

ISSN 2307-6348

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



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС

Том 12, № 4, 2024

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

Редакционная коллегия:

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

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

Б.М. Ариэль, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); М.Г. Бирон, к. м. н. (Москва); А.Г. Васильев, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
А.А. Визель, д. м. н., проф. (Казань); Т.И. Виноградова, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Б.И. 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. Шкурупий, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск); Л.А. Шовкун, д. м. н., проф. (Ростов-на-Дону);
Т. Ульрихс, д. м. н., проф. (Германия)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012

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

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

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

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

Подписано в печать 05.12.2024. Формат 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 12. Тираж 3000 экз. № заказа 24НФ-125687.

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, 2024

ISSN 2307-6348

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



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

MEDICAL ALLIANCE

Volume 12, N 4, 2024

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

Editorial Board:

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

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

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

Editorial Council:

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

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012.

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

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

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

Editor T.V. Ruksina

Corrector N.P. Pershakova

Cover design N.V. Meleshkina

Design and layout Y.V. Popova

Signed print 05.12.2024. Format 60×90¹/₈. Offset printing. Paper coated. Pr. list 12. 3000 copies. N 24HФ-125687.

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



Дорогие коллеги!

Перед вами четвертый номер журнала «Медицинский альянс», и, подводя итоги 2024 года, я хочу выразить благодарность всем авторам публикаций за интересные статьи, за ваш труд, за ваше доверие журналу! В этом году в журнале впервые напечатали свои статьи 46 новых авторов, что свидетельствует и о росте его популярности, и о привлекательности традиционных рубрик журнала.

В этом номере журнала «Медицинский альянс» вашему вниманию представлены статьи, посвященные проблемам фтизиатрии и пульмонологии — как фундаментального характера (оценка способности к формированию внеклеточных ловушек нейтрофилов; изучение новых биологических маркеров саркоидоза легких), так и клинической направленности (особенности иммунного ответа у ребенка с врожденным туберкулезом, клиничко-рентгенологическая характеристика детей с наличием кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах, факторы риска летальных исходов при вирус-ассоциированных поражениях легочной ткани). Несомненный интерес представляют статья по микобактериальной инфекции, в которой приведены результаты анализа медицинских карт с бактериологически подтвержденным диагнозом «микобактериоз» за 2022–2023 годы, и описание клинического случая бессимптомной пневмонии с разбором ошибок тактики ведения пациента (раздел «Лучевая диагностика, функциональная диагностика»).

Раздел «Хирургия, ортопедия, травматология» представлен статьей по оценке эффективности хирургического лечения МЛУ и ШЛУ деструктивного туберкулеза легких в отдаленный период на основании обследования и лечения 1140 больных, оперированных в период с 2011 по 2023 г., и пациентов с консервативным лечением, несмотря на показания к хирургическому вмешательству. Надеемся, что эта статья будет интересна не только хирургам, но и фтизиатрам, а также терапевтам.

Статья по травматологии и ортопедии посвящена изучению особенностей психоэмоционального состояния подростков в пред- и послеоперационном периоде и обосновывает необходимость психологического сопровождения больных на всех этапах лечения в клинике. Эта статья тесно перекликается с обзором литературы по анализу послеоперