затраченного контрастного вещества, мл	0,51
Остаточное поражение коронарного русла по шкале SYNTAX score	0,43

Примечание: ¹ — ранговые корреляции Спирмена. Отмеченные корреляции значимы на уровне $p<0,05$.

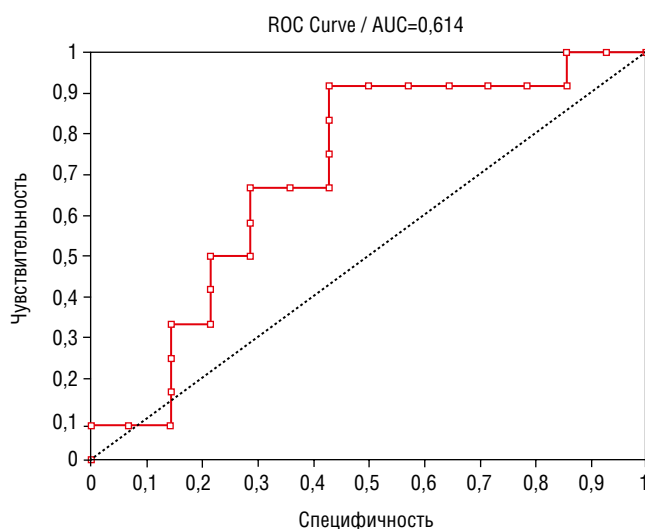


Рис. 2. Уровень креатинина сыворотки по данным ROC-анализа

с длительностью процедуры стентирования, объемом затраченного контрастного вещества и остаточным поражением коронарного русла по шкале SYNTAX score. Также выявлена значимая прямая корреляционная связь с развитием ангиографического рестеноза.

По данным ROC-анализа уровень креатинина сыворотки ≥ 100 мкмоль/л является неблагоприятным в отношении развития рестеноза — $AUC=0,614$ (рис. 2).

Выводы

У пациентов с ОКС целесообразно исследование уровня креатинина непосредственно до и через 48 ч от момента эндоваскулярной реваскуляризации. Пациентов, демонстрирующих нарастание креатинина ≥ 100 мкмоль/л или более чем на 26,5 мкмоль/л от исходного показателя, целесообразно относить к группе риска по развитию ангиографического рестеноза.

В данной когорте пациентов целесообразны более частые осмотры, лабораторный мониторинг ос-

новных показателей метаболизма и воспалительных маркеров (липидограмма, мочевая кислота, глюкоза, С-реактивный белок, фибриноген и др.), при подозрении на рецидив стенокардии — проведение нагрузочного теста (велоэргометрии, стресс-Эхо) и/или коронароангиографии.

Важно систематическое проведение медикаментозной профилактики КИН у больных ОКС в периоперационном периоде, а также ограничение использования РКВ при проведении эндоваскулярного вмешательства путем использования современного высокоэффективного инструментария, стентирования только инфаркт-связанной артерии, возможного отказа от применения сложных бифуркационных техник.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Соблюдение этических норм. Этические нормы соблюдены в соответствии с Хельсинской декларацией, исследование одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Список литературы

1. Omeh D.J., Shlofmitz E. Restenosis of Stented Coronary Arteries. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 31424723.
2. Giustino G, Colombo A, Camaj A. et al. Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review. J. Am. Coll Cardiol. 2022 Jul 26; 80 (4): 348–372. doi: 10.1016/j.jacc.2022.05.017. PMID: 35863852.
3. Güldener U., Kessler T., von Scheidt et al. Machine Learning Identifies New Predictors on Restenosis Risk after Coronary Artery Stenting in 10,004 Patients with Surveillance Angiography. J. Clin. Med. 2023; 12: 2941. doi: 10.3390/jcm12082941.
4. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Гуляев Н.И., Олексюк И.Б., Козлов К.Л., Любимов А.И. и др. Показатели липидного обмена как ранние маркеры развития кальциноза клапана аорты. Успехи геронтологии 2019; 32 (4): 545–549. [Gulyaev N.I., Oleksyuk I.B., Kozlov K.L., Lyubimov A.I. i dr. Indicators of lipid metabolism as early markers of the development of aortic valve calcification. Advances in Gerontology 2019; 32 (4): 545–549 (In Russ.)].
6. Мирзоев Н.Т., Шуленин К.С., Кутелев Г.Г. и др. Распространенность, анатомо-топографические особенности и клиническое значение миокардиальных «мостиков»: ретроспективное исследование. Доктор.Ру 2023; 22 (8): 17–22. [Mirzoev N.T., Shulenin K.S., Kutelev G.G. i dr. Prevalence, anatomical and topographical features and clinical significance of myocardial “bridges”: a retrospective study. Doktor.Ru 2023; 22 (8): 17–22 (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-8-17-22.
7. Кравченко К.П., Козлов К.Л., Полякова В.О., Медведев Д.С. Возрастные аспекты уровня экспрессии сиртуинов в кардиомиоцитах у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Врач 2022; 33 (10): 70–74. [Kravchenko K.P., Kozlov K.L., Polyakova V.O., Medvedev D.S. Age-related aspects of the level of sirtuin expression in cardiomyocytes in patients with dilated cardiomyopathy. Vrach 2022; 33 (10): 70–74 (In Russ.)].
8. Курочкина О.Н., Керимова С.Н., Исмаилов З.Б. и др. Оценка динамики скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек по данным регионального регистра. Клиническая нефрология 2022; 14 (2): 9–18. [Kurochkina O.N., Kerimova S.N., Ismailov Z.B. i dr. Assessment of the dynamics of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease according to regional registry data. Klinicheskaya nefrologiya 2022; 14 (2): 9–18 (In Russ.)]. doi: 10.18565/nefrology.2022.2.9-18.
9. Курочкина О.Н. Особенности хронической болезни почек у пожилых пациентов. Успехи геронтологии 2020. 33 (1). 113–120. [Kurochkina O.N. Features of chronic kidney disease in elderly patients. Uspexi gerontologii 2020; 33 (1): 113–120 (In Russ.)]. doi: 10.34922/AE.2020.33.1.015.
10. Mézquita A.J.V., Biavati F., Falk V. et al. Clinical quantitative coronary artery stenosis and coronary atherosclerosis imaging: a Consensus Statement from the Quantitative Cardiovascular Imaging Study Group. Nat Rev. Cardiol. 2023; 20: 696–714. doi: 10.1038/s41569-023-00880-4.
11. Тасыбаев Б.Б., Гордиенко А.В., Барсуков А.В. и др. К вопросу о факторах риска развития острого повреждения почек у мужчин моложе 60 лет при инфаркте миокарда. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения 2022; 17 (2): 716–720. [Tasybaev B.B., Gordienko A.V., Barsukov A.V. i dr. On the issue of risk factors for the development of acute kidney injury in men under 60 years of age with myocardial infarction. Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ix resheniya 2022; 17 (2): 716–720 (In Russ.)].
12. Rohman M., Waranugraha Y., Masbuchin A. et al. Coronary In-Stent Restenosis Predictors following Drug-Eluting Stent Implantation: A Meta-Analysis Study. J. Vasc. Dis. 2023; 2: 266–281. doi: 10.3390/jvd2030020.

13. Capodanno D., Di Salvo M., Cincotta G. et al. Usefulness of the SYNTAX score for predicting clinical outcome after percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2009 Aug; 2 (4): 302–308. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.847137.
14. Булавин В.В., Голосов С.Ю., Шишкин А.Н. и др. Диагностика неотложных состояний и первая помощь при заболеваниях органов дыхания и кровообращения. Учебно-методическое пособие / Научно-исследовательский испытательный центр (АКМ и ВЭ) ЦНИИ ВВС МО РФ. М.: Общество с ограниченной ответственностью «Техполиграфцентр», 2022. 88 с. [Bulavin V.V., Golosov S.Yu., Shishkin A.N. i dr. Diagnosis of emergency conditions and first aid for diseases of the respiratory and circulatory system. Educational and methodological manual / Research Testing Center (AKM and VE) Central Research Institute of the Air Force of the Ministry of Defense of the Russian Federation. Moscow: Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'yu "Texpoligrafcentr", 2022: 88 (In Russ.)].
15. Yang Y., George K.C., Luo R. et al. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (374) (In Russ.]). doi: 10.1186/s12882-018-1161-5.
16. Kobayashi Y., De Gregorio J., Kobayashi N. et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999 Sep; 34 (3): 651–659. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00303-4.
17. Kobayashi Y., Lønborg J., Jong A. et al. DANAMI-3-PRIMULTI, FAME, and FAMOUS-NSTEMI Study Investigators. Prognostic Value of the Residual SYNTAX Score After Functionally Complete Revascularization in ACS. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018 Sep 18; 72 (12): 1321–1329. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.069.

Поступила в редакцию: 18.11.2023 г.

Сведения об авторах:

Сенькина Екатерина Ивановна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог и врач функциональной диагностики Александровской больницы; 193312, Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 4; e-mail: b17@zdrav.spb.ru; ORCID 0009-0000-1165-0285;

Богомолов Андрей Николаевич — кандидат медицинских наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению Александровской больницы; 193312, Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 4; e-mail: b17@zdrav.spb.ru; ORCID 0000-0003-0019-0820;

Тишко Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-na@mail.ru; ORCID 0000-0003-4696-3569;

Горнов Виталий Валерьевич — кандидат медицинских наук, начальник научно-исследовательской лаборатории Центрального научно-исследовательского института Военно-воздушных сил; 127083, Москва, Петровско-Разумовская аллея, д. 12А, корп. 4; ORCID 0000-0002-1998-9045;

Горнов Сергей Валерьевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицины Российского биотехнологического университета; 125080, Москва, Волоколамское ш., д. 11; e-mail: lyamaram@mail.ru; ORCID 0000-0002-3389-4309.

Миокардиальный мышечный мостик, вопросы диагностики, лечения и медицинской реабилитации на примере конкретного клинического случая

А.В. Сизов¹, С.В. Горнов², И.В. Матюшевский³, М.В. Ермакова³

¹Центр усовершенствования врачей Федерального научного клинического центра медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства, Московская область, деревня Голубое

²Российский биотехнологический университет, Москва

³Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, Московская область, г. Балашиха

Myocardial muscular bridge, issues of diagnosis, treatment and medical rehabilitation on the example of a specific clinical case

A. Sizov¹, S. Gornov², I. Matyushevsky³, M. Ermakova³

¹Center for advanced training of doctors of the Federal Scientific Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow region, Goluboe village

²Russian Biotechnology University, Moscow

³Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Moscow Region, Balashikha

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Миокардиальный мышечный мостик — одна из недооцененных в клинической практике врожденных аномалий коронарных артерий, которая может оказать существенное влияние на клиническое течение, прогноз и исходы ишемической болезни сердца, а в некоторых случаях — стать причиной внезапной сердечной смерти, в том числе и в молодом возрасте. Цель статьи — в очередной раз привлечь внимание практикующих специалистов, врачей кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, врачей физической реабилитационной медицины и врачей других специальностей к данной теме на конкретном клиническом примере. В статье кратко изложены исторические аспекты темы, вопросы диагностики, классификация,

подходы к лечению и особенности медицинской реабилитации. Также представлен клинический случай пациента с наличием миокардиального мостика передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) с характерной клинической картиной и достоверным инструментальным подтверждением.

Ключевые слова: миокардиальный мостик, коронарная артерия, коронарография, медицинская реабилитация

Summary

The myocardial muscular bridge is one of the underestimated, in clinical practice, congenital anomalies of the coronary arteries, which can have a significant impact on

the clinical course, prognosis and outcomes of coronary heart disease, and in some cases can cause sudden cardiac death, including at a young age. The purpose of the article, once again, to draw the attention of practitioners, cardiologists, therapists, general practitioners, doctors of physical rehabilitation medicine and doctors of other specialties to this topic on a specific clinical example. The article summarizes the historical aspects of the topic,

Миокардиальный мышечный мостик — самая распространенная врожденная патология коронарных артерий. Истинная частота встречаемости миокардиальных мостиков (ММ) неизвестна. Многочисленные авторы приводят различные данные — от 5 до 87% (Mohlenkamp S., 2002). Впервые ММ были описаны Н.С. Reyman в 1737 г.

Считается, что мышечные мостики в миокарде присутствуют практически у трети взрослых людей, не все из них настолько выражены, что могут оказывать влияние на клиническое состояние и проявляться симптомами нарушения перфузии сердца. Гемодинамически значимые миокардиальные мостики во время проведения коронарографии обнаруживаются у 0,5–4,9% больных. Однако С. Diefenbach (1994) было показано, что после использования провокационных тестов, увеличивающих силу и частоту сердечных сокращений, выявляемость мышечных мостиков при ангиографии может возрастать до 40%.

Хотя это, как правило, доброкачественная патология, ее наличие нередко ассоциировано со стенокардией, инфарктом миокарда, желудочковой тахикардией, а также с внезапной сердечной смертью. Кроме того, динамический стеноз коронарных артерий, который во многом зависит от частоты и силы сердечных сокращений и выявляется далеко не всеми методами диагностики, при отсутствии органического поражения этих сосудов (атеросклероза, тромбоза) существенно затрудняет своевременную диагностику и раннее назначение адекватной терапии [4, 5]. Ишемия миокарда, инфаркт, внезапная сердечная смерть у детей, подростков и молодых людей очень редко вызываются атеросклерозом, зачастую причиной такой патологии в детском и юном возрасте становятся аномалии коронарных артерий, в том числе и их интрамуральное расположение (Hill R.C., 1981).

Неполное понимание патофизиологии и клинической значимости миокардиальных мостиков было причиной дебатов в течение всего прошлого столетия (Morales A.Z., 1993). В настоящее время механизмы, которыми миокардиальные мостики вызывают клинические признаки, не до конца исследованы. Кроме того, методы для идентификации и обработки существую-

diagnostic issues, classification, treatment approaches and features of medical rehabilitation. A clinical case of a patient with a myocardial bridge of HRQ with a characteristic clinical picture and reliable instrumental confirmation was also presented.

Keywords: myocardial bridge, coronary artery, coronary angiography, medical rehabilitation

щих ММ не разработаны. Также отсутствуют доказательная база и протоколы ведения пациентов с ММ. Несмотря на обширные исследования этого предмета, в литературе нет полного согласия по его клиническому значению для развития миокардиальной ишемии или стенокардии. К сожалению, как уже было сказано, при жизни пациентов такие аномалии остаются в большинстве случаев нераспознанными. Диагностика аномалий коронарных артерий чаще всего бывает случайной находкой, иногда они выявляются интраоперационно, а в случаях кардиальной смерти (инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть) обнаруживаются при аутопсии. Именно поэтому особую ценность приобретают современные методы диагностики, которые позволяют оценить не только состояние коронарных артерий, но и особенности их расположения относительно миокарда.

ММ по данным патологоанатомического исследования может покрывать любую коронарную артерию. В большинстве случаев ММ локализованы в бассейне левой коронарной артерии, а именно в средней трети передней межжелудочковой артерии. Длина миокардиальных мостиков в среднем составляет 22 ± 5 мм, толщина ММ в среднем — $2,5 \pm 1,1$ мм. Выявлено два типа коронарных ММ: поверхностные — 83% и глубокие — 17%. В большинстве случаев мышечные волокна пересекали под углом 80–90° переднюю межжелудочковую ветвь (ПМЖВ) и заднюю межжелудочковую ветвь ПКА.

Ключевым патофизиологическим элементом ММ является экстравазальная компрессия сосуда в период систолы с частичным или полным прекращением антеградного кровотока и даже его реверсией, что лежит в основе интрамурального стил-синдрома и ишемии миокарда.

Диагностика

Современным «золотым» стандартом диагностики ММ является коронарография с типичным феноменом, который определяется как сужение в фазу систолы и полное или частичное расправление в фазу

диастолы — «молочным эффектом» или «milking effect» (англ.), «эффектом выдаивания», обусловленным систолической компрессией интрамиокардиальной артерии, а также феноменом «step down» and «step up» («пошаговое заполнение артерии»), возникающими вследствие «пошагового» заполнения интрамиокардиального сегмента контрастом.

МСКТ позволяет визуализировать не только просвет коронарных артерий, но и состояние их стенки, близлежащий миокард и камеры сердца. Стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ), мультиспиральная компьютерная томоангиография коронарных артерий (МСКТ-ангиография КА), компьютерная томография (ПЭТ/КТ) также играют существенную роль в морфологической и функциональной оценке ММ.

Классификация

Номенклатура мышечных мостов миокарда долгое время не использовалась из-за отсутствия четкого представления о том, является ли это состояние вариантом нормы или патологии. После доказанной роли аномалий в развитии сердечной мышечной ишемии была предложена классификация по морфологическим характеристикам и клиническим проявлениям:

1. Глубина:
 - 1.1. Тип поверхностный — толщина мышечной ткани над сосудом не превышает 1–2 мм.
 - 1.2. Тип глубокий — толщина миокарда над туннельной частью артерии варьируется от 2 до 8 мм.
2. В зависимости от степени систолического сужения:
 - 2.1. I степень — уменьшение просвета коронарной артерии сердца до 50%.
 - 2.2. II степень — уменьшение просвета коронарной артерии от 50 до 70%.
 - 2.3. III степень — уменьшение просвета коронарной артерии более 70%.
3. По клиническому течению:
 - 3.1. Бессимптомные миокардиальные мостики.
 - 3.2. Симптомы стенокардии с проявлениями на ЭКГ, ЭхоКГ, при проведении тестов на резистентность.
 - 3.3. Сердечные приступы и их последствия, осложнения.

Лечение

Консервативное лечение миокардиальных мостиков применяется только у симптомных больных. Основной задачей медикаментозного лечения является предупреждение факторов, способствующих развитию ишемии миокарда: как спазм, тахикардия и тромбоз.

Препаратами первой линии у пациентов с манифестирующей формой ММ являются бета-адреноблокаторы, которые проявляют антиишемический эффект за счет снижения частоты сердечных сокращений, пролонгирования периода диастолы и, соответственно, диастолического уменьшения сократимости и компрессии коронарных артерий. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов также могут быть эффективны у пациентов с ММ коронарных артерий. Вопрос о длительности медикаментозной терапии не решен, по некоторым данным до 60% пациентов нуждаются в долгосрочной антиангинальной терапии с применением антиангинальных средств.

Стоит отметить, что нитроглицерин не рекомендуется для лечения данной группы больных, так как он увеличивает степень систолического сужения артерии в области «мостика» за счет уменьшения преднагрузки. Напротив, нагрузка жидкостью увеличивает сопротивление сосудов к компрессии и уменьшает ишемию. Следовательно, классический антиангинальный подход в случае ишемии, обусловленной интрамуральным прохождением коронарной артерии, не только неэффективен, но и может усугубить нарушения перфузии миокарда. Хотя в отдельных случаях отмечается эффективность сублингвального использования нитратов. Также в консервативной терапии возможно добавление триметазидина (средства, нормализующего энергетический метаболизм клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии, которое предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ, обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза. Триметазидин замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацетил-КоА тиолазы, что приводит к повышению окисления глюкозы и к восстановлению сопряжения между гликолизом и окислительным декарбоксилированием и, как было показано, обеспечивает защиту миокарда от ишемии. Переключение окисления жирных кислот на окисление глюкозы лежит в основе антиангинального действия триметазидина.

Хирургическое лечение: в случаях, рефрактерных к фармакотерапии, используется чрескожное коронарное вмешательство (стентирование данного сегмента артерии), аортокоронарное шунтирование или миотомия ММ. Выбор метода хирургического лечения сложен, так как при установке стента есть риск его повреждения силой сжатия с последующим развитием рестеноза, при шунтировании существует риск закрытия шунта, а миотомия может быть недостаточно эффективной и травмирует миокард. Стентирование или хирургическое лечение показано при наличии

клинических проявлений ишемии миокарда. Эндovasкулярное лечение при данной патологии ограничено в связи с высокими рисками развития осложнений и неудовлетворительной клинической эффективностью лечения.

При протяженности ММ менее 2 см методом выбора является стентирование суженного сегмента коронарной артерии. В случаях протяженности ММ более 2 см предпочтение отдается открытым вмешательствам. В ближайшие сроки после интервенционного вмешательства у 22,2% больных был II ФК стенокардии напряжения. В отдаленном периоде после интервенционного лечения в 22,2% случаев наблюдался рестеноз в сегменте коронарной артерии, связанной с ММ, потребовавший выполнения повторной операции. В ближайшие сроки после хирургического лечения все больные соответствовали I ФК стенокардии. В отдаленные сроки у пациентов сохранялась достигнутая динамика в структуре ФК стенокардии напряжения.

Сочетанное поражение коронарных артерий (атеросклероз и ММ)

Клиническому распознаванию систолического сужения коронарной артерии следует уделять большое внимание по ряду причин: ММ, расположенный дистально от тяжелого атеросклеротического поражения, может помешать попытке выполнения операции; систолическое сужение коронарной артерии можно ошибочно интерпретировать как спазм или фиксированное атероматозное сужение, если не распознать динамическую природу обструкции и не провести оценку влияния нитроглицерина. При гемодинамически незначимом систолическом сужении КА, обусловленном наличием изолированного ММ, показано применение лекарственных препаратов (дезагреганты, антагонисты Са, β-адреноблокаторы). При наличии ММ, вызывающего систолическое сужение коронарной артерии более 70%, и неэффективности консервативного лечения, показано интервенционное лечение, вариант которого определяется протяженностью ММ и степенью поражения коронарного русла.

Миотомию миокардиальных мостиков нужно выполнять как один из этапов хирургического лечения больных (операция «Лабиринт»). При выполнении миотомии необходимо проводить рассечение миокарда на всем протяжении внутримыокардиального хода КА, тщательно коагулировать края раны.

Медицинская реабилитация. Вопросы медицинской реабилитации пациентов с ИБС, в том числе и перенесших острый инфаркт миокарда, долгое время в Российской Федерации оставались нерегламентированными. В настоящее время практикующий врач должен руководствоваться как минимум тре-

мя действующими клиническими рекомендациями: «Стабильная ишемическая болезнь сердца», «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы». В каждой из клинических рекомендаций есть раздел, посвященный реабилитации. Остановимся на основных, наиболее важных, обобщенных тезисах, которые так или иначе содержатся в каждой из указанных выше рекомендаций.

1. Всех пациентов рекомендуется включить в программы кардиореабилитации (КР), нацеленные на изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ИБС, улучшение качества жизни и повышение приверженности к лечению, с целью замедлить прогрессирование заболевания и улучшить прогноз.

2. С учетом существующей во всем мире проблемы недостаточного участия пациентов в программах КР, с одной стороны, и доказанного позитивного влияния КР на прогноз — с другой, организаторам здравоохранения рекомендуется использовать ряд индикаторов, позволяющих выявлять потенциально корректируемые причины недостаточного участия пациентов в КР (связанные с пациентом или системой здравоохранения), и принимать меры по их устранению.

3. Программа КР должна осуществляться мультидисциплинарной командой в составе врача-кардиолога, врача-терапевта/врача общей практики, врача-диетолога, врача ЛФК/инструктора ЛФК, медицинского психолога, медицинских сестер и включать три этапа: стационарный в блоке интенсивного наблюдения, стационарный в профильном отделении или отделении реабилитации и амбулаторный. Всех пациентов следует направлять на ранние этапы КР до выписки из стационара. Все амбулаторные пациенты, не участвовавшие в ранних программах КР, должны в течение года после установления диагноза направляться на амбулаторные программы КР.

4. Программа КР длится не менее 8–12 нед. Ее ключевыми компонентами являются: физическая реабилитация, обучение и консультирование пациентов, управление факторами риска ИБС посредством адекватного назначения кардиопротективной терапии и мероприятий по повышению приверженности пациентов.

5. Физическая реабилитация реализуется посредством *персонализированной* программы физических тренировок, основанной на индивидуальной оценке возраста, исходного уровня активности, физических ограничений, *физической работоспособности пациентов по данным нагрузочных проб* и включающей регулярные аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности общей длительностью не менее 2,5 ч в неделю с возможным последующим

присоединением силовых нагрузок. При оценке функционального статуса пациента с целью выбора для него уровня дозированных нагрузок рекомендуется использовать стресс-тест, велоэргометрию или электрокардиографию с другой физической нагрузкой, с непрерывной оценкой ритма сердца и ишемии миокарда по ЭКГ, или, при его доступности, кардиопульмональный нагрузочный тест, который особо актуален у пациентов с сердечной недостаточностью. Предпочтительными нагрузками являются умеренные аэробные тренировки на выносливость в контролируемых условиях, частота тренировок — не менее 3 раз в неделю, оптимально ежедневно, продолжительностью не менее 30 мин. Стандартным является постоянный уровень нагрузки в течение всей основной фазы тренировки, однако для очень детренированных пациентов и лиц с сердечной недостаточностью более подходящими могут быть интервальные тренировки низкой интенсивности.

6. Для контроля состояния пациентов во время тренировок рекомендуется непрерывный или прерывистый контроль ЧСС и АД (перед тренировкой, во время тренировки, по окончании тренировки).

7. Рекомендуется обучение пациентов (школа для пациентов). Обучение пациентов, консультирование по имеющимся факторам риска и психологическое консультирование должны основываться на принципах когнитивной поведенческой терапии.

8. В рамках КР рекомендуется скрининг тревожной и депрессивной симптоматики с помощью стандартизированных опросников с последующим проведением психологического консультирования и, при необходимости, консультации психотерапевта/психиатра и назначения психофармакотерапии.

В соответствии с клиническими рекомендациями по стабильной ишемической болезни сердца, одобренными Научно-практическим советом Минздрава России от 2020 г.:

- трудоспособных пациентов с впервые установленным диагнозом стабильной ИБС, чья профессиональная деятельность связана с тяжелым физическим трудом и потенциальным общественным риском (летчики, крановщики, водители общественного транспорта и т.п.), рекомендуется направлять на медико-социальную экспертизу для определения группы инвалидности;
- пациентов со стенокардией III–IV ФК рекомендуется направлять на медико-социальную экспертизу для определения группы инвалидности;
- пациентов со стабильной стенокардией I–II ФК без опасных нарушений сердечного ритма и проводимости можно направлять в местные кардиологические санатории, бальнеологиче-

ские и климатические курорты для проведения комплексной программы реабилитации. Пациентам со стенокардией III–IV ФК и тяжелыми сопутствующими заболеваниями санаторное лечение не рекомендуется;

- рекомендуется включение всех пациентов со стабильной ИБС, больных, перенесших ОКС, ЧКВ или КШ, в комплексные программы вторичной профилактики и реабилитации для повышения приверженности к лечению, изменения образа жизни и коррекции сердечно-сосудистых факторов риска.

На наш взгляд, в данных рекомендациях учтены все требования по безопасности мероприятий реабилитации, которые могут быть использованы и у пациентов с ММ, — это персонализированный подход с учетом индивидуальной толерантности к физической нагрузке и педантичный контроль показателей гемодинамики и ЭКГ при проведении тренировок. На наш взгляд, на стационарном этапе КР возможен/целесообразен контроль при проведении первой, вводной, тренировки с использованием холтеровского мониторирования ЭКГ в течение суток (до тренировки, во время тренировки, после тренировки).

Обособленных рекомендаций по реабилитации пациентов с ММ в настоящий момент нет, однако изучение этого вопроса представляет научный и практический интерес.

Клинический пример

Пациент Э., 43 года, мужчина, военнослужащий, поступил в ФГКУЗ «ГВКГ войск национальной гвардии» 06.07.2022 с жалобами на периодические боли тянущего характера в левой половине грудной клетки, учащенное ритмичное сердцебиение, сопровождающееся «чувством нехватки воздуха», возникающие при физической нагрузке и психоэмоциональном перенапряжении, проходящие в покое; постоянный шум в голове, ушах, разлитые головные боли; снижение слуха с двух сторон.

Anamnesis vitae. В период до призыва на военную службу рос и развивался без особенностей, в физическом и психическом развитии от сверстников не отставал. Призван на военную службу: А — годен к военной службе, хронических заболеваний не выявлено. Бытовые условия: удовлетворительные. Наследственность не отягощена, не курит, алкоголь не употребляет.

Anamnesis morbi. Ухудшение самочувствия и появление болей с апреля 2022 г.

С 01.04.2022 по 21.04.2022 находился в служебной командировке на территории Луганской народной Республики. В период с 15.04.2022 по 20.04.2022 г. лечился в ГУ «Алчевская центральная городская

гемодинамики в рамках нормальных значений, перкуторные границы сердца не расширены, тоны сердца без патологических изменений. В остальном со стороны внутренних органов и систем без патологических изменений.

В результате проведенного обследования: в клиническом анализе крови показатели без особенностей, в биохимическом анализе крови глюкоза 4,6 ммоль/л, общий холестерин 4,44 ммоль/л, ЛПВП 1,2 ммоль/л, ЛПНП 3,13 ммоль/л, ТГ 0,82 ммоль/л, креатинин 146,8 мкмоль/л (СКФ по СКД-EPI 50 мл/мин/1,73 м²). На ЭКГ от 07.07.2022: ритм синусовый с ЧСС 59 в минуту. Отклонение ЭОС влево, угол альфа 15°. ЭКГ-признаки (подъем сегмента ST в III, aVF, V2–V6, «–» зубец T в II, III, aVF, V₃–V₆) требуют динамического наблюдения, ЭхоКГ, клинико-лабораторных данных для исключения подострых очаговых изменений по нижней, верхушечно-боковой стенки ЛЖ. ЭКГ от 09.07.2022: ритм: умеренная синусовая брадикардия с ЧСС 53 в минуту, угол альфа 14°. АВ-блокада I степени. Признаки увеличения нагрузки на миокард левого желудочка к ЭКГ от 07.07.2022. В остальном — без динамики (рис. 1).

В динамике ЭКГ от 18.07.2022: ритм: умеренная синусовая брадикардия с ЧСС 52 в минуту, нарушение внутрисердечной проводимости. Изменения в миокарде с признаками недостаточности кровоснабжения по передневерхушечной, задне-

боковой стенкам ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ. АВ-блокада I степени. Признаки увеличения нагрузки на миокард левого желудочка.

По данным ЭхоКГ от 07.07.2022: ЛП 35 мм; КДР ПЖ 23 мм; толщина МЖП в диастолу 12 мм; КДР ЛЖ 56 мм; КСР ЛЖ 36 мм; ЗСЛЖ в диастолу 10 мм; ФВ 64,58 %. В заключении: полости сердца не расширены. Расширение корня аорты. Небольшие фиброзные изменения аортального кольца. Створки клапанов несколько уплотнены. Небольшая гипертрофия миокарда левого желудочка. Региональная сократимость миокарда ЛЖ сохранена. Глобальная сократительная функция ЛЖ не снижена.

МРТ сердца от 20.07.2022: дилатация правого предсердия. Систолическая функция миокарда не снижена. Интрамиокардиального фиброза, поствоспалительных и постишемических изменений миокарда не выявлено.

Тредмил-тест от 29.07.2022 (без приема препаратов): одышка умеренная, отмечал головокружение на высоте нагрузки. Болей в области сердца не отмечал. Толерантность к физической нагрузке высокая (10,1 МЕТ). Реакция АД на нагрузку адекватная. Восстановительный период затянут. Сатурация крови в норме. Диагностически значимая динамика сегмента ST не зарегистрирована и нарушения ритма сердца не выявлены.

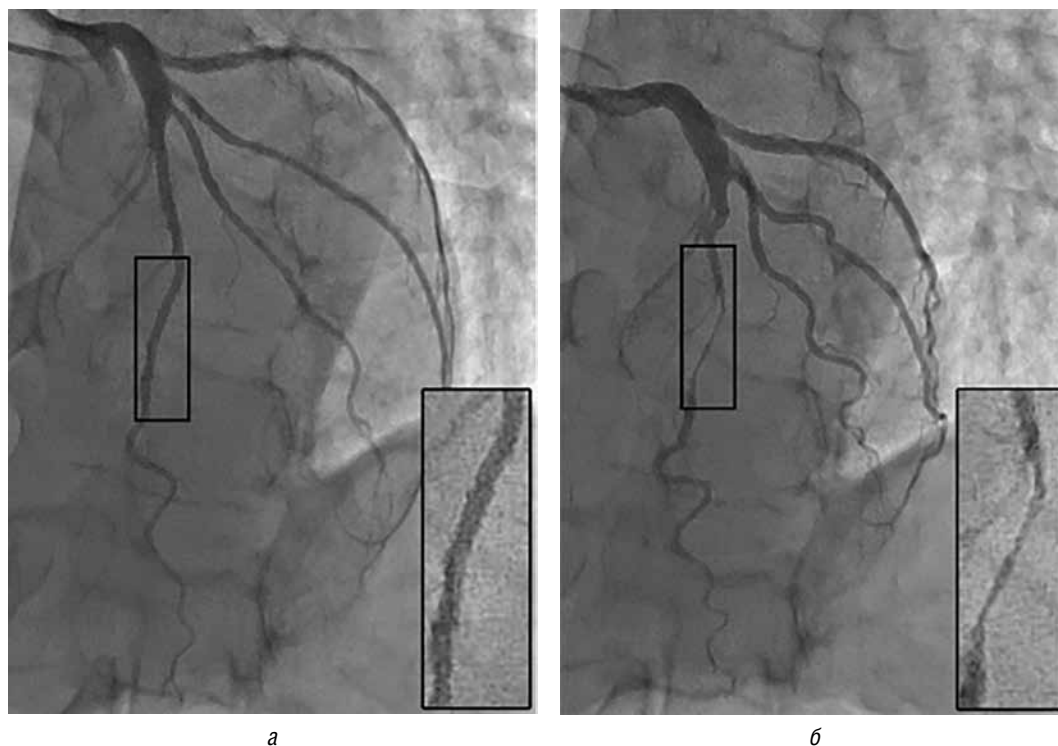


Рис. 2. Коронароангиография левой коронарной артерии: левая косая краниальная проекция в диастолу (а) и систолу (б). Выделен участок интермиокардиального прохождения передней межжелудочковой ветви (в выноске увеличение в 2 раза). В систолу уменьшение просвета до 70%

Селективная коронарография от 18.07.2022: правый тип коронарного кровоснабжения. Фузиформная аневризма и гемодинамически значимый мышечный мостик (60–70%) ПМЖВ (рис. 2).

МСКТ коронарография от 08.08.2022: картина фузиформной аневризмы ПМЖА, мышечного мостика дистальной трети ПМЖА.

Стресс-эхокардиография от 09.08.2022: проба положительная. Толерантность к физической нагрузке высокая (8,2 МЕТ). Гипертензивный тип реакции АД на нагрузку. Восстановительный период затянут по ЧСС и АД. Сатурация крови в норме. Исходно локальная сократимость миокарда ЛЖ не нарушена. На высоте нагрузки — гипокинезия базального заднесептального сегмента ЛЖ с переходом на нижнюю стенку.

ЭКГ-мониторирование по Холтеру от 22.08.2022: регулярная и арегулярная синусовая аритмия. Синусовая тахикардия на фоне бытовых и физических нагрузок без достижения субмаксимальной ЧСС. Синусовая брадикардия в покое, временами выраженная в ночной период. Редкая политопная предсердная экстрасистолия (20), однократно парная и в двух случаях аллоритмированная по типу бигеминии. Единичная желудочковая экстрасистолия (1). Изменения в миокарде с переходящим ухудшением процессов реполяризации на фоне физической активности. Показатели временного анализа изменчивости интервалов синусового ритма в норме. Интервал Q–T на минимальной ЧСС в норме. Среднесуточные, среднесуточные и среднесуточные показатели ЧСС ниже возрастной нормы. Нормальный циркадный профиль ЧСС. Диагностически значимая динамика сегмента ST не зарегистрирована.

Суточное мониторирование артериального давления от 22.08.2022: результаты мониторирования корректны — 77 эпизодов успешного измерения АД (98%). По данным СМАД зарегистрировано: суточный профиль САД и ДАД нормотензивного типа за все периоды исследования. Нагрузка давлением САД в норме за все периоды мониторирования, по ДАД в норме в дневной период и выше нормы в ночной период мониторирования. Тип суточной кривой по САД и ДАД — Non-Dipper, что указывает на недостаточное снижение АД в ночной период времени. Вариабельность САД и ДАД в норме за все периоды мониторирования. Величина и скорость утреннего подъема САД и ДАД в норме за все периоды наблюдения. Максимальные показатели САД и ДАД во время исследования 126 мм рт.ст. и 96 мм рт.ст., минимальные показатели САД и ДАД во время исследования 96 мм рт.ст. и 60 мм рт.ст.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда от 29.08.2022. Заключение: общий дефицит перфузии миокарда левого желудочка 10%. По данным ангио-

кардиосцинтиграфии данные снижения перфузии сегментов миокарда левого желудочка, кровоснабжающихся правой коронарной и левой передней нисходящей артериями. Сцинтиграфические данные: нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ не выявляется. Глобальная сократительная способность правого и левого желудочков в норме.

Результаты остальных дополнительных исследований без значимых патологических изменений.

Решение консилиума: учитывая характер жалоб, анамнез, серию ЭКГ в виде изменений по нижней, верхушечной и боковой областям левого желудочка, переходящий характер изменений на сериях ЭхоКГ в динамике с отражением зон гипокинеза, данных, полученных при селективной коронарографии в виде гемодинамически значимого сужения просвета ПМЖВ миокардиальным мостиком на 60–70% и компенсаторно образовавшейся фузиформной аневризмы, визуализации зон ишемии миокарда при стрессЭхоКГ в виде гипокинезии базального заднесептального сегмента ЛЖ с переходом на нижнюю стенку, данных перфузионной сцинтиграфии миокарда, отражающих дефицит перфузии миокарда левого желудочка, данных дополнительных обследований и консультаций специалистов, установлен клинический диагноз.

Основное заболевание: ИБС. Крупноочаговый постинфарктный кардиофиброз нижней, боковой, верхушечной областей левого желудочка от 05.04.2022. Стенокардия напряжения I ФК. Аномалия развития: фузиформная аневризма, миокардиальный мостик ПМЖВ с гемодинамически значимым стенозом (60%). ХСН I по NYHA.

Сопутствующее заболевание: экзогенно-конституциональное ожирение I степени. Астенический синдром. Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения. Хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость (сопутствующие заболевания с учетом значимости указаны не полностью).

В отношении пациента выбрана консервативная тактика ведения: дезагреганты, бисопролол, амлодипин, триметазидин. На момент лечения в стационаре в хирургическом лечении сердечной патологии пациент не нуждался. Была проведена КР в объеме стационарного этапа с учетом результатов нагрузочной пробы, высокой толерантности к физической нагрузке, под контролем показателей гемодинамики, ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ. Получал лечение у психотерапевта, проведена школа больных ИБС.

На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось, стенокардитические боли регрессировали, перестала беспокоить одышка, расширен объем физической нагрузки.

Учитывая неблагоприятный трудовой прогноз в отношении военнослужащего, необходимость

длительного приема лекарственных препаратов, проведена военно-врачебная экспертиза. На основании ст. 44 «а» Расписания болезней (приложение к Положению о военно-врачебной экспертизе, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 4 июля 2013 г. № 565) признан Д — не годен к военной службе с последующим увольнением и продолжением лечения в лечебных учреждениях по месту жительства.

Даны рекомендации по проведению дальнейшей программы КР на амбулаторном этапе.

Заключение

1. На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что проблема миокардиальных мышечных мостиков очень актуальна, так как наличие этой патологии часто ассоциировано с инфарктом миокарда, жизнеугрожающими нарушениями ритма и с внезапной сердечной смертью.

2. Таким образом, нужны современные методы диагностики для оценки состояния коронарных артерий и особенности их расположения относительно миокарда.

3. «Золотой» стандарт диагностики миокардиального мышечного мостика — проведение селективной коронарографии.

4. Подводя итог, необходимо отметить, что консервативное лечение проводится только у симптомных

больных. Препараты первой линии — β-адреноблокаторы. Применяются в лечении недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, триметазидин, дезагреганты.

5. При рефрактерности к фармакотерапии используют хирургическое лечение: чрескожное коронарное вмешательство (стентирование данного сегмента артерии), аортокоронарное шунтирование или миотомию.

6. Следует акцентировать внимание на том, что выбор хирургического метода лечения сложен ввиду риска развития рестеноза, закрытия шунта, травматизации миокарда.

7. Всем пациентам с ИБС необходимо проведение мероприятий по программам КР согласно официальным рекомендациям с учетом индивидуальных особенностей под строгим контролем показателей гемодинамики и ЭКГ.

Обобщая вышеизложенное, целесообразно отметить, что пациенты с данной патологией требуют регулярного наблюдения у специалистов-кардиологов, а при появлении признаков ишемии миокарда, ухудшении качества жизни — проведения всестороннего обследования и определения тактики лечения по результатам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Можина А.А., Тетвадзе И.В. Миокардиальные мышечные «мостики», эмбриология, анатомия, патофизиология (обзор литературы). Бюллетень НЦССХ Бакулева РАМН 2010; 11 (6). [Bockeria L.A., Bockeria O.L., Mozhina A.A., Tetvadze I.V. Myocardial muscle "bridges", embryology, anatomy, pathophysiology (literature review). Bulletin of the Scientific Center for Agricultural Sciences Bakulev RAMS 2010; 11 (6) (In Russ.).]
2. Васильева В.А., Пономаренко И.В., Сукманова И.А. Клиническое значение и тактика ведения пациентов с мышечным мостиком. Scientist 2023; 1 (158). [Vasilieva V.A., Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A. Clinical significance and tactics of behavior of patients with muscle bridge. Scientist 2023; 1 (158) (In Russ.).]
3. Кравченко А.М., Малаева Е.Г., Цырульникова А.Н., Худяков И.А. Миокардиальный мостик коронарной артерии. Проблемы здоровья и экологии 2017; 1 (108). [Kravchenko A.M., Malaeva E.G., Tsyulnikova A.N., Khudyakov I.A. Myocardial bridge of the coronary artery. Health and Ecology Problems 2017; 1 (108) (In Russ.).]
4. Кравченко К.П., Козлов К.Л., Медведев Д.С., Полякова В.О. и др. Возрастные особенности экспрессии рецепторов мелатонина в кардиомиоцитах у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Врач 2021; 32 (9): 68–71. [Kravchenko K.P., Kozlov K.L., Medvedev D.S., Polyakova V.O. et al. Age-related features of the expression of melatonin receptors in cardiomyocytes in patients with dilated cardiomyopathy. Doctor 2021; 32 (9): 68–71 (In Russ.).]
5. Кравченко К.П., Козлов К.Л., Полякова В.О., Медведев Д.С. Возрастные аспекты уровня экспрессии сиртуинов в кардиомиоцитах у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Врач 2022; 33 (10): 70–74. [Kravchenko K.P., Kozlov K.L., Polyakova V.O., Medvedev D.S. Age-related aspects of the level of sirtuin expression in cardiomyocytes in patients with dilated cardiomyopathy. Doctor 2022; 33 (10): 70–74 (In Russ.).]
6. Стародубов О.Д., Ефремова О.А. Миокардиальные мышечные мостики: патофизиологические особенности и клинико-морфологические признаки. Научные ведомости. Серия медицина. Фармация 2016; 12 (233); 34. [Starodubov O.D., Efremova O.A. Myocardial muscle bridges: pathophysiological features and clinical and morphological signs. Scientific bulletins. Medicine series. Pharmacy 2016; 12 (233); 34 (In Russ.).]
7. Церетели Н.В. Миокардиальный мышечный мостик как причина острого коронарного синдрома: миф или реальность? Евразийский кардиологический журнал 2019 (25). [Tsereteli N.V. Myocardial muscle bridge as a cause of acute coronary syndrome: myth or reality? Eurasian Cardiology Journal 2019 (25) (In Russ.).]
8. Чижова А.В., Логинов М.О., Баширов И.И., Сулейманов М.М., Щекин В.С., Столяренко А.П. Миокардиальный мостик — вариант нормальной анатомии или патология? Клиниче-

ский случай. Морфологические ведомости 2021; 29, 1 (55). [Chizhova A.V., Loginov M.O., Bashirov I.I., Suleymanov M.M., Shchekin V.S., Stolyarenko A.P. Myocardial bridge — a variant of normal anatomy or pathology? Clinical case. Morphological statements 2021; 29, 1 (55) (In Russ.)].

9. *Тетвадзе И.В.* Миокардиальные мышечные мостики (анатомия, диагностика и лечение): автореферат на соискание

ученой степени от 14.01.2005 г. [*Tetvadze I.V.* Myocardial muscle bridges (anatomy, diagnosis and treatment): abstract for an academic degree dated January 14, 2005 (In Russ.)].

10. *Power D.* Myocardial Bridging: Diagnosis, Functional Assessment, and Management, November 2021.
11. *Shah S.M.* Editorial The Challenge of Myocardial Bridging JSCAI 2023 (2): 100545.

Поступила в редакцию: 20.11.2023 г.

Сведения об авторах:

Сизов Алексей Вячеславович — заместитель руководителя Центра усовершенствования врачей Федерального научного клинического центра медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства; 141551, Московская область, Солнечногорский район, деревня Голубое, ул. Родниковая, стр. 6, к. 1; e-mail: buenerges@yandex.ru ORCID 0009-0002-0931-042X;

Горнов Сергей Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицины, доцент Российского биотехнологического университета, Медицинский институт непрерывного образования; 125080, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; ORCID 0000-0002-3389-4309;

Матюшевский Игорь Владимирович — начальник кардиологического отделения, врач-кардиолог Главного военного клинического госпиталя войск Национальной гвардии Российской Федерации; 143914, Московская область, г. Балашиха, мкр. Никольско-Архангельский, Вишняковское шоссе, влд. 101; e-mail: dr.matushefskij@yandex.ru; ORCID 0009-0003-5891-0875;

Ермакова Мария Владимировна — старший врач-кардиолог кардиологического отделения Главного военного клинического госпиталя войск Национальной гвардии Российской Федерации; 143914, Московская область, г. Балашиха, мкр. Никольско-Архангельский, Вишняковское шоссе, влд. 101; e-mail: dr.mashaermakova@mail.ru; ORCID 0009-0002-3115-7716.

Молекулярные онкомаркеры для предиктивной диагностики и мониторинга рака легкого

Е.С. Миронова^{1,2}, Т.С. Зубарева^{1,2}, Ю.И. Белова^{1,3},
С.С. Пещеренко⁴, С.К. Лопатина⁴, В.С. Решетняк⁴,
К.А. Мельникова⁴, И.М. Кветной^{1,3}, П.К. Яблонский^{1,3}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

³Санкт-Петербургский государственный университет

⁴Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

Molecular tumor markers for predictive diagnosis and monitoring of lung cancer

E. Mironova^{1,2}, T. Zubareva^{1,2}, Yu. Belova^{1,3},
S. Peshcherenko⁴, S. Lopatina⁴, V. Reshetnyak⁴,
K. Melnikova⁴, I. Kvetnoy^{1,3}, P. Yablonskiy^{1,3}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

³St. Petersburg State University

⁴Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Рак легких является основной причиной смерти от онкологических заболеваний во многих развитых странах. Одна из причин, по которой онкология легких находится во главе списка, заключается в том, что его часто не диагностируют, пока рак не достигнет поздних стадий. Текущая диагностика рака легких включает в себя различные виды визуализации, дополненные патогистологической оценкой биоптатов, но эти методы недостаточны для выявления рака легких на ранних стадиях. В последние годы исследование различных молекулярных маркеров в биологических жидкостях организма человека является актуальным направлением для повышения качества методов ранней диагностики и мониторинга онкологических заболеваний. В частности, слюна, мокрота, кровь и моча как информативные образцы обладают рядом

преимуществ для использования в диагностических исследованиях из-за их легкой биодоступности. Большинство опубликованных биомаркеров выявляются с помощью ПЦР, метаболомики или других методов молекулярной биологии, которые обеспечивают постановку быстрого диагноза для начала своевременной терапии. Данный обзор литературы посвящен преимуществам и недостаткам современных методов, используемых в диагностике рака легких, а также анализу потенциальной панели онкомаркеров, которые могут быть использованы в качестве предикторов развития и прогрессирования данной патологии. Детальный анализ результатов многочисленных исследований позволяет считать, что такие молекулы, как CYFRA 21-1, GRP, SCCA, NSE, CEA и CA 72-4, по отдельности не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы использовать их как

самостоятельные биомаркеры для диагностики конкретных онкологических заболеваний. Несмотря на это, их применение может быть достаточно полезно для прогноза рецидивов и динамики метастазирования, а также для мониторинга эффективности химиотерапии пациентов с уже прогрессирующими онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: онкомаркеры, рак легкого, CYFRA 21-1, GRP, SCCA, NSE, CEA, CA 72-4

Summary

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in many developed countries. One of the reasons lung cancer is at the top of the list is that it is often not diagnosed until the cancer reaches advanced stages. Current diagnosis of lung cancer includes various types of imaging supplemented by pathological evaluation of biopsies, but these methods are insufficient to detect lung cancer in the early stages. In recent years, the study of various molecular markers in biological fluids of the human body has become a relevant area for improving the quality of methods for early diagnosis and monitoring of cancer. In

particular, saliva, sputum, blood and urine, as informative samples, have several advantages for use in diagnostic studies due to their easy bioavailability. Most published biomarkers are detected using PCR, metabolomics or other molecular biology methods, which provide a rapid diagnosis to initiate timely therapy. This literature review is devoted to the advantages and disadvantages of modern methods used in the diagnosis of lung cancer, as well as the analysis of a potential panel of tumor markers that can be used as predictors of the development and progression of this pathology. A detailed analysis of the results of numerous studies suggests that molecules such as CYFRA 21-1, GRP, SCCA, NSE, CEA and CA 72-4 individually do not have sufficient sensitivity and specificity to be used as independent biomarkers for the diagnosis of specific cancers diseases. Despite this, their application can be quite useful for predicting relapses and the dynamics of metastases, as well as for monitoring the effectiveness of chemotherapy in patients with already progressing cancer.

Keywords: tumor markers, lung cancer, CYFRA 21-1, GRP, SCCA, NSE, CEA, CA 72-4

Введение

Ранняя диагностика рака легких остается сложной задачей, поскольку большинство доступных методов, используемых в настоящее время, способны выявлять онкологические процессы лишь на поздних стадиях, когда лечение может оказаться малоэффективным. Поздняя диагностика, наряду с развитием химиорезистентности, приводит к высокой смертности. Для улучшения выживаемости необходимы профилактические подходы, включая отказ от курения, химиопрофилактику и выявление ранних этапов развития неоплазий. Отказ от курения в сочетании с низкодозированным компьютерным томографическим скринингом значительно улучшил выживаемость. Химиопрофилактика также показала определенные перспективы. Несмотря на эти успехи, большинство случаев рака легких остаются необнаруженными до поздних стадий. Дополнительные стратегии раннего выявления могут дополнительно улучшить выживаемость и результаты лечения. Молекулярные изменения, происходящие во время канцерогенеза в легких, потенциально могут быть использованы для ранней диагностики с помощью неинвазивных методов, а также служить биомаркерами успеха химиопрофилактики.

Рак легких в основном диагностируется с помощью бронхоскопии и биопсии. В случае бронхоскопии представляется, что опыт врача-бронхоскописта

имеет решающее значение для постановки точного диагноза. Хотя бронхоскопия является минимально инвазивным методом, тем не менее могут возникнуть осложнения, особенно если биопсионный образец берется из ткани, подозреваемой на наличие злокачественной опухоли. Таким образом, ранняя диагностика рака легких имеет решающее значение, особенно при обследовании групп высокого риска, таких как курильщики, пациенты с туберкулезом, люди, работающие при воздействии паров, на нефтяных месторождениях, и т.д.

В последние годы исследование различных молекулярных маркеров в биологических жидкостях организма человека является актуальным направлением для повышения качества методов ранней диагностики и мониторинга онкологических заболеваний. В частности, слюна, мокрота, кровь и моча как информативные образцы обладают рядом преимуществ для использования в диагностических исследованиях из-за их легкой биодоступности. Установлено, что биологические жидкости могут использоваться в качестве информативных образцов для предиктивной диагностики онкологических заболеваний. Большинство опубликованных биомаркеров выявляются с помощью ПЦР, метаболомики или других методов молекулярной биологии, которые обеспечивают постановку быстрого диагноза для начала своевременной терапии [1].

Для улучшения качества ранней предиктивной диагностики и оптимизации лечения рака легкого необходима разработка надежных тестов и информативной панели биомаркеров в биологических жидкостях.

Данный обзор литературы посвящен преимуществам и недостаткам современных методов, используемых в диагностике рака легких, а также анализу потенциальной панели онкомаркеров, которые могут быть использованы в качестве предикторов развития и прогрессирования данной патологии.

Диагностика рака легких

Опухоль, развивающаяся непосредственно в легких, в подавляющем большинстве случаев имеет эпителиальное происхождение. Нередко рак легких не диагностируют из-за того, что он маскируется длительно текущей пневмонией. До тех пор, пока на легком не образуются уплотнения, расширения, воспалительные очаги, а также мокрота и примеси в крови при отхаркивании, врачи могут подозревать, что у больного не опухоль, а пневмония. По мере осложнения заболевания в груди ощущается сильная боль, начинается одышка при ходьбе даже в медленном темпе. Так, например, при злокачественной опухоли Панкоста (апикальный рак легкого) больной может чувствовать слабость по всей длине руки, особенно в кисти, болевые ощущения в области плеча, а иногда мышцы руки практически полностью атрофируются [2].

Кроме специфических симптомов, позволяющих выявить рак легкого, появляются и неспецифические признаки, связанные с общей интоксикацией организма, — общая слабость, ощущение усталости, колебания температуры тела и др. Больной начинает резко терять массу тела без видимых причин.

Определенная группа симптомов, проявляющихся при интоксикации организма в результате опухоли легких, называются паранеопластическими: так, у больного обнаруживается повышенный уровень кальция, пониженные показатели уровня калия и натрия в крови, другие нарушения обмена веществ.

Опухольвидные образования легкого могут секретировать гормоны — мелатонин, соматостатин и др. Именно по причине того, что рак легких крайне сложно диагностируется и не проявляет себя в течение длительного времени, нельзя отказываться от прохождения регулярного флюорографического обследования.

Рак легких является основной причиной смерти от онкологических заболеваний во многих развитых странах. Одна из причин, по которой рак легких находится во главе списка, заключается в том, что его часто не диагностируют, пока заболевание не достигнет поздних стадий. Текущая диагностика рака легких включает в себя различные виды визуализации, до-

полненные патогистологической оценкой биоптатов, но эти методы недостаточны для выявления рака легких на ранних стадиях [1, 3].

При подозрении на обнаружение рака легкого после флюорографического обследования дополнительно проводятся бронхоскопия и гистологическое исследование биоптата опухоли. Кроме того, для уточнения диагноза назначаются ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, исследование с помощью радионуклидов. Совокупность этих видов обследования в ряде случаев позволяет подобрать таргетный способ лечения и наиболее подходящие фармацевтические препараты для него.

Рентгенография грудной клетки — при наличии любых признаков карциномы легких проводится в двух проекциях: снимок со спины или груди (то есть прямой) и снимок сбоку (то есть боковой). Рентгенограмма не подтверждает рак легких, а только позволяет заподозрить его.

Компьютерная томография (КТ) проводится для обнаружения как опухолей легких, так и метастазов. При КТ с помощью компьютера создается множество поперечных снимков всего тела. Большая чувствительность при обнаружении легочных образований является одним из преимуществ КТ перед стандартной рентгенографией грудной клетки.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется при необходимости определения точного местоположения опухоли.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) измеряет метаболическую активность и функционирование тканей. Это специальная методика получения изображений с помощью короткоживущих радиоактивных препаратов. При помощи ПЭТ создаются трехмерные изображения внутренних органов. ПЭТ позволяет идентифицировать виды клеток внутри конкретной опухоли и помогает выявлять активный рост опухоли. При проведении ПЭТ-сканирования пациент получает радиоактивный препарат с коротким периодом полураспада. При этом количество излучения соответствует примерно двум рентгенограммам грудной клетки. Препарат накапливается в определенных тканях и начинает выделять частицы под названием позитроны. При столкновении позитронов с электронами в тканях организма возникает реакция с образованием гамма-излучения. Сканер фиксирует данные гамма-лучи и отмечает зону, где накопился радиоактивный препарат. При сочетании радиоактивного вещества с глюкозой можно обнаружить место ее наиболее быстрого расходования, например, растущую опухоль. Также ПЭТ может совмещаться с компьютерной томографией в технологии под названием ПЭТ-КТ. ПЭТ-КТ намного точнее определяет стадию опухоли, чем ПЭТ в отдельности.

Цитологическое исследование мокроты: исследование мокроты под микроскопом является простейшим методом постановки диагноза. При расположении опухоли в центральных отделах легких и проникновении ее в дыхательные пути эта процедура позволит обнаружить клетки опухоли. Это самый недорогостоящий и лишенный риска метод диагностики. Однако ценность этого метода ограничена. Даже при наличии рака легких в мокроте не всегда присутствуют клетки опухоли.

Бронхоскопия: визуальное обследование дыхательных путей с помощью тонкого оптоволоконного зонда. Данный метод позволяет взять образец опухоли (провести биопсию) для изучения патоморфологом.

Пункционная биопсия: для получения клеток из опухолевых образований в легких может использоваться тонкоигльная аспирационная биопсия. Она чаще всего проводится под рентгенологическим контролем. Пункционная биопсия особенно полезна при расположении опухоли в периферических отделах легких.

Плевральная пункция (торакоцентез): в некоторых случаях злокачественная опухоль затрагивает плевру (ткань, выстилающую легкие). Это приводит к накоплению жидкости в пространстве между легкими и стенкой грудной полости (плевральный выпот). Забор с помощью тонкой иглы образца этой жидкости (торакоцентез) позволяет обнаружить в ней раковые клетки и поставить диагноз. В данном случае, как и при проведении пункционной биопсии, имеется не-большой риск развития пневмоторакса.

Медиастиноскопия и торакотомия — хирургическая диагностика рака легких: для получения образца опухолевой ткани должны быть использованы хирургические методики, если ни одна из описанных процедур не позволяет поставить диагноз. К ним относятся обследование грудной полости между легкими с помощью хирургически введенного зонда с забором образца опухолевой ткани или лимфатических узлов, которые могут содержать метастазы (медиастиноскопия), и вскрытие стенки грудной полости для удаления или проведения биопсии опухоли (торакотомия). Данные процедуры проводятся в операционной и требуют госпитализации пациента. Торакотомия редко позволяет полностью удалить раковую опухоль. Обе процедуры (медиастиноскопия и торакотомия) сопряжены с риском развития основных хирургических осложнений: кровотечения, инфекции и осложнения от применения лекарственных препаратов и анестетика.

Исследование крови: биохимический анализ крови сам по себе не может выявить рак легких. Он может лишь обнаружить метаболические отклонения, сопутствующие росту опухоли.

На практике основными методами выявления рака легких являются радиологические и биопсия тканей, как указано выше. Учитывая отсутствие ранней диагностики, стоимость и риски, связанные с биопсией при онкологических процессах в грудной клетке, внедрение таких неинвазивных методов, как молекулярный анализ биологических жидкостей, обеспечивает гораздо более безопасный и быстрый вариант диагностики [3].

В настоящее время неинвазивный диагностический комплекс для рака легких включает в себя жидкостную биопсию, которая анализирует циркулирующую свободную ДНК (cfDNA) и циркулирующие опухолевые клетки (CTCs) с помощью неинвазивного метода, такого как обычный забор крови или образца мочи. cfDNA выделяется нормальными клетками и клетками, проявляющими патологические процессы (например, воспаление и неоплазию). Циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA) представляет собой подмножество cfDNA, высвобождаемой опухолевыми клетками, что происходит в результате сочетания апоптоза, некроза и секреции. Анализ генетических изменений включает точечные мутации, паттерны метилирования, хромосомные перестройки, структурные перестройки и вариации числа копий. Примеры клеток, способствующих образованию cfDNA, включают изменение конфигурации клеток вследствие как нормальных процессов (например, в слизистой оболочке кишечника), так и воспалительных или других иммуноопосредованных явлений, а также опухолевых процессов. Таким образом, ctDNA является продуктом распада опухоли. В норме фагоциты очищают «клеточный мусор»; однако при солидных опухолях этого не происходит должным образом, поскольку «клеточный мусор» накапливается и выделяется в кровь [4]. Метилирование ДНК и модификация гистонов модулируют экспрессию генов, которые могут влиять на раннее выявление рака легких [5].

Несмотря на то что использование cfDNA показало многообещающие результаты, дальнейший мета-анализ опубликованных данных продемонстрировал, что объединенная чувствительность и специфичность исследований являются результатом неоднородности, а не случайности [6].

Ряд антигенов, обнаруженных в крови, на протяжении многих лет оценивались как потенциальные биомаркеры рака легких. Наиболее изученные биомаркеры включают CYFRA 21-1, раково-эмбриональный антиген (CEA), нейроспецифическую энолазу (NSE) и антиген плоскоклеточного рака (SCC-Ag).

Тем не менее анализ клинических испытаний обнаружил расхождение в чувствительности и специфичности распространенных антигенов, обнаруживаемых при различных типах рака легких [1]. Эти

различия могли возникнуть на стадии рака в момент взятия крови и/или других методологиях, используемых для анализа, таких как различия в наборах ELISA от разных поставщиков, включая пороговое значение антигена, установленное компанией. В совокупности получается, что уникальный антигенный биомаркер не имеет ценности для диагностики, и поэтому следует рассматривать мультиантигенный подход в сочетании или без него с другими биомаркерами.

Онкомаркеры для скрининга при ранней диагностике и мониторинга рака легких

Карцинома легких представляет собой сложное новообразование, в соответствии с гистологической картиной опухоли выделяют такие типы рака легкого, как мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) — наиболее часто диагностируемый тип опухоли с агрессивным, стремительным течением, и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). При этом НМРЛ по гистологическому принципу классифицируется на аденокарциному легкого и ее вариации, плоскоклеточные карциномы с медленным течением и крупноклеточный рак легкого [3].

CYFRA 21-1 — фрагмент цитокератина, высвобождающийся в результате протеолитической деградации в ходе апоптоза и некроза широкого спектра эпителиальных клеток легких. Чувствительность данного диагностического маркера рака легких составляет 76%.

При исследовании уровней CYFRA 21-1 в сыворотке крови у пациентов с различными типами рака легких, а также сравнении их со значениями здоровых пациентов выявлены достоверные отличия между этими группами. Обнаружено, что уровень CYFRA 21-1 выше 2,55 нг/мл является показателем новообразований в респираторной системе — у здоровых испытуемых среднее значение составляло 0,99 нг/мл, у пациентов с раком легких — 23,725 нг/мл. Также количество этого маркера было значительно повышено при НМРЛ — 56,97 нг/мл в сравнении с МРЛ — 11,08 нг/мл. У пациентов, прошедших 4 курса химиотерапии, наблюдалось значительное снижение CYFRA 21-1, в отличие от прошедших единственную химиотерапию [7].

CYFRA 21-1 обладает потенциалом для мониторинга лечения НМРЛ на поздних стадиях заболевания — снижение уровня данного сывороточного маркера при терапии коррелирует с наступлением ремиссии [8].

Ассоциированные с CYFRA 21-1 маркеры

Amyloid A [7] — белок сывороточного амилоида А, представляет собой белок острой фазы и семейство апополипротеинов, продуцируется гепатоцитами под воздействием провоспалительных цитокинов.

При измерении сывороточного амилоида А у пациентов с раком легких его уровень составил в среднем 69 535 нг/мл, в то время как у контрольной группы наблюдалось значение 15952,50 нг/мл. При совместном использовании SAA и CYFRA 21-1 для скрининга рака легких чувствительность и специфичность составили 95 и 92,5% соответственно. К сожалению, достоверных различий содержания данного маркера у пациентов, прошедших разное количество курсов химиотерапии, не найдено.

ENO1 [9] — гликолитический фермент, катализирующий превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват в процессе гликолиза. ENO1 также участвует в различных процессах, таких как: контроль роста, толерантность к гипоксии и аллергические реакции. Уровень данного сывороточного маркера уже используется для диагностики некоторых опухолей, эндометриоза и гипоксического повреждения головного мозга.

Применение серологического протеомного анализа помогло обнаружить в сыворотке пациентов с НМРЛ аутоантитела к ENO1. Данный маркер может идентифицировать как ранние, так и поздние стадии заболевания. Использование для обнаружения НМРЛ двух диагностических маркеров — Cyfra 21-1 и ENO1 — повышает чувствительность теста до 84%.

HSP90β [10] — белок теплового шока, молекулярный шаперон, который способствует созреванию, поддержанию структуры и правильной регуляции специфических белков-мишеней, участвующих, например, в контроле клеточного цикла и передаче сигналов. В раковых клетках наблюдаются частые мутации, сверхэкспрессия и постоянная активация данного маркера.

Последние исследования показывают, что поздние стадии опухоли поджелудочной железы, рака простаты и яичников характеризуются сверхэкспрессией HSP90β. Работы по изучению изменения концентраций HSP90β в сыворотке крови у пациентов с раком легких показали, что имеются достоверные отличия экспрессии HSP90β у здоровых и онкологических испытуемых. Сочетание сывороточных уровней HSP90β и Cyfra 21-1 несет прогностическую информацию о рецидиве метастазирования или смерти от НМРЛ.

GRP (гастрин-релизинг пропептид) — предшественник пептида, высвобождающего гастрин, который в основном содержится в головном мозге, легких, толстой кишке и нейроэндокринных клетках предстательной железы [11]. Есть исследования, которые показали, что ингибирование ProGRP подавляет пролиферацию нейтрофилов и способствует апоптозу [12].

ProGRP является наиболее чувствительным и специфичным сывороточным биомаркером, описанным до сих пор для МРЛ [13]. Оптимальный диагностический

порог составляет 66 нг/л, чувствительность данного маркера — 86,5%, специфичность — 96,5%. Кроме того, ProGRP имеет диагностическое значение для определения стадии заболевания — анализ онкомаркера в сыворотке пациентов указал, что на стадиях I–II, III и IV оптимальные диагностические пороговые значения для ProGRP при МРЛ составляли 56,0 нг/л, 71,0 нг/л и 99,0 нг/л [13]. У здоровых людей средний уровень проGRP составлял 36,1 пг/мл, что значительно ниже, чем у пациентов с МРЛ [14]. У пациентов с МРЛ, находившихся под наблюдением на протяжении всего лечения, уровень онкомаркера снизился после химиотерапии [14].

О повышенных концентрациях также сообщалось у пациентов с НМРЛ, пороговый уровень ProGRP в сыворотке составлял 45 пг/мл и не изменялся на разных стадиях заболевания [14]. Таким образом, ProGRP может помочь отличить МРЛ от других гистологических типов рака легких.

В дополнение к раку легких следует отметить, что ProGRP также может быть повышен у пациентов с медулярной карциномой щитовидной железы, почек и рака предстательной железы [15, 16].

Ассоциированные с GRP-ж маркеры

NSE (нейронспецифическая энолаза) — форма изофермента гликолитической энолазы. Данный белок локализован в нейронах, а также в клетках нейроэндокринного происхождения. Уровень NSE повышается при заболеваниях нервной системы, сопровождающихся достаточно быстрым разрушением нейронов, поэтому используется в диагностике и оценке прогноза восстановления при поражениях нервной системы различного происхождения.

Диагностическая чувствительность и специфичность NSE при НМРЛ составляли 66,67 и 78,69% соответственно для сывороточного NSE при пороговом значении 19,35 нг/мл [17]. Результаты показали, что уровни NSE и ProGRP были значительно выше в группе МРЛ, чем в группе НМРЛ, и что чувствительность (при 95% специфичности) NSE, ProGRP и комбинации двух маркеров для дифференциальной диагностики НМРЛ и МРЛ составила 71,9, 90,6 и 90,8% соответственно [14].

CEA (раково-эмбриональный антиген) — описание группы близкородственных гликопротеинов, вовлеченных в процессы клеточной адгезии. В норме CEA продуцирует гастроинтестинальная ткань при развитии плода, но после рождения его продукция прекращается. Таким образом, в крови здоровых взрослых CEA присутствует только на очень низких уровнях. Как диагностический маркер CEA более чувствителен к аденокарциноме; в результате он имеет большое значение в диагностике различных злокачественных

опухолей [18]. При иммуноферментативном анализе бронхоальвеолярного лаважа установлено, что уровни CEA и ProGRP в группе рака легких были значительно выше, чем в контрольной группе [19].

Плоскоклеточная карцинома (SCC) — вид злокачественного новообразования, развивающийся из шиповатого слоя многослойного плоского эпителия [20]. Данная эпителиальная ткань выстилает поверхности многих органов организма (слизистые оболочки полости рта (частично), пищевода, влагалища, влагалищной части шейки матки, части мочеиспускательного канала, промежуточной зоны прямой кишки), что делает этот вид онкологии одним из наиболее распространенных. По этой причине исследования онкомаркеров, дающих возможность распознать эти заболевания на более ранних стадиях, являются актуальными и необходимыми.

Антиген плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen, SCCA) был выделен в 1977 г. из ткани шейки матки, пораженной плоскоклеточным раком [21]. Данный гликопротеин с молекулярной массой, равной 48 кДа, является онкомаркером в случае SCC. Было выяснено, что SCCA принимает участие в дифференцировке нормального плоскоклеточного эпителия и в случае патологии стимулирует рост опухолевых клеток за счет ингибирования процесса апоптоза клеток (рис. 1). Избыточное разрастание дифференцированных клеток приводит к появлению новообразований онкологического характера. Данный онкомаркер применяется для диагностики различных злокачественных новообразований, таких как рак шейки матки, рак легких, опухоли головы и шеи, и многих других [22].

Существуют две высокомолекулярные изоформы (98% — степень гомологии и 92% — идентичность на уровне аминокислот) антигена плоскоклеточной карциномы — SCCA1 и SCCA2. Эти формы белка обычно экспрессируются в одних тканях. Первая изоформа является нейтральной формой SCCA (изоэлектрическая точка белка (pI)=6,4). Вторая, в свою очередь, представляет собой кислую форму (pI=5,9). Изоформы выполняют различные функции и могут экспрессироваться по-разному при опухолях и кожных заболеваниях: SCCA1 в основном ингибирует папаиноподобные цистеиновые протеазы, в то время как SCCA2 ингибирует химотрипсиноподобные сериновые протеазы [23].

Подавляющее большинство всех исследований зависимости концентрации антигена плоскоклеточной карциномы от возникновения онкологических процессов представлено изучением рака шейки матки [24]. Экспериментальным путем было выяснено, что использование оценки экспрессии SCCA является недостаточным параметром для определения

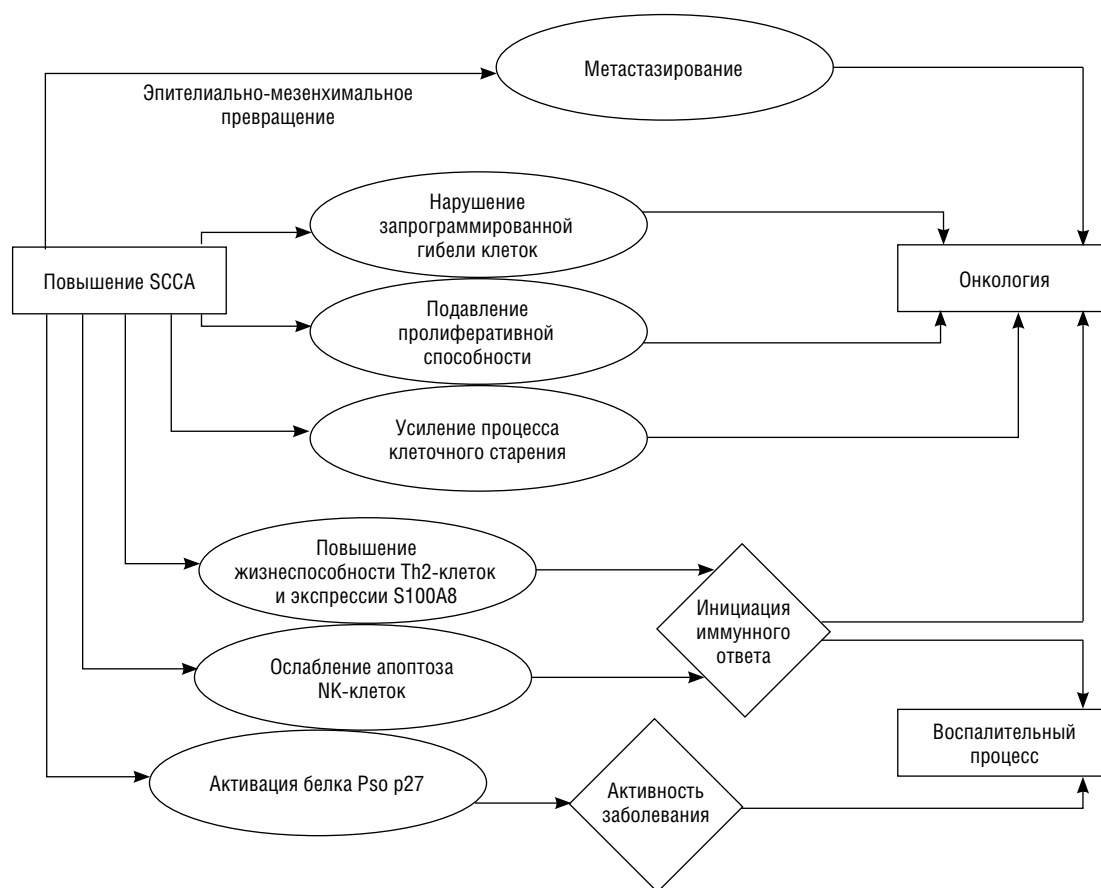


Рис. 1. Последствия повышения антигена плоскоклеточной карциномы (модифицировано по [22])

плоскоклеточного рака шейки матки. В процессе поиска решения данной проблемы установлено, что диагностическая эффективность совместного использования SCCA с позитронно-эмиссионной томографией/компьютерной томографией гораздо выше. Совместное использование этих двух методов диагностики позволяет выявлять рецидивы опухолей гораздо раньше и с большей точностью [25].

Также антиген плоскоклеточной карциномы выступает онкомаркером в случае онкологии легких, а конкретно — при НМРЛ [26]. Последние исследования информативности SCCA в отношении рака легкого показывают, что данный онкомаркер не обладает необходимой чувствительностью для того, чтобы стать полноценной частью клинической диагностики этого заболевания [27].

Однако некоторые исследования дали результаты, которые показывают, что SCCA позволяет более точно отличать больных, страдающих плоскоклеточным раком легких, от здоровых людей: чувствительность — 64,15 и 58,49%, специфичность — 84,62 и 90,38% соответственно [28]. По этой причине антиген плоскоклеточной карциномы гораздо чаще используется как параметр для оценки эффективности раз-

личных методов лечения немелкоклеточного рака легких [29].

Нередко антиген SCC применяется для диагностики и мониторинга рака головы и шеи — совокупность злокачественных образований различных органов в этих областях (ротовая полость, носоглотка, носовая полость, пазухи и т.д.) [30].

Изучив результаты исследований в данной области, можно сказать, что и в этом случае антиген плоскоклеточной карциномы не выступает качественным маркером для выявления онкологии на ранних стадиях. Тем не менее SCCA позволяет выявлять рецидивы и определять степень метастазирования: «В группе пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах у 80% пациентов было выявлено более высокое значение концентрации антигена по сравнению с нормой (1,7 нг/мл)» [31].

Для повышения информативности и чувствительности при диагностике злокачественных новообразований SCCA обычно определяют в комбинации с другими онкомаркерами. Часто антиген плоскоклеточной карциномы исследуют вместе с CEA и CYFRA 21-1. Исследования показывают, что комбинированное использование этих онкомаркеров действительно

повышает чувствительность: на разных стадиях заболевания чувствительность CYFRA 21-1, CEA и SCCA составляла 17–81%, 30–52% и 24–39% соответственно. Значения чувствительности маркера CYFRA 21-1 в разы возрастали при сочетании с CEA или SCCA [32].

Нейронспецифическая энзолаза (NSE) как изоформа гликолитического фермента энзолазы содержится в здоровом организме, однако ее повышенный уровень может указывать на наличие патологии [34]. В организме человека встречаются три изофермента энзолазы: α -энзолаза, которая распространена повсеместно; β -энзолаза, встречающаяся в мышцах, и γ -энзолаза (NSE), специфичная для нейронов. Помимо нейронов, NSE также встречается в нейроэндокринных клетках, в особенности в клетках диффузной нейроэндокринной системы, расположенных в гипофизе, легких, поджелудочной железе, кишечнике и щитовидной железе. NSE впервые была описана в 1965 г. [33].

NSE сверхэкспрессируется в сыворотке крови и ликворе при повреждении нервных клеток, причем уровень NSE коррелирует с тяжестью повреждения. Таким образом, NSE может служить биомаркером для оценки гибели нейронов. Также повышенные уровни NSE в крови могут возникать при злокачественной пролиферации, что делает NSE полезным биомаркером для диагностики, определения стадии и лечения нейроэндокринных и нейрогенных опухолей [35].

В случае нейроэндокринных опухолей NSE в основном выступает неспецифическим маркером, то есть указывает на возможное онкологическое образование в организме, но не уточняет его вид. Тем не менее оценка уровня NSE у пациента может быть полезна, например, для диагностики низкодифференцированных нейроэндокринных карцином поджелудочной железы. Так как почти 100% нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы положительны на хромогранин А (CgA) и синаптофизин, эти два маркера эффективны при высокодифференцированных карциномах. В случае низкодифференцированной карциномы иммуногистохимическая окраска на CgA может быть слабой или отсутствовать. Тогда результаты анализа на NSE являются адекватным показателем наличия заболевания [36].

На сегодняшний день NSE считается наиболее надежным маркером МРЛ, в то время как прогностическая ценность NSE в сыворотке крови при НМРЛ крайне мала [37].

В исследовании, проведенном Z. Huang и соавт., содержание NSE в сыворотке крови значительно различалось в зависимости от размера опухоли при МРЛ, стадии заболевания и отдаленного метастазирования, в то время как связь с полом и возрастом не была обнаружена [38].

В ходе иммуногистохимического исследования четырех биомолекул (тиреоидного фактора транскрипции-1 (TTF1), цитокератина 7 (СК7), цитокератина 20 (СК20) и NSE) M. Kostovski и соавт. было установлено, что уровень NSE повышен в 100% случаев рака легкого [39].

Также анализ эффективности NSE для раннего выявления МРЛ, проведенный L. Huang и соавт., показал, что объединенная чувствительность NSE для выявления SCLC составила 0,688, специфичность — 0,921, коэффициент положительного правдоподобия — 8,744, коэффициент отрицательного правдоподобия — 0,339. В этом исследовании рассматривались пациенты из двух этнических групп, в которых была установлена эффективность диагностики с помощью NSE. Исследование показало, что в Европе чувствительность составила 0,740, специфичность — 0,932, а в Азии чувствительность составила 0,590, специфичность — 0,901. Кроме того, был проведен сравнение методов анализа, которое показало, что иммуноферментные анализы ELISA обладали самой высокой чувствительностью, а радиоиммунологические — самой высокой специфичностью. В связи с этим можно сделать вывод, что NSE обладает высокой диагностической эффективностью в случае МРЛ, однако эффективность отличается в соответствии с регионом и методом исследования [40].

Многочисленные исследования подтверждают диагностическую ценность NSE при МРЛ, однако чувствительность NSE остается относительно низкой. И поэтому некоторые авторы предлагают комбинированную диагностику для повышения точности диагноза. У пациентов с МРЛ была подтверждена диагностическая полезность других опухолевых маркеров, таких как гаптоглобин, CEA и CYFRA 21-1 [41].

Также была установлена связь комбинации CA125 и NSE с метастазированием МРЛ в печень с приемлемыми значениями чувствительности (51,2%), специфичности (72,6%) и площади под кривой (0,64). При этом значения чувствительности и площади под кривой комбинации маркеров были выше, чем для отдельных факторов, в то время как специфичность была выше, чем для CA125 [42].

Прогностическая ценность NSE при НМРЛ мала, однако в комбинации с другими маркерами уровень NSE может способствовать прогнозированию заболевания. К примеру, применение сывороточных TK1, PCDGF, CYFRA21-1, NSE и CEA вместе с КТ демонстрирует высокую чувствительность и диагностическую точность при диагностике и мониторинге химиотерапии НМРЛ [43].

Помимо онкологических заболеваний, определение уровня NSE в сыворотке крови может также быть полезно при туберкулезе. Исследования показывают,

что NSE можно использовать для мониторинга активности туберкулеза и ответа на лечение. В случае туберкулеза повышенный уровень NSE в сыворотке обусловлен, по крайней мере частично, макрофагами при гранулематозных поражениях [44].

Диагностика рака легкого в начальной стадии имеет очень большое клиническое значение. Диагностика как туберкулеза, так и начальной стадии рака легких производится с помощью КТ. Однако КТ обладает малой специфичностью и поэтому может дать ложноположительный результат. И поэтому зачастую для диагностики рака легкого пациентам необходимо дополнительное обследование, такое как биопсия легкого, что может вызывать серьезные осложнения. Менее инвазивным методом будет считаться анализ сыворотки крови на онкомаркеры. Исследования показали, что уровни маркеров CEA, CYFRA21-1, NSE, Pro-GRP и SCC-Ag значительно выше при раке легкого, нежели при туберкулезе [45].

Раково-эмбриональный антиген (carcinoembryonic antigen, CEA) является важным белком эмбрионального развития, отвечающим за клеточную адгезию. CEA был открыт в 1965 г. и использовался в качестве маркера колоректального рака. CEA является гликопротеином с массой около 180 кДа. В его состав входят аминокислотная последовательность и полисахаридная часть, которые обеспечивают ему заметную вариабельность [46].

CEA наиболее часто экспрессируется в мембранах тканей железистого эпителия желудочно-кишечного тракта, желчных канальцев печени и вставочных протоков слюнной железы.

Активная секреция CEA в норме происходит во время внутриутробного развития плода. Однако с возрастом уровень CEA снижается и остается на определенных уровнях концентрации. Рекомендуемый нормальный уровень антигена <3,40 нг/мл. Помимо повышений, вызванных патологиями, высокий уровень CEA встречается у курящих людей. В этих случаях его концентрация, как правило, не превышает 10 нг/мл [46].

Повышенные концентрации CEA в крови могут свидетельствовать о наличии различных доброкачественных и злокачественных опухолей в организме человека. В первую очередь — карциномы толстой кишки, а также воспалительных процессов (гепатита, бронхита, панкреатита, гастрита), заболеваний почек, печени, и в том числе рака легких. Существует исследование, предоставляющее данные об уровне CEA в сыворотке крови при 49 различных типах рака и не раковых заболеваниях [47]. При развитии рака легких в опухолевых клетках происходит активация генов, кодирующих синтез CEA, после его выделения клетки переносят маркер в систему кровообращения, что приводит к значительному повышению уровня CEA

в организме [46]. Онкомаркер может быть обнаружен путем исследования крови пациента, опухолевой ткани и тканевой жидкости.

Уровень CEA не отличался при различных гистологических формах НМРЛ. Чувствительность CEA при различных формах немелкоклеточного рака не отличалась более чем на 5% [48].

Повышенное содержание онкомаркера CEA у больных с НМРЛ было выявлено у 46,5% обследованных [48].

CEA может в определенной степени отражать рост опухоли в организме пациента. Была обнаружена прямая пропорциональная зависимость частоты возрастания сывороточного онкомаркера в зависимости от стадии рака. Чувствительность тестов крайне мала на начальных стадиях рака (I и II), но по мере его прогрессирования (III) чувствительность возрастает. Значительное возрастание онкомаркера происходит на последней стадии рака [48].

Обнаружено, что CEA и CYFRA 21-1 клинически полезны для прогнозирования и мониторинга ответа при НМРЛ [49]. В исследовании H. Jia и соавт. было разработано две комбинации онкомаркеров (CEA+CYFRA21-1+NSE и CEA+CYFRA21-1+NSE+Pro-GRP+SCC-Ag), которые являются полезными инструментами при использовании комплексной оценки [50].

В другом ретроспективном исследовании определялся уровень CEA как самостоятельного диагностического маркера, и в комбинации с несколькими другими онкомаркерами. В результате было показано, что специфичность CEA составила 68%, а чувствительность — 69%. Однако при учете совместно с CYFRA 21-1 специфичность возрастала. В случае комбинации трех маркеров (CEA, CYFRA 21-1 и SCC) повышение хотя бы одного наблюдалось у 100% пациентов с НМРЛ III–IV ст. Можно сделать вывод, что в диагностике рака легкого такая комбинация онкомаркеров, как CYFRA 21-1, CEA и SCC, имеет наибольшую диагностическую ценность [51].

Использование тестов для определения уровня CEA в крови может быть полезным для выявления пациентов с уже диагностированным НМРЛ, которым необходимо провести дополнительные исследования для более точного определения стадии заболевания и исключения наличия отдаленных метастазов [48]. В исследованиях было изучено и установлено предиктивное значение CEA. Снижение онкомаркеров у пациентов, получающих лечение, ассоциировалось с лучшим прогнозом и увеличением общей выживаемости. В то время как обратный эффект, отсутствие снижения онкомаркера на фоне лечения, может указывать на возможное сопротивление химиотерапии и плохой прогноз [51].

Таким образом, результаты исследований указывают на потенциальную ценность использования

онкомаркера СЕА при диагностике у пациентов рака легких. Повышенные уровни СЕА могут служить индикатором прогрессирования заболевания, в то время как снижение уровней СЕА и других онкомаркеров у пациентов, получающих химиотерапию, сопровождается увеличением выживаемости. Действительно, комбинированное использование нескольких опухолевых маркеров может значительно повысить эффективность диагностики и оценку стадии заболевания. Однако для более точной оценки необходимо проведение дополнительных исследований и определение оптимальных пороговых значений для этого маркера и его комбинаций с другими маркерами.

Ассоциированные с СЕА маркеры

ТАG-72 — раковый антиген 72-4 (СА 72-4) был впервые описан в 1981 г. Были получены моноклональные антитела, реагирующие с клетками рака молочной железы (РМЖ) и не реагирующие с нормальными тканями. После проверки на реактивность иммунопероксидазным методом, выяснилось, что моноклональный иммуноглобулин В72.3 реагирует с карциномой молочной железы и метастатическими узлами, и не реагирует со здоровыми тканями [52]. Выявляемый данным антителом белок получил название опухолеассоциированный гликопротеин-72 (tumor-associated glycoprotein-72, TAG-72).

На данный момент TAG-72 изучен недостаточно. Известно, что данный гликопротеин является внешним мембранным муцином и, вероятнее всего, выполняет свойственные этому семейству функции: располагаясь на поверхности клеток, TAG-72 может служить для клетки защитным барьером от микробных токсинов, облегчать усвоение жирных кислот и предотвращать протеолитическую деградацию [53].

Экспрессия TAG-72 наблюдается в основном в тканях эпителия желудочно-кишечного тракта у плода, у взрослого же человека в здоровых тканях гликопротеин в значительной мере не обнаруживается, за исключением железистого эпителия эндометрия, эпителия выводного протока слюнных желез и эпителия бронхов [54].

При помощи использования мышиного моноклонального антитела В72.3 в иммуногистохимических методах было показано, что экспрессия TAG-72 в злокачественных новообразованиях наблюдается в 94% аденокарцином толстой кишки, 84% инвазивных протоковых карцином молочной железы, 96% немелкоклеточных карцином легкого, 100% распространенных эпителиальных карцином яичников [54].

СА 72-4 — сывороточная форма гликопротеина, определяемая парой антител В72.3 и СС49. Оба антитела соответствуют эпитопам TAG-72. Стоит отметить, что наличие у пациентов острых бактериальных или

вирусных заболеваний не влияет на уровень СА 72-4 в сыворотке крови [55]. Значения СА72-4 не имеют существенных различий у мужчин и женщин. Также уровни СА72-4 не имеют статистических различий между возрастными группами. Референсные значения 0–7,14 кU/l [56].

Данная молекула показывает повышенную экспрессию при доброкачественных заболеваниях грудной клетки, также обнаружена корреляция с первичной тканью и метастазированием аденокарциномы легкого (чувствительность — 21,7%, специфичность — 88,3%), корреляция с плоскоклеточным раком легкого не была выявлена (при референсных значениях СА72-4 — 5,3 нг/мл) [57].

По другим данным (референсные значения TAG-72 — 6 нг/мл) экспрессия TAG-72 наблюдается у 4,2% пациентов с доброкачественными новообразованиями, при исключении больных почечной недостаточностью и заболеваниями печени показатель специфичности улучшился до 3,8%. Концентрация данного онкомаркера при НМРЛ была значительно выше, чем при МРЛ. Также уровень TAG-72 при аденокарциномах легкого был значительно выше, чем при плоскоклеточном раке легкого [58].

Диагностический потенциал СА 72-4 не ограничивается онкологическими заболеваниями легких. При раке желудка маркер может быть использован для диагностики, прогнозирования развития стадии рака и рецидивов. Наиболее эффективным для диагностики оказалось сочетание СА72-4 + СЕА + СА 19-9 + TrxR: чувствительность составила 91,60%, специфичность — 94,62% [59, 60].

Для диагностики колоректального рака (КРР) СА72-4 имел следующие показатели: чувствительность — 45,3%, специфичность — 95,9% (рак толстой кишки) и чувствительность — 69,4%, специфичность — 63,9% (рак прямой кишки) [61]. Это свидетельствует, что данный маркер не имеет достаточной точности для того, чтобы быть самостоятельным инструментом диагностики КРР.

В другом исследовании были сделаны выводы об экономической нецелесообразности использования СА72-4 для диагностики злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта в целом. Это обусловлено тем, что PPV СА72-4 для ГК составлял 2,3%, что означало, что 97,7% СА72-4-положительных пациентов были ложноположительными, а также существованием более точных маркеров, например СЕА [62]. Однако в связке СА 72-4, СЕА, СА 19-9 и ТК1 показывают лучшую диагностическую эффективность.

Немаловажна роль СА 72-4 в диагностике рака шейки матки, яичников и эндометрия. При всех трех видах рака уровень онкомаркера в крови примерно одинаков. Чувствительность и специфичность

составили для рака яичников 81,33 и 64,06%, для рака шейки матки — 94,67 и 55,77%, для рака эндометрия — 93,33 и 50,00% соответственно. Следует добавить, что чувствительность СА72-4 для прогнозирования смерти пациентов с раком яичников в течение 3 лет достигала 80% [63].

Необходимо отметить, что СА 72-4 имеет большую диагностическую ценность, однако, так как данный онкомаркер является неспецифичным, самостоятельно для точной диагностики он использоваться не может. Наибольшая экспрессия наблюдается при раке органов системы пищеварения, а также раке яичников и эндометрия; при раке легкого, молочной и предстательной желез наблюдались относительно низкие значения [64]. Суммируя данные исследования, можно сделать вывод о достаточно низкой информативности и экономической эффективности СА 72-4 для диагностики рака легкого.

Заключение

Детальный анализ результатов многочисленных исследований позволяет считать, что такие молекулы,

как CYFRA 21-1, GRP, SCCA, NSE, CEA и СА 72-4, по отдельности не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы использовать их как самостоятельные биомаркеры для диагностики конкретных онкологических заболеваний.

Несмотря на это, их применение может быть достаточно полезно для прогноза рецидивов и динамики метастазирования, а также для мониторинга эффективности химиотерапии пациентов с уже прогрессирующими онкологическими заболеваниями.

Очевидно, что для повышения информативности молекулярной диагностики рака легких на ранних стадиях необходимо продолжать исследования биомаркеров, проанализированных в данном обзоре, в их комбинациях с другими сигнальными молекулами, вовлеченных в патологический процесс.

Повышение эффективности чувствительности и специфичности лабораторных тестов для персонализированного скрининга и малоинвазивной диагностики ранних этапов развития онкологических процессов в целом (и карцином легкого в частности) позволит разработать эффективные методы таргетной терапии опухолей.

Список литературы

- Nooreldeen R., Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (16): 8661. doi: 10.3390/ijms22168661.
- Bois M.C., Yi J.E., Erickson L.A. Pancoast Tumor of the Lung. *Mayo Clin. Proc.* 2016;91 (5):e69–70. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.02.005.
- Alam A., Ansari M.A., Badrealam K.F., Pathak S. Molecular approaches to lung cancer prevention. *Future Oncol.* 2021; 17 (14): 1793–1810. doi: 10.2217/fon-2020-0789.
- Johann D.J., Steliga M., Shin I.J. et al. Liquid Biopsy and Its Role in an Advanced Clinical Trial for Lung Cancer. *Exp. Biol. Med.* 2018; 243: 262–271.
- Esteller M. Cancer Epigenomics: DNA Methylomes and Histone-Modification Maps. *Nat. Rev. Genet.* 2007; 8: 286–298.
- Zhang R., Shao F., Wu X., Ying K. Value of Quantitative Analysis of Circulating Cell Free DNA as a Screening Tool for Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Lung Cancer* 2010; 69: 225–231.
- Dhanurdhar Y., Jagaty S.K., Subhankar S., Behera D. Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Biomarkers — Serum Amyloid A and CYFRA 21-1 in Lung Cancer. *Int. J. Appl Basic Med Res.* 2023; 13 (2): 89–94. doi: 10.4103/ijabmr.ijabmr_639_22.
- Holdenrieder S., Wehnl B., Hettwer K. et al. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Cancer* 2017. 116; 1037–1045. doi: 10.1038/bjc.2017.45.
- Dai L., Qu Y., Li J. et al. Serological proteome analysis approach-based identification of ENO1 as a tumor-associated antigen and its autoantibody could enhance the sensitivity of CEA and CYFRA 21-1 in the detection of non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (22): 36664–36673. doi: 10.18632/oncotarget.17067.
- Wang X., Wang M., Feng L. et al. Four-protein model for predicting prognostic risk of lung cancer. *Front Med.* 2022; 16 (4): 618–626. doi: 10.1007/s11684-021-0867-0.
- Miyake Y., Kodama T., Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (31–98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res.* 1994; 54: 2136e2140.
- Dumesny C., Patel O., Lachal S. et al. Synthesis, expression and biological activity of the prohormone for gastrin releasing peptide (ProGRP). *Endocrinology.* 2006; 147(1): 502–509. doi: 10.1210/en.2005-0574.
- Dong A., Zhang J., Chen X. et al. Diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer in different stages. *J. Thorac Dis.* 2019; 11 (4): 1182–1189. doi: 10.21037/jtd.2019.04.29.
- Barchiesi V., Simeon V., Sandomenico C. et al. Circulating progastrin-releasing peptide in the diagnosis of Small Cell Lung Cancer (SCLC) and in therapeutic monitoring. *J. Circ Biomark.* 2021; 10: 9–13. doi: 10.33393/jcb.2021.2212.
- Liang X., Zhu J., Cai M. et al. ProGRP As a novel biomarker for the differential diagnosis of medullary thyroid carcinoma in patients with thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2020; 26 (5): 514–522. doi: 10.4158/EP-2019-0396.
- Yu M., Yang C., Wang S. et al. Serum ProGRP as a novel biomarker of bone metastasis in prostate cancer. *Clin. Chim Acta.* 2020; 510: 437–441. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.007.
- Xu C.M., Luo Y.L., Li S. et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases. *Biosci Rep.* 2019; 39 (11): BSR20192732. doi: 10.1042/BSR20192732.
- Davidson K.R., Ha D.M., Schwarz M.I., Chan E.D. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J. Thorac Dis.* 2020; 12 (9): 4991–5019. doi: 10.21037/jtd-20-651.
- Tian K., Li Z., Qin L. Detection of CEA and ProGRP Levels in BALF of Patients with Peripheral Lung Cancer and Their Relationship

- with CT Signs. *Biomed. Res. Int.* 2022; 2022: 4119912. doi: 10.1155/2022/4119912.
20. Waldman A., Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin. North Am.* 2019; 33 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.hoc.2018.08.001.
 21. Kato H., Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40 (4): 1621–1628. doi: 10.1002/1097-0142(197710)40:4.
 22. Zhu H. Squamous Cell Carcinoma Antigen: Clinical Application and Research Status. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (5): 1065. doi: 10.3390/diagnostics12051065.
 23. Yang D., Wang J., Zhang L. Serum SCCA levels in patients suffering cancers or other diseases. *Glycans and Glycosaminoglycans as Clinical Biomarkers and Therapeutics* 2019; Part A, 165–175. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.12.004.
 24. Fu J., Wang W., Wang Y. et al. The role of squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in outcome prediction after concurrent chemoradiotherapy and treatment decisions for patients with cervical cancer. *Radiation Oncology* 2019; 14 (1). doi: 10.1186/s13014-019-1355-4.
 25. Qi C., He S., Cai L. et al. A study on the clinical value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography combined with serum squamous cell carcinoma antigen in diagnosing recurrence/metastases in patients with early metaphase cervical cancer. *Oncol Lett.* 2021; 22(5): 746. doi: 10.3892/ol.2021.13007.
 26. Holdenrieder S. Biomarkers along the continuum of care in lung cancer. *Scand J. Clin. Lab. Invest Suppl.* 2016; 245: S40–45. doi: 10.1080/00365513.2016.1208446.
 27. Kinoshita T., Ohtsuka T., Hato T. et al. Prognostic factors based on clinicopathological data among the patients with resected peripheral squamous cell carcinomas of the lung. *J. Thorac Oncol.* 2014; 9 (12): 1779–1787. doi: 10.1097/JTO.0000000000000338.
 28. Chen H., Tian L., Chen J. et al. Evaluation of 2 Commercially Systems for Detection of Serum Squamous Cell Carcinoma Antigen in Pan Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Control.* 2020; 27 (1): 1073274820983025. doi: 10.1177/1073274820983025.
 29. Petty R.D., Kerr K.M., Murray G.I. et al. Tumor transcriptome reveals the predictive and prognostic impact of lysosomal protease inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (11): 1729–1744. doi: 10.1200/JCO.2005.03.3399.
 30. Lin W.H., Chen I.H., Wei F.C. et al. Clinical significance of preoperative squamous cell carcinoma antigen in oral-cavity squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2011; 121(5): 971–977. doi: 10.1002/lary.21721.
 31. Yoshimura Y., Harada T., Oka M. et al. Squamous cell carcinoma antigen in the serum of oromaxillary cancer. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1988; 17 (1): 49–53. doi: 10.1016/s0901-5027(88)80230-3.
 32. Patel J.L., Erickson J.A., Roberts W.L., Grenache D.G. Performance characteristics of an automated assay for the quantitation of CYFRA 21-1 in human serum. *Clin. Biochem.* 2010; 43 (18): 1449–1452. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.09.014.
 33. Moore B.W., McGregor D. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J. Biol. Chem.* 1965; 240: 1647–1653.
 34. Xu C.M., Luo Y.L., Li S. et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases. *Biosci. Rep.* 2019; 39 (11): BSR20192732. doi: 10.1042/BSR20192732.
 35. Isgrò M.A., Bottoni P., Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867: 125–143. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_9.
 36. Romano L., Giuliani A., Vicentini V. et al. Basics for surgeons about the immunohistochemistry role in pancreatic NETs diagnosis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25 (6): 2548–2553. doi: 10.26355/eurrev_202103_25418.
 37. Yan H.J., Tan Y., Gu W. Neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. BUON.* 2014; 19 (1): 153–156.
 38. Huang Z., Xu D., Zhang F. et al. Pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase: useful predictors of response to chemotherapy and survival in patients with small cell lung cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 2016; 18 (10): 1019–1025. doi: 10.1007/s12094-015-1479-4.
 39. Kostovski M., Petrushevska G. Antigenic phenotype of lung carcinomas: usual spectrum of distribution of thyroid transcription factor-1, cytokeratin 7, cytokeratin 20, and neuron specific enolase-basic immunohistochemical study of 21 cases. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med. Nauki)* 2014; 35 (1): 199–207.
 40. Huang L., Zhou J.G., Yao W.X. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening. *Oncotarget.* 2017; 8 (38): 64358–64372. doi: 10.18632/oncotarget.17825.
 41. Wang B., He Y.J., Tian Y.X. et al. Clinical utility of haptoglobin in combination with CEA, NSE and CYFRA21-1 for diagnosis of lung cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15 (22): 9611–9614. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.22.9611.
 42. Wang C.F., Peng S.J., Liu R.Q. et al. The Combination of CA125 and NSE Is Useful for Predicting Liver Metastasis of Lung Cancer. *Dis. Markers* 2020; 2020: 8850873. doi: 10.1155/2020/8850873.
 43. He X., Wang M. Application Value of Serum TK1 and PCDGF, CYFRA21-1, NSE, and CEA plus Enhanced CT Scan in the Diagnosis of Nonsmall Cell Lung Cancer and Chemotherapy Monitoring. *J. Oncol.* 2022; 2022: 8800787. doi: 10.1155/2022/8800787.
 44. Nam S.J., Jeong J.Y., Jang T.W. et al. Neuron-specific enolase as a novel biomarker reflecting tuberculosis activity and treatment response. *Korean J. Intern. Med.* 2016; 31 (4): 694–702. doi: 10.3904/kjim.2015.407.
 45. Jia H., Zhang L., Wang B. The Value of Combination Analysis of Tumor Biomarkers for Early Differentiating Diagnosis of Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2019; 49 (5): 645–649.
 46. Белугина Е.Е., Беспалов А.А., Сырникова С.С., Прокошева М.Ю. Новый набор реагентов для определения опухолевого маркера «РЭА-Имаксиз (IMAXYZ)». *Ремедиум Приволжье* 2015; 8 (138). [Belugina E.E., Bepalov A.A., Syrnikova S.S., Prokosheva M.Yu. A new set of reagents for determining the tumor marker «REA-Imaxyz (IMAXYZ)». *Remedium Privolzh'e* 2015; 8 (138) (In Russ.)].
 47. Hao C., Zhang G., Zhang L. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2019; 162: 213–227. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.12.011.
 48. Лазарев С.М., Массард Ж., Пешетов А.В. и др. Роль онкомаркеров: СЕА, СЕА-21, NSE, ТУ М2-ПК в диагностике и лечении рака легкого. *Вестн. хир.* 2010. № 1. [Lazarev S.M., Massard Z.H., Reshetov A.V. et al. The role of tumor markers: CEA, CYFRA-21, NSE, TU M2-PK in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Vestn. hir.* 2010; (1) (In Russ.)].
 49. Holdenrieder S., Wehnl B., Hettwer K. et al. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J. Cancer* 2017; 116 (8): 1037–1045. doi: 10.1038/bjc.2017.45.
 50. Jia H., Zhang L., Wang B. The Value of Combination Analysis of Tumor Biomarkers for Early Differentiating Diagnosis of Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2019; 49 (5): 645–649.
 51. Рыков И.В. Значение циркулирующих опухолевых маркеров при раке легкого в клинической практике. *Злокачественные*

- опухоли 2020; 10 (2): 31–35. [Rykov I.V. The importance of circulating tumor markers in lung cancer in clinical practice. *Zloka-chestvennye opuholi* 2020; 10 (2): 31–35 (In Russ.)].
52. Colcher D., Hand P.H., Nuti M., Schlom J. A spectrum of monoclonal antibodies reactive with human mammary tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1981; 78 (5): 3199–3203. doi: 10.1073/pnas.78.5.3199.
 53. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Солохина М.П. и др. Клиническая значимость СА 72-4 как серологического опухолеассоциированного маркера. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2019; 8 (2): 120–125. [Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Solokhina M.P. et al. Clinical significance of CA 72-4 as a serological tumor-associated marker. *P.A. Herzen Journal of Oncology Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena* 2019; 8 (2): 120–125 (In Russ.)].
 54. Thor A., Ohuchi N., Szpak C.A. et al. Distribution of oncofetal antigen tumor-associated glycoprotein-72 defined by monoclonal antibody B72.3. *Cancer Res.* 1986; 46 (6): 3118–3124.
 55. Szekanecz E., Szucs G., Szekanecz Z. et al. Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. *J. Autoimmun.* 2008; 31 (4): 372–376. doi.org: 10.1016/j.jaut.2008.08.008.
 56. Yang J., Tang A., Ma J. et al. The reference intervals for CA125, CA15-3, CA19-9, CA72-4, AFP, CEA, NSE and CYFRA21-1. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2019; 79 (1-2): 71–74. doi: 10.1080/00365513.2018.1555855.
 57. Chen Z.Q., Huang L.S., Zhu B. Assessment of Seven Clinical Tumor Markers in Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Dis. Markers* 2018; 2018: 9845123. doi: 10.1155/2018/9845123.
 58. Molina R., Auge J.M., Escudero J.M. et al. Mucins CA 125, CA 19.9, CA 15.3 and TAG-72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. *Tumour Biol.* 2008; 29 (6): 371–380. doi: 10.1159/000181180.
 59. Peng W., Zhou Z., Zhong Y. et al. Plasma activity of Thioredoxin Reductase as a Novel Biomarker in Gastric Cancer. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 19084. doi: 10.1038/s41598-019-55641-6. Erratum in: *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 17254.
 60. Xu Y., Zhang P., Zhang K., Huang C. The application of CA72-4 in the diagnosis, prognosis, and treatment of gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev. Cancer* 2021; 1876 (2): 188634. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188634.
 61. Singh S., Kumar R., Kumar U., Kumari R. Clinical Significance and Role of TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in Diagnosis of Colorectal Cancers. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020; 21 (11): 3133–3136. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3133.
 62. Liu H.N., Yao C., Wang X.F. et al. Diagnostic and economic value of carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, and carbohydrate antigen 72-4 in gastrointestinal cancers. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29 (4): 706–730. doi: 10.3748/wjg.v29.i4.706.
 63. Li M., Men X., Zhang X. Diagnostic value of carbohydrate antigen 72-4 combined with carbohydrate antigen 15.3 in ovarian cancer, cervical cancer and endometrial cancer. *J. BUON* 2020; 25 (4): 1918–1927.
 64. Guadagni F., Roselli M., Cosimelli M. et al. CA 72-4 serum marker—a new tool in the management of carcinoma patients. *Cancer Invest* 1995; 13 (2): 227–238. doi: 10.3109/07357909509011692.

Поступила в редакцию: 09.11.2023 г.

Сведения об авторах:

Миронова Екатерина Сергеевна — кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной нейроиммуно-эндокринологии отдела трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: katerina.mironova@gerontology.ru; ORCID 0000-0001-8134-51044;

Зубарева Татьяна Станиславовна — кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной патологии отдела трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: tz66@bk.ru; ORCID 0000-0001-9518-2916;

Белова Юлия Игоревна — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной патологии отдела трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: info@spbniif.ru; ORCID 0009-0007-0961-3515;

Пещеренко Софья Сергеевна — студентка института биомедицинских систем и технологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; e-mail: office@spbstu.ru; ORCID 0009-0002-6208-4169;

Лопатина София Кирилловна — студентка института биомедицинских систем и технологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; e-mail: office@spbstu.ru; ORCID 0009-0007-9286-0524.

Решетняк Владислава Сергеевна — студентка института биомедицинских систем и технологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; e-mail: office@spbstu.ru; ORCID 0009-0009-4448-0687;

Мельникова Ксения Андреевна — студентка института биомедицинских систем и технологий Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29; e-mail: office@spbstu.ru; ORCID 0009-0003-0373-0201;

Кветной Игорь Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7302-5581;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор по медицинской деятельности, 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.

Целесообразность применения компьютерной томографии у детей с положительным тестом на аллерген туберкулезный рекомбинантный

А.В. Синицына^{1,2}, Н.В. Андреичева¹, И.А. Баулин^{1,3,4}, Н.Ю. Колпина²,
П.В. Гаврилов⁴, Е.В. Синельникова¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

²Противотуберкулезный диспансер № 16, Санкт-Петербург

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

⁴Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

The feasibility of ct scanning in children with a positive recombinant tuberculosis allergen test

A. Sinitsyna^{1,2}, N. Andreicheva¹, I. Baulin^{1,3,4}, N. Kolpina²,
P. Gavrilov⁴, E. Sinelnikova¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University

²Tuberculosis Dispensary No. 16, St. Petersburg

³Interdistrict Petrograd-Primorsky TB Dispensary No. 3, St. Petersburg

⁴St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Проблема обоснования применения методов диагностики с использованием ионизирующего облучения у детей сохраняет свою актуальность, а значимость проблемы растет с каждым годом. Особое внимание необходимо уделить данному вопросу в детской фтизиатрии. Проведено наблюдение 33 детей с подозрением на туберкулез согласно измененной чувствительности на аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР). Исследование показало, что диагноз, выставляемый клиницистами, и данные, получаемые при помощи компьютерной томографии (КТ) у детей, при измененных пробах на АТР, не имеют достоверного влияния ($p=0,89$; по критерию Фишера=0,11). Постановка диагноза туберкулеза больше зависела от анализа клинико-лабораторных, рентгенологических и анамнестических данных в совокупности, и зачастую

КТ не имела никакого влияния на тактику ведения пациента. Обоснование проведения КТ детям с измененной реакцией на АТР должно подвергнуться коррекции. КТ следует применять по строгим показаниям с целью соблюдения радиационной безопасности.

Ключевые слова: компьютерная томография, радиационная безопасность, рентгенография, туберкулез

Summary

The problem of substantiating the use of diagnostic methods using ionizing radiation in children remains topical, and the importance of the problem grows every year. Special attention should be paid to this issue in children's TB. Thirty-three children suspected of TB were monitored for tubercular recombinant allergen (ATP). The study showed that the diagnosis made by the

clinicians and the computed tomography (CT) data in children with modified ATP samples have no reliable influence ($p=0.89$; Fisher criterion=0.11). Diagnosis of TB was more dependent on clinical, laboratory, radiological, and historical data combined, and often CT had no effect on patient management. The rationale for applying

CT in children with modified ATP responses should be corrected and applied on strict grounds to maintain radiation safety.

Keywords: computed tomography, radiation safety, X-ray, tuberculosis

Введение

Туберкулез — одна из самых опасных в мире инфекций, а факторы, которые влияют на заболеваемость туберкулезом, постоянно меняются, и значимость этого влияния увеличивается. Например, пандемия COVID-19 обратила вспять многолетний глобальный прогресс в борьбе с туберкулезом, и в 2021 г. впервые более чем за десятилетие смертность от туберкулеза возросла [1]. Необходимо отметить, что в отдельных регионах вопросы, которые влияют на заболеваемость и смертность от туберкулеза, требуют индивидуального решения.

Диагностика туберкулеза затруднительна и неоднозначна у всех возрастных групп населения, и в особенности у детей. Выявление тяжелых и распространенных форм туберкулеза происходит зачастую у подростков (40–60%) и детей раннего возраста (от 0 до 1 года), что обусловлено совокупностью функционирования всех систем организма в данные возрастные периоды [2]. Учитывая факты, влияющие на распространение и заболеваемость туберкулезом у детей, проблемы диагностики туберкулеза ставят более конкретные задачи для их решения.

Как и раньше, на прогнозирование риска развития туберкулезной болезни оказывает влияние не только контакт с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ), но и недостаточность первичного или вторичного иммунного статуса ребенка, наличие хронических соматических заболеваний и пр. [3]. Очень важную роль играют социальные факторы, а именно социальная незащищенность ребенка в обществе. Улучшить ситуацию возможно только общими усилиями, в частности путем тщательного, скрупулезного анализа проблем, оказывающих влияние на недостаточную устойчивость детского организма к туберкулезной палочке, и расширения возможностей воздействия на каждую конкретную проблему, ставя своей целью не только излечение пациентов, заболевших туберкулезом, но и профилактику новых случаев развития туберкулезной болезни в популяции.

Так, к малоизученным и недостаточно обсуждаемым факторам риска развития туберкулеза можно отнести генетические и иммунные патологические особенности ребенка. Кроме того, тщательному анализу

должен подвергнуться социально-психический статус ребенка в современном мире и др. [4–7]. Об этом говорит тот факт, что в противотуберкулезной службе нет достаточных механизмов влияния на решение выявленных проблем.

При диагностике туберкулеза у детей в нашей стране, согласно клиническим рекомендациям, возросла частота проведения компьютерной томографии органов грудной клетки, которая выполняется у всех детей с положительной пробой на АТФ [8–10]. Исторически такое широкое применение КТ у детей с измененной чувствительностью на АТФ позволяло выявлять самые разнообразные минимальные изменения в органах грудной клетки, например, единичные кальцинаты в легочной ткани и во внутригрудных лимфатических узлах, единичные очаги, которые не всегда определяются при рентгенографии, а также определять нормальные анатомические структуры органов грудной клетки, которые имеют различное тенеобразование на рентгенограммах в детском возрасте, и др. Конечно, видение этих находок внушало врачу-фтизиатру уверенность в правильности постановки диагноза с определением дальнейшей тактики ведения больного. В нашем регионе на настоящий момент накопился опыт, и зачастую такие находки подвергаются сомнению в отношении принадлежности и значимости по прогнозу заболевания и могут расцениваться абсолютно не в пользу активности туберкулезной инфекции.

Кроме того, на настоящий момент обнаружены новые возможности определения некоторых структур средостения без источника ионизирующего излучения [11] и расширены возможности оценки патологических процессов в легких на основании цифровой рентгенографии с низкими дозами эффективного облучения (заявка на изобретение № 2022113657 принята к рассмотрению 20.05.2022).

Врачи, в обязанность которых входит неукоснительное следование нормативным документам по лечению той или иной патологии, однако находятся под прессом различных рекомендаций и приказов по радиационной безопасности. Медицинское облучение имеет особое значение в отношении детей. Дети обладают повышенной радиочувствительностью к ионизирующему излучению (в среднем в 2–3 раза), что создает у них высокий риск возникновения как

соматических, так и генетических эффектов облучения. Ионизирующее излучение хорошо изучено: главная его цель — ДНК, повреждение которого может привести к гибели клетки, а повреждение ДНК выживших клеток — к развитию онкологических и наследственных заболеваний [12]. Хорошо известно и то, что вероятность развития рака или наследственного дефекта не зависит от дозы ионизирующего облучения, поскольку **радиационный риск является характеристикой популяции, к которой относится пациент, и не учитывает его индивидуальную радиочувствительность** [13].

Стоит упомянуть, что медицинское облучение занимает второе место в образовании коллективной дозы населения, где 90% занимают рентгенодиагностические исследования. И поэтому назначение и проведение диагностического исследования с использованием ИИ детям должно быть строго обосновано, принимая во внимание имеющиеся альтернативные методы, не связанные с медицинским облучением. Если диагностическая процедура с применением ионизирующего излучения необоснована, ее проводить не следует [13].

Анализ мировых рекомендаций по ведению детей с подозрением на туберкулез показал, что тактика ведения таких пациентов сильно отличается в разных странах и зависит не только от эпидемиологической и социальной ситуации в стране. Согласно диагностическому рентгенологическому атласу Международного Союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких, дальнейшее более серьезное обследование в виде применения компьютерной томографии требуется детям с тяжелыми рентгенологическими проявлениями туберкулеза, обнаруженными при проведении цифровой рентгенографии в двух проекциях [14]. По данным авторов Ashu Seith Bhalla и соавт., компьютерная томография (КТ) часто используется для диагностики и последующего наблюдения за туберкулезом, но ее применение не отражено в национальных и международных ру-

ководствах, что приводит к необоснованным, в том числе повторным КТ-исследованиям, поскольку нет единого мнения по поводу использования КТ у пациентов с подозрением на туберкулез [15].

Туберкулез у детей чаще всего протекает в виде поражения внутригрудных лимфатических узлов, при котором требуется умение врача-рентгенолога интерпретировать любые изменения корня легкого при рентгенографии с определением дальнейшей грамотной тактики назначения других методов лучевой диагностики. В нашей стране стоит вопрос сопоставления конкретных индивидуальных клинических случаев и необходимости применения уточняющих методов с использованием ионизирующих и неионизирующих методик.

Цель исследования

Целью исследования было определить достоверность влияния найденных признаков на КТ у детей с измененной чувствительностью к АТФ на определение диагноза и тактики ведения пациентов.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 33 ребенка от 3 до 16 лет, состоящие на учете в Противотуберкулезном диспансере № 16 города Санкт-Петербурга с 2017 по 2018 г., по поводу измененной чувствительности к АТФ.

Собраны анамнестические данные, ретроспективно проанализированы результаты лабораторного и лучевого обследования.

Критерием включения в группу исследования являлось наличие положительной и сомнительной проб на АТФ. Классическая рентгенография органов грудной клетки и компьютерная томография органов грудной клетки были проведены в 100% случаев.

Критерии исключения из исследования: дети с ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, отсутствие возможности сбора анамнестических данных у биологических родителей.

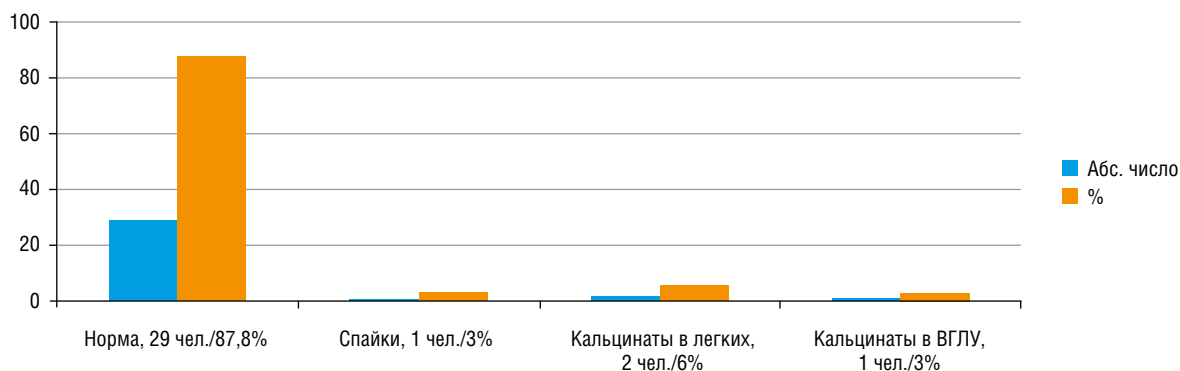


Рис. 1. Распределение пациентов по признакам, выявленным на рентгенограммах

Рентгенография выполнялась в прямой и правой боковой проекциях для полного анализа легочных полей у пациентов, состоящих в группе риска по развитию туберкулеза.

При анализе рентгенографии выявленные изменения разделили на четыре группы. В первую группу выделены пациенты без каких-либо патологических изменений в органах грудной клетки — 87,8% (n=29). Во вторую группу попали пациенты с подозрением на плевральные спайки — 3% (n=1). В третьей группе 2 пациента с подозрением на одиночный кальцинат в легком — 6% (n=2). В четвертой группе 1 пациент с подозрением на кальцинат во внутригрудных лимфатических узлах — 3% (n=1). Видимых воспалительных изменений в легких на рентгенограммах в данной выборке не определялось.

Пристального внимания заслуживали пациенты с изменениями, которые на данном этапе диагностики могли расцениваться как подозрительные на течение туберкулеза с минимальными проявлениями в виде появления кальциноза или спаечного процесса.

Все выявленные находки при рентгенографии не нашли подтверждения на картине компьютерной томографии.

При анализе данных КТ были выявлены изменения различной степени выраженности, что позволило разделить пациентов на три группы.

В первую группу выделены пациенты без каких-либо патологических изменений в органах грудной клетки — 81,8% (n=27). Во вторую группу попали пациенты с выявленными изменениями неспецифического характера в количестве 9% (n=3) (булла, спайки, усиление легочного рисунка). Третью группу составили 9% (n=3) пациентов с признаками, вероятно, перенесенного туберкулезного процесса в виде одиночных кальцинированных очагов в легочной ткани и кальцинатов ВГЛУ не более чем в одной группе.

В нашем исследовании из КТ-признаков, которые могут свидетельствовать о туберкулезной инфекции,

были выявлены только одиночные кальцинаты в легких или ВГЛУ. Следует отметить, что данные изменения не позволяют судить об активности процесса и могут быть всего лишь последствием перенесенной туберкулезной инфекции. Таким образом, выявленные находки не позволяли разделить пациентов на лиц с активным туберкулезом (первая группа диспансерного наблюдения) и перенесших туберкулез с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (шестая Б группа диспансерного наблюдения). Однако тактика ведения таких пациентов существенно различается.

Скрупулезной дифференциальной диагностике были подвергнуты три случая с наличием одиночных кальцинатов легочной ткани и одиночных кальцинатов ВГЛУ.

Случай № 1

Ребенок Н., 6 лет, был направлен на обследование по поводу положительной реакцией на АТФ (8 мм). В анамнезе указание на перенесенные инфекции — ветряная оспа, аденовирусная инфекция. При КТ-исследовании определен только одиночный кальцинат в легочной ткани. За период наблюдения признаков туберкулезной воспалительной реакции не появилось. Контроль АТФ (отр). Ребенок снят с ДУ с диагнозом: инфицирование МБТ с прошлых лет.

Случай № 2

Ребенок Н., 16 лет, был направлен на обследование по поводу положительной реакции на АТФ (18 мм). В анамнезе перенесенных инфекций — ветряная оспа. И при традиционной рентгенографии, и при КТ органов грудной клетки выявлен одиночный кальцинированный очаг в легочной паренхиме. За время наблюдения данных, свидетельствующих о туберкулезном процессе, не выявлено. Контроль АТФ — положительный (1 мм). Ребенок выписан с окончательным диагнозом: инфицирование МБТ с прошлых лет.

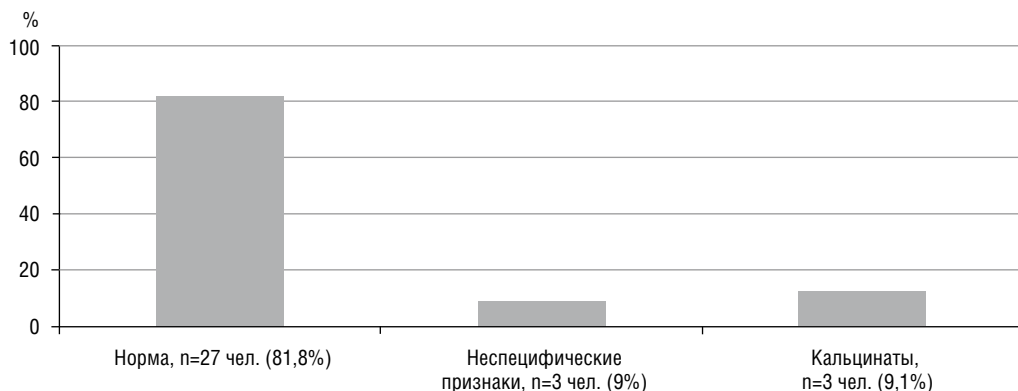


Рис. 2. Распределение пациентов по признакам, выявленным при компьютерной томографии

Случай № 3

Ребенок Д., 12 лет, поступил под наблюдение с положительной пробой на АТР (10 мм). При КТ-исследовании определены одиночный кальцинат в легочной ткани и одиночный кальцинат во внутригрудном лимфатическом узле. При разносторонней оценке всех клинико-лабораторных данных этот случай был расценен как впервые выявленные остаточные изменения после перенесенного туберкулеза, что говорит об отсутствии активного туберкулезного воспаления. Ребенок наблюдался с диагнозом: впервые выявленные остаточные изменения после перенесенного туберкулеза. Снят с ДУ с диагнозом: инфицирование МБТ с прошлых лет.

По известным данным патологической анатомии — сухая масса некроза (после инфарктов различной величины, при туберкулезе, сифилисе, после травм, при расстройствах кровообращения, в частности микроциркуляции по разным причинам, в том числе при воздействии бактериальных токсинов и других причинах некроза) в силу особых физико-химических свойств ее коллоидов легко адсорбирует известковые соли, происходит обызвествление или петрификация [16].

Как известно, кальциноз при туберкулезе возникает с 4-го по 6-й месяц от начала специфического воспаления [17]. На момент обследования КТ-призна-

ков туберкулезного воспаления ни у одного пациента обнаружено не было, при известном периоде изменения туберкулиновой чувствительности.

Свойства первичного туберкулеза — отграничивать воспалительный процесс от нормальной ткани, что редко приводит к генерализации туберкулезного процесса. Ранее такие одиночные кальцинаты являлись случайной находкой при рентгенологических и патологоанатомических исследованиях [18].

Анализируя данные анамнеза, нельзя было исключить возникновение кальциноза и по другим причинам.

При анализе других причин (рис. 3) обращала на себя внимание доля перенесенных детских инфекций, а конкретно ветряной оспы — 66,6% (n=21).

Среди других перенесенных заболеваний легочной системы зарегистрированы в 6% (n=2) случаев бронхолегочная дисплазия и перенесенная внебольничная пневмония; в 9% (n=3) — различные аллергические заболевания; часто болеющие ОРВИ дети — в 12% (n=4). Патологоанатомически любое из этих заболеваний может привести к расстройству микроциркуляции, вызывая ишемические, некротические изменения в легочной ткани.

Наибольший интерес вызвали случаи перенесенной ветряной оспы. Известно, что передается вирус

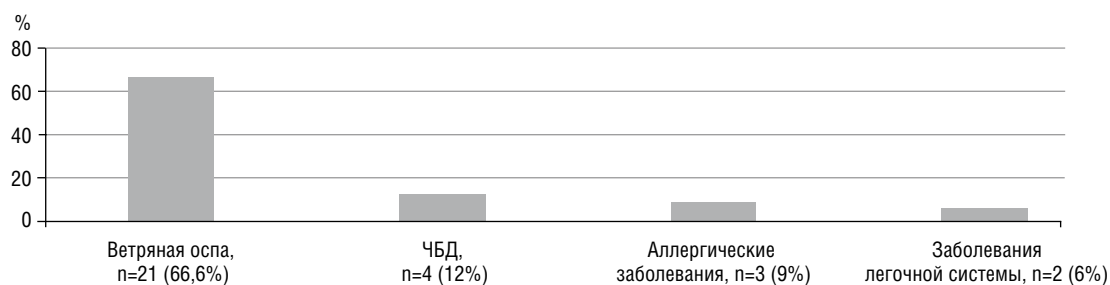


Рис. 3. Распределение пациентов по заболеваниям из анамнеза жизни

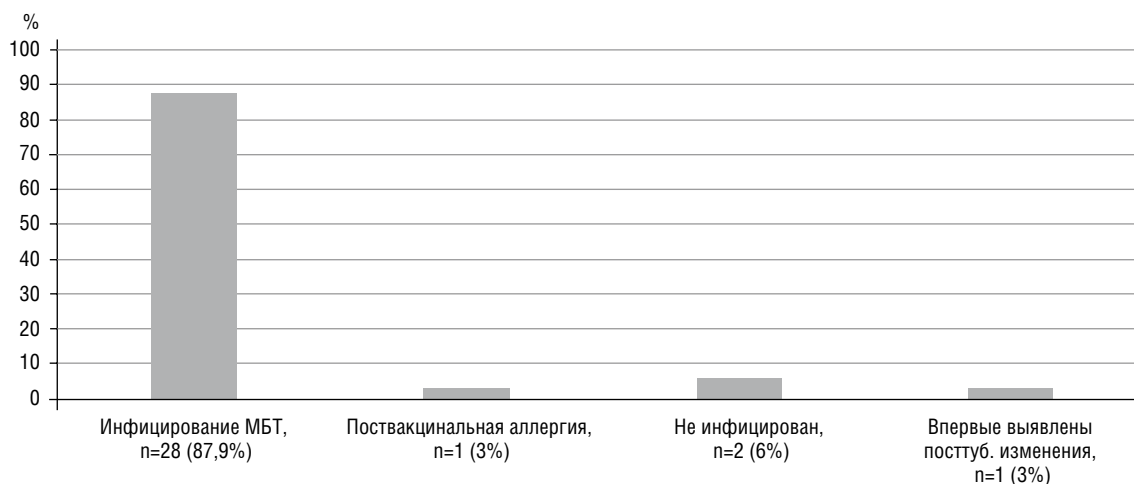


Рис. 4. Распределение пациентов по окончательному диагнозу

ветряной оспы преимущественно воздушно-капельным путем, то есть возможность попадания вируса в легкие достаточно высока. Риск развития висцеральных поражений при ветряной оспе с большей или меньшей площадью поражения (в том числе при abortивном варианте течения болезни) достаточно высок, более того, возможны осложнения с присоединением вторичной бактериальной инфекции. Патологоанатомически при ветряной оспе образуются пустулы, которые в случае поражения соединительной ткани, оставляют после себя рубчики, а при поражении слизистых оболочек отмечается образование некрозов и изъязвлений. Следовательно, дальнейшая судьба заживления подобных изменений может приводить к развитию рубцов и образованию кальцинатов [16]. Уровень заболеваемости ветряной оспой достаточно высок — от 320 до 780 на 100 тыс. населения. И поэтому учитывать эти анамнестические данные всегда необходимо в случае дифференциальной диагностики при первичном туберкулезе.

По результатам диспансерного наблюдения данные пациенты распределились на четыре группы (рис. 4).

Изучение у детей с положительной реакцией на АТР зависимости изменения диагноза после проведенного всестороннего обследования ребенка показало, что выявленные изменения на КТ органов грудной клетки не повлияли на изменения диагноза и тактику ведения пациента ($p=0,89$; по критерию Фишера $=0,11$).

Как видно из гистограммы, в подавляющем большинстве случаев выставлен диагноз: инфицирование МБТ с прошлых лет — 87,9% ($n=29$); в 3% ($n=1$) впервые выявленные посттуберкулезные изменения; в 3% ($n=1$) определена поствакцинальная аллергия, в 6% ($n=2$) — инфицирование МБТ не подтвердилось, поскольку все последующие иммунопробы были отрицательные.

Выводы. Для справедливой оценки рассмотренного (первого) исследования необходимо сказать, что данная выборка оказалась недостаточно большой для детальной оценки целесообразности применения КТ органов грудной клетки и разработки более строгих показаний к ее назначению у детей с подозрением на активную форму туберкулезного воспаления с ее подтверждением. В настоящее время требуется определение конкретных целей для КТ-исследования при выявлении формы туберкулезного воспаления на основании классической рентгенологической картины у детей с подозрением на туберкулез.

В этом исследовании результаты, свидетельствующие об активном туберкулезном воспалительном процессе у детей, были исключены на основании подробного разбора анамнестических и клинико-лабораторных данных. Специфичность КТ при выявлении единичных кальцинатов в органах грудной клетки не имеет достоверности ($p=0,89$) и не может повлиять на тактику ведения пациента, поэтому закономерно возникает вопрос о целесообразности применения КТ органов грудной клетки всем пациентам с положительной реакцией на АТР.

Выявление и четкий план учета новых факторов риска развития туберкулезного воспаления у детей позволят сформировать дополнительные критерии постановки диагноза туберкулеза у детей. Важно обращать внимание на результаты проводимых иммунологических тестов, а для этого работать над созданием новых, более специфичных методов диагностики с целью формирования конкретных групп риска по развитию туберкулезного воспаления в детском возрасте. Для исключения необоснованных рентгенологических исследований и снижения дозы облучения в лучевой диагностике у детей с положительной реакцией на АТР требуется продолжение исследований.

Список литературы

1. Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus; World Health Organization. Global tuberculosis report 2022: 51.
2. Филинук О.В., Колоколова О.В., Кабанец Н.Н. Диагностика туберкулеза у детей и подростков: учебное пособие. Томск: Сибирский государственный медицинский университет 2013; 174. [Filinyuk O.V., Kolokolova O.V., Kabanets N.N. Diagnosis of tuberculosis in children and adolescents: a textbook. Tomsk: Siberian State Medical University 2013; 174 (In Russ.).]
3. Кноринг Б.Е., Елькин А.В., Басек Т.С., Потепенко Е.И. Состояние иммунитета у больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Пермский медицинский журнал 2010; (27-6): 55–61. [Knoring B.E., Elkin A.V., Basek T.S., Potapenko E.I. The state of immunity in patients with progressive fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. Perm Medical Journal 2010; (27-6): 55–61 (In Russ.).]
4. Ахтямова А.А., Золотова Н.В., Стрельцов В.В., Баранова Г.В., Овсянкина Е.С. Психологические особенности больных туберкулезом органов дыхания подростков с различными характеристиками заболевания. Туберкулез и болезни легких 2016; (94-1): 10–14. [Akhtyamova A.A., Zolotova N.V., Streltsov V.V., Baranova G.V., Ovsyankina E.S. Psychological characteristics of patients with tuberculosis of the respiratory organs of adolescents with various characteristics of the disease. Tuberculosis and lung diseases 2016; (94-1): 10–14 (In Russ.).]
5. Кондракова М.Н., Елькин А.В., Шузаева С.Н., Павлова М.В., Суханов Д.С. Система HLA в развитии туберкулеза органов дыхания. Дальневосточный медицинский журнал 2014; (2): 116–120. [Kondrakova M.N., Elkin A.V., Shugaeva S.N., Pavlova M.V., Sukhanov D.S. The HLA system in the development of tuberculosis of the respiratory system. Far Eastern Medical Journal 2014; (2): 116–120 (In Russ.).]
6. Патент 2406447 Российская Федерация, МПК А61В10/00. Способ генетического прогнозирования туберкулеза органов дыхания. Арчакова Л.И., Павлова М.В., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н., заявитель и патентообладатель ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». №2009105576/14;

- заявл. 17.02.2009; опубл. 20.16.2010. [Patent 2406447 Russian Federation, IPC A61B10/00. A method of genetic prediction of tuberculosis of the respiratory system. Archakova L.I., Pavlova M.V., Pavlova I.E., Bubnova L.N., applicant and patent holder of the Federal State Institution «St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthiopulmonology of the Federal Agency for High-Tech Medical Care». No. 2009105576/14; application 17.02.2009; publ. 20.16.2010 (In Russ.)].
7. Хронические неспецифические заболевания легких у детей. Под ред. К.Ф. Ширяевой. М.: Медицина; 1978: 216. [Chronic nonspecific lung diseases in children. Edited by K.F. Shiryayeva. Moscow: Medicine; 1978: 216 (In Russ.)].
 8. Туберкулез у детей: клинические рекомендации. утв. Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров», Национальной ассоциацией некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров» 2022: 111. [Tuberculosis in children: clinical recommendations. approved The All-Russian Public Organization «Russian Society of Phthiologists», the National Association of non-profit organizations of phthiologists «Association of Phthiologists» 2022: 111 (In Russ.)].
 9. Туберкулез органов дыхания у детей: клинические рекомендации. утв. Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров» 2016: 45. [Tuberculosis of the respiratory system in children: clinical recommendations. approved By the All-Russian public organization «Russian Society of Phthiologists» 2016: 45 (In Russ.)].
 10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей. В.А. Аксенова [и др.]. 2014: 32. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis in children. V. A. Aksenova et al. 2014: 32 (In Russ.)].
 11. Синицына А.В., Синицын А.В., Гаврилов П.В., Михайлова С.В., Прибыток К.В., Синельникова Е.В. Оценка эффективности различных методов лучевой диагностики в выявлении туберкулеза у детей. Журнал Педиатр 2017; (8–3): 94–100. [Siniytyna A.V., Siniytyn A.V., Gavrilov P.V., Mikhailova S.V., Pribitok K.V., Sinelnikova E.V. Evaluation of the effectiveness of various methods of radiation diagnostics in the detection of tuberculosis in children. Pediatrician Journal 2017; (8–3): 94–100 (In Russ.)].
 12. Малаховский В.Н., Малаховский В.С., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В. Радиационная безопасность рентгенологических исследований: учебно-методическое пособие для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007: 104. [Malakhovskiy V.N., Malakhovskiy V.S., Trufanov G.E., Ryzanov V.V. Radiation safety of X-ray studies: an educational and methodological guide for doctors. St. Petersburg: ALBI-SPB; 2007: 104 (In Russ.)].
 13. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований: Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора 2015: 42. [Assessment of radiation risk in patients during X-ray radiological studies: Methodological recommendations — Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor 2015: 42 (In Russ.)].
 14. Palmer M., Seddon J.A., Goussard P., Schaaf H.S. Diagnostic CXR atlas for tuberculosis in children. A guide to chest X-ray interpretation. Second edition. Paris, France: International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2022: 92.
 15. Bhalla A.S., Goyal A., Guleria R., Gupta A.K. Chest Tuberculosis. Radiological review and imaging recommendations. Indian J. Radiol Imaging 2015; 25 (3): 213–225. doi: 10.4103/0971-3026.161431.
 16. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник. под ред. В. С. Паукова. 6-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 880. [Strukov A.I., Serov V.V. Pathological anatomy: textbook. ed. by V.S. Paukov. 6th ed., pererab and additional. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 880 (In Russ.)].
 17. Рабухин А.Е. Эпидемиология и профилактика туберкулеза. М.: Медгиз; 1957: 267. [Rabuhin A.E. Extravidemiology and Prevention of tuberculosis. Moscow: Medgiz; 1957: 267 (In Russ.)].
 18. Общие проблемы туберкулеза. Под ред. В.Л. Эйнис, А.И. Струкова. М.: Медгиз 1959; (1): 672. [Common tuberculosis problems. Edited by V.L. Einis, A.I. Strukov. Moscow: Medgiz 1959; (1): 672 (In Russ.)].

Поступила в редакцию: 08.11.2023 г.

Сведения об авторах:

Синицына Анастасия Вячеславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; врач-рентгенолог, заведующая отделением лучевой диагностики Противотуберкулезного диспансера № 16; 198099, Санкт-Петербург, Оборонная ул., д. 33; e-mail: asicyn@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2724-4596;

Андреичева Надежда Вячеславовна — ординатор кафедры лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: andreicheva.94@mail.ru; ORCID 0000-0001-6672-2127;

Баулин Иван Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; доцент учебного отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики Межрайонного Петроградско-Приморского противотуберкулезного диспансера № 3; 197343, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 6, лит. А; e-mail: ivanbaulin@yandex.ru; ORCID 0000-0002-4345-1747;

Колпина Наталья Юрьевна — врач-рентгенолог Противотуберкулезного диспансера № 16; 198099, Санкт-Петербург, Оборонная ул., д. 33; e-mail: tusy_ronogova@bk.ru; ORCID 0000-0002-2440-9199;

Гаврилов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-рентгенолог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbnifrentgen@mail.ru; ORCID 0000-0003-3251-4084;

Синельникова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: sinelnikovae@gmail.com; ORCID 0000-0003-2213-3755.

Особенности трехмерного цефалометрического анализа по данным конусно-лучевой компьютерной томографии у пациентов с зубочелюстной аномалией II класса

А.А. Саунина, Н.А. Соколович, А.А. Лунёв

Санкт-Петербургский государственный университет

Features of three-dimensional cephalometric analysis according to cone beam computed tomography data in patients with class II malocclusion

A. Saunina, N. Sokolovich, A. Lunev

St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Наиболее точным методом диагностического обследования ортодонтического пациента является конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), которая позволяет провести измерения в трех плоскостях. При выполнении цефалометрического анализа необходимо оценивать как угловые, так и линейные цефалометрические параметры для постановки диагноза и планирования ортодонтического лечения.

Цель исследования: определить основные морфометрические особенности аномалии II класса зубоальвеолярной и гнатической форм и выделить наиболее информативные цефалометрические параметры трехмерного анализа по данным КЛКТ. **Материалы и методы исследования.** Исследуемым материалом служили данные 30 КЛКТ, изученные в программе Dolphin Imaging & Management Solutions. Все пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 15 пациентов с дистальным прикусом и первым скелетным классом, вторую — 15 пациентов с дистальным прикусом и вторым скелетным классом.

Результаты. У пациентов второй группы отмечается более заднее положение нижней челюсти (параметр SNB составил $77,9 \pm 2,93^\circ$) на фоне более переднего

положения верхней челюсти (параметр SNA составил $83,05 \pm 3,10^\circ$), а также удлинение основания верхней челюсти (параметр CoA составил $84,7 \pm 0,83$ мм) и укорочение эффективной длины нижней челюсти (параметр Co-Gn составил 104 ± 2 мм). **Заключение.** У пациентов с дистальным прикусом гнатической формы отмечаются более выраженные скелетные и зубоальвеолярные изменения. При проведении трехмерной цефалометрии необходимо проводить комплексный цефалометрический анализ с расчетом Co-A (общая длина верхней челюсти), Co-Gn (эффективная длина нижней челюсти).

Ключевые слова: цефалометрический анализ, КЛКТ, дистальная окклюзия, неправильный прикус

Summary

The most accurate method of diagnostic examination of an orthodontic patient is cone beam computed tomography (CBCT), which allows measurements in three planes. When conducting cephalometric analysis, it is necessary to evaluate both angular and linear cephalometric parameters to make a diagnosis and plan of orthodontic treatment. **Purpose of the study:**

to determine the main morphometric features of class II malocclusion of the dentoalveolar and gnathic forms and to highlight the most informative cephalometric parameters of three-dimensional analysis based on CBCT data. **Materials and methods of research.** The material studied was data from 30 CBCT scans, which were studied in the Dolphin Imaging & Management Solutions program. All patients were divided into two groups: the first group consisted of 15 patients with distal occlusion and the first skeletal class, the second group — 15 patients with distal occlusion and the second skeletal class. **Results.** In patients of the second group, a more posterior position of the lower jaw is noted (the SNB parameter was $77.9 \pm 2.93^\circ$) against the background of a more

anterior position of the upper jaw (the SNA parameter was $83.05 \pm 3.10^\circ$), as well as an elongation of the base of the upper jaw (CoA parameter was 84.7 ± 0.83 mm) and shortening of the effective length of the lower jaw (Co-Gn parameter was 104 ± 2 mm). **Conclusion.** In patients with a distal gnathic bite, more pronounced skeletal and dentoalveolar changes are observed. When performing three-dimensional cephalometry, it is necessary to carry out a comprehensive cephalometric analysis with Co-A calculation (total length of the upper jaw), Co-Gn (effective length of the lower jaw).

Keywords: cephalometric analysis, CBCT, distal occlusion, malocclusion

Introduction

Cephalometric analysis of the lateral teleroentgenogram (TRG) was first proposed by Broadbent in 1931 [1]. Later, additional methods for cephalometric analysis of TRG in the lateral projection were introduced according to various authors, each of which had both its own advantages and disadvantages.

In domestic orthodontics, TRG analysis is the most informative method for diagnosing and planning orthodontic treatment of dentoalveolar anomalies, and a number of authors contributed to the creation and development of this method. A number of authors, such as Kosyreva T.F. (1998), Fadeev R.A. (2015) proposed their methods for assessing the harmony of development of the dentofacial system and predicting the results of orthodontic treatment according to TRG data in the lateral projection [2, 3].

However, cephalometric analysis of a two-dimensional X-ray image has a number of disadvantages: the presence of distortions due to incorrect orientation of the patient's head in the cephalostat, the overlap of anatomical structures, the appearance of a double contour, and an increase in the real size of the object [4]. All these factors significantly reduce the quality of assessment of the patient's dentofacial region, causing errors at the stage of primary diagnosis, which is reflected in the orthodontic treatment plan. A modern method of cephalometric analysis is 3D cephalometry. This method allows measurements in three planes: sagittal, transversal and vertical, which significantly increases the accuracy of the analysis [5]. It is important to note that the total radiation dose during cone-beam computed tomography is 80-90 μ Sv, which is equivalent to the total radiation dose during orthopantomography and telerradiography in frontal and lateral projections [6].

Today, the most common form of dental anomaly is malocclusion in the sagittal plane. Thus, in the study of

Papazyan A.T. (2008) among 242 patients accepted for orthodontic treatment, distal occlusion was diagnosed in 151 cases (62% of the total number accepted for treatment) [7]. According to our clinical observations, distal occlusion was diagnosed in 38% of adolescents from the total population of students in educational institutions of the Russian Ministry of Defense [8].

Dentofacial anomalies in the sagittal plane are accompanied by significant morphological, functional and aesthetic disorders [9]. So, according to Proffit W.R. (2000) two thirds of patients with class II malocclusion have significant skeletal discrepancies [10]. Therefore, when performing cephalometric analysis, it is important to evaluate the relationship of the jaws in the sagittal plane.

Analysis of jaw position in the sagittal plane was first proposed by Wylie in 1947 [11]. The most commonly used parameters for assessing the position of the jaws in the sagittal plane are the ANB angle [12], the Wits number [13], and the Beta angle proposed by Baik and Ververidou in 2004 [14]. In a study by Qamaruddin et al. (2018) found that these parameters have a high correlation with the patient's skeletal class [15].

However, all parameters are not absolutely reliable, so sometimes it is necessary to measure several data that complement each other. The value of the ANB angle depends on the position of the nasion point, the rotation of the mandible, the inclination of the maxilla and the inclination of the SN plane. With age, anterior-superior movement of the nasion point occurs by 1 mm per year, therefore, the value of the ANB angle will vary in different age periods [16]. It was found that an anterior displacement of the nasion point by 5 mm horizontally is accompanied by a decrease in the value of the ANB angle by 2.5° . In turn, an upward displacement of the Nasion point by 5 mm leads to a decrease in the ANB angle by 0.5° , and a downward displacement of this point by 5 mm leads to an increase in the ANB angle by 1° [17].

The Wits number is influenced by the orientation of the occlusal plane, the position of which is difficult to reproduce, especially during the period of mixed dentition, with partial absence of teeth, open bite, skeletal asymmetry, and also in the presence of a deep curve of Spee. A change in the inclination of the occlusal plane by 5° leads to a change in the value of the Wits number by 3–6 mm, while the position of the jaws in the sagittal plane may remain unchanged [16].

Thus, there are no uniform standards for assessing cephalometric parameters in orthodontic patients. When carrying out cephalometric analysis, in most cases it is necessary to evaluate several parameters, both angular and linear, to identify etiological factors and make a diagnosis based on cephalometric data.

Purpose of the study

To determine the main morphometric features of class II anomalies of the dentoalveolar and gnathic forms

and to highlight the most informative cephalometric parameters of three-dimensional analysis based on CBCT data.

Materials and methods

At the educational and clinical base of St. Petersburg State University, 30 patients with distal occlusion who needed orthodontic treatment were examined (Figure 1). The study involved 25 females (83.3%) and 5 males (16.7%) aged from 15 to 40 years. The average age of the subjects was 25.6 ± 6.8 years. Before the start of orthodontic treatment, all patients underwent a photo protocol, scanning of the dentition, and all patients were sent to CBCT with a resolution of 17×15 in natural occlusion for a comprehensive orthodontic diagnosis.

The material studied was data from 30 CBCT scans, which were studied in the Dolphin Imaging & Management Solutions program with preliminary image



Figure 1. Photographs of the dentition of a patient with a distal malocclusion before the start of orthodontic treatment

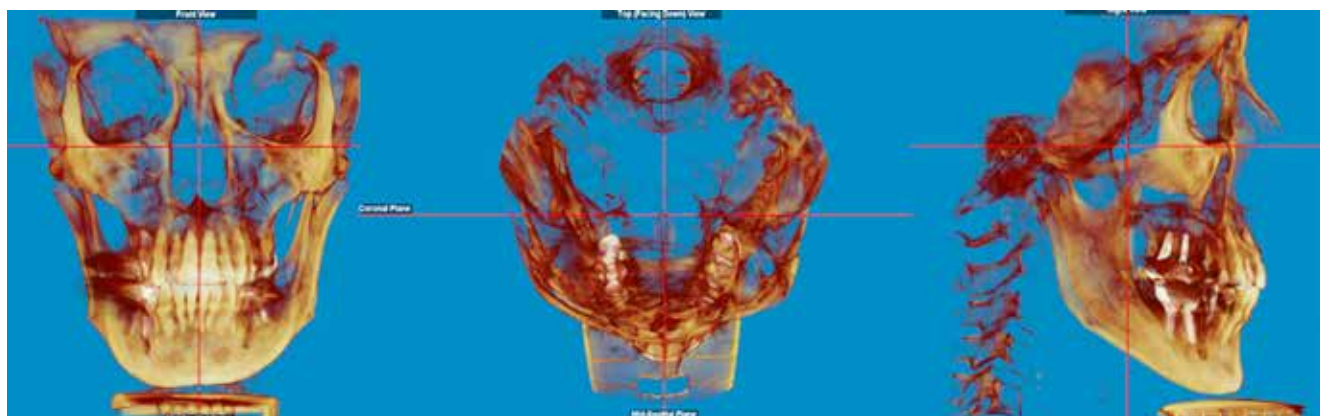


Figure 2. Standardization of CBCT imaging in three planes

orientation in three planes. Correction of the head position in the coronal plane in the program was carried out by orientation relative to the Frankfurt horizontal. In the axial plane — along the line connecting the lower edge of the right and left eye sockets parallel to the Frankfort horizontal line. In the vertical plane along the true vertical, passing through the most anterior point of the nasofrontal suture (N, nasion) and the most protruding point of the mental protuberance (Pog, pogonion) (Figure 2).

All patients were divided into two groups: the first group included 15 patients with distal occlusion and the first skeletal class (ANB angle within 0-4°, Beta angle within 27-35°), the second — 15 patients with distal occlusion and the second skeletal class (ANB angle value > 4°, Beta angle value < 27°). All patients had no previous orthodontic treatment.

The cephalometric parameters presented in Table 1 were examined.

Results

As a result of the study, the results presented in Table 2 were obtained.

As a result of a comparative three-dimensional cephalometric analysis, it was revealed that patients in the second group had a more posterior position of the lower jaw (the SNB parameter was $77.9 \pm 2.93^\circ$) against the background of a more anterior position of the upper jaw (the SNA parameter was $83.05 \pm 3,10^\circ$).

A more anterior position of the upper jaw in patients with a distal gnathic bite is associated with elongation of the base of the upper jaw (CoA parameter was 84.7 ± 0.83 mm). In turn, the retroposition of the lower jaw is associated with a shortening of the effective length of the lower jaw (the Co-Gn parameter was 104 ± 2 mm).

Discussion

Class II anomaly is the result of numerous combinations of morphological and functional disorders, skeletal and dentoalveolar changes. Moreno Uribe et al. (2014) conducted a cephalometric analysis of 309 lateral telero-diagrams of patients with class II and identified seven main components that explained 81% of the variation in this pathology. Approximately half of these variations were associated with vertical rotation of the mandible (25%), angulation of the incisors (15%), and size of the ramus and body of the mandible (12%) [9]. In our study, in most cases, in patients with distal occlusion and the first skeletal class, a combination of the normal position of the upper jaw and the normal position of the lower jaw was revealed, while in patients with a distal gnathic occlusion, a combination of the normal position of the upper jaw and the retroposition of the lower jaw was revealed.

In a study by Ishmurzin et al. (2012) skeletal class II of patients ($ANB = 5.92 \pm 0.47^\circ$) was also mainly associated with retroposition of the mandible ($SNB = 75.39 \pm 0.74^\circ$) [18].

Table 1

Cephalometric parameters studied

Parameters	Description
$\angle SNA$ (°)	Determines the position of the apical base of the upper jaw in relation to the line of the base of the skull
$\angle SNB$ (°)	Determines the position of the apical base of the lower jaw in relation to the line of the base of the skull
$\angle ANB$ (°)	Determines the relationship between the apical bases of the upper and lower jaw in the sagittal plane
$\angle Beta$ (°)	Determines the ratio of the bases of the upper jaw and lower jaw in the sagittal plane
Co-A (mm)	Total length of the upper jaw
Co-Gn (mm)	Effective length of the lower jaw

Table 2

Results of comparative cephalometric analysis

Parameter	1 group	2 group
$\angle SNA$ (°)	$79,47 \pm 1,23$	$83,05 \pm 3,10$
$\angle SNB$ (°)	$81,46 \pm 1,38$	$77,9 \pm 2,93$
$\angle ANB$ (°)	$2,54 \pm 0,87$	$5,30 \pm 1,12$
$\angle Beta$ (°)	$29,97 \pm 1,41$	$23,13 \pm 3,6$
Co-A (mm)	$81,2 \pm 0,43$	$84,7 \pm 0,83$
Co-Gn (mm)	108 ± 1	104 ± 2

Not only the spatial position of the jaws, but also their size plays an important role in the formation of class II dental anomalies. According to the data obtained, in patients with a distal gnathic bite, shortening of the lower jaw according to the Co-Gn parameter and elongation of the upper jaw according to the Co-A parameter are detected.

The findings are consistent with the results of the study by Ardani et al. (2018): class II gnathic dental anomaly was characterized by a convex facial profile, since more than 80% of patients had mandibular micrognathia [19]. These results are consistent with a previous study

in which class II showed the shortest mandibular length compared to classes I and III [20].

Conclusions

Thus, in patients with a distal gnathic bite, more pronounced skeletal and dentoalveolar changes are observed. When performing three-dimensional cephalometry, it is necessary to carry out a comprehensive cephalometric analysis with calculation of parameters such as Co-A (total length of the upper jaw), Co-Gn (effective length of the lower jaw) to create a comprehensive orthodontic treatment plan.

References

1. Broadbent B.H. A new x-ray technique and its application to orthodontia. *The Angle Orthodontist* 1931; 1 (2): 45–66.
2. Kosyreva T.F. *Jestetika lica i ee analiz: uchebno-metodicheskoe posobie* [Aesthetics of the face and its analysis. Moscow, 1996: 24 (In Russ.).
3. Fadeev R.A., Kuzakova A.V. *Klinicheskaja cefalometrija. Uchebnoe posobie po diagnostike v ortodontii* [Clinical cephalometry]. Moscow: MEDI izdatel'stvo; 2009: 64 (In Russ.).
4. Swennen G.R.J., Schutyser F. Three dimensional cephalometry. Belgium; 2005.
5. Huerta J.V.R., Sosa J.G.O., Ledesma A.F. Comparative study between cone-beam and digital lateral head Im cephalometric measurements. *Revista Mexicana de Ortodoncia* 2015; 3 (2): 84–87.
6. Novomodnyh L.S. *Cefalometrija. Raschet i analiz TRG. 3D-cefalometrija. prakticheskoe primenenie v ortodontii* [Cephalometry. Calculation and analysis of teleroentgenograms. 3D cephalometry. Practical application in orthodontics]. Aktual'nye voprosy primeneniya 3D-tehnologij v sovremennoj stomatologicheskoy praktike. 2019. URL: <https://picasso-diagnostic.ru/patients/news/npk-4-okt/> (Data obrashhenija: 14.10. 2022) (In Russ.).
7. Papazjan A.T. Diagnosticheskaja cennost' analiza dlin apikal'nyh bazisov cheljustej pri ortodonticheskom lechenii pacientov s distal'noj okkluziej [Diagnostic value of the analysis of the lengths of the apical bases of the jaws in the orthodontic treatment of patients with distal occlusion]. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika* 2008 (4): 67–69 (In Russ.).
8. Sokolovich N.A., Saunina A.A., Ogrina N.A., Soldatov I.K. Ocenka zubocheeljnyh anomalij u vospitannikov obshheobrazovatel'nyh organizacij Minoborony Rossii i ee vliyanie na uroven' trevozhnosti [Evaluation of dental anomalies in pupils of educational institutions of the Ministry of Defense of Russia and its impact on the level of anxiety]. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah* 2022 (3): 58–64 (In Russ.).
9. Uribe M., Howe S.C., Kummet C. et al. Phenotypic Diversity in Caucasian Adults with Moderate to Severe Class II Malocclusion. *Am. J. Orthod Dentofacial Orthop.* 2014 Mar; 145 (3): 305–316.
10. Proffit W.R. The soft tissue paradigm in orthodontic diagnosis and treatment planning: a new view for a new century. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* 2000; 12: 46–49.
11. Wylie W.L. The assessment of anteroposterior dysplasia 1. *The Angle Orthodontist* 1947; 17 (3): 97–109.
12. Riedel R.A. The relation of maxillary structures to cranium in malocclusion and in normal occlusion. *The Angle Orthodontist* 1952; 22: 142–145.
13. Jacobson A. The "Wits" appraisal of jaw disharmony. *American Journal of Orthodontics* 1975; 67 (2): 125–138.
14. Baik C.Y., Ververidou M.A. New approach of assessing sagittal discrepancies: the Beta angle. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2004; 126 (1): 100–105.
15. Qamaruddin I., Alam M.K., Shahid F. et al. Comparison of popular sagittal cephalometric analyses for validity and reliability Saudi Dental Journal 2018; 30 (1): 43–46.
16. Ghani S., Jabbar A. Correlation of ANB angle and wits appraisal in different malocclusion groups *Journal of the Pakistan Dental Association* 2013; 22: 130–133.
17. Kumar V., Sundaeswaran S. Cephalometric assessment of sagittal dysplasia: a review of twenty-one methods. *Journal of Indian Orthodontic Society* 2014; 48, No 1: 33–41.
18. Ishmurzin P.V., Ponomarjova M.L., Agaki A.V. Izmerenie arhitektoniki nazolabial'nogo kompleksa processe lechenija anomalii II klassa 2 podklassa [Measurement of the architectonics of the nasolabial complex during the treatment of an anomaly of class II, subclass 2] *Problemy stomatologii* 2012 (3): 62–64 (In Russ.).
19. Ardani I.G., Sanjaya M.L., Sjamsudin J. Cephalometric characteristic of skeletal Class II malocclusion in Javanese Population at Universitas Airlangga Dental Hospital. *Contemporary Clinical Dentistry* 2018; 9: 342–346.
20. Ali A.A. McNamara's cephalometric analysis for Iraqi population in Mosul city. *International Journal of Enhanced Research In Science Technology & Engineering* 2014; 3: 287–299.

Поступила в редакцию: 01.11.2023 г.

Сведения об авторах:

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

Соколович Наталья Александровна — профессор кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: lun_nat@mail.ru; ORCID 0000-0003-4545-2994;
 Лунёв Анатолий Анатольевич — ассистент кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: luniov2015@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7616-6144.

Information about authors:

Saunina Anastasiya Andreevna — St. Petersburg State University; Russia, 199034, St. Petersburg, Universitetskaya Naberezhnaya 7/9;
 Sokolovich Natalia Aleksandrovna — St. Petersburg State University; Russia, 199034, St. Petersburg, Universitetskaya Naberezhnaya 7/9;
 Lunev Anatoly Anatolievich — St. Petersburg State University; Russia, 199034, St. Petersburg, Universitetskaya Naberezhnaya 7/9.



ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

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

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

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

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ
 в отказе от курения
8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
 КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

Правила для авторов

Общие положения

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

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

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

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

Направление материалов в редакцию

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

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

нала, скрепляться печатью учреждения. Направление подписывается всеми авторами статьи.

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

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

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

Правила оформления статей

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

Титульная страница должна содержать:

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

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

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

На последней странице статьи должны содержаться:

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

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

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

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

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

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

Список литературы

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

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

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

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

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

За точность библиографических ссылок ответственность несет автор.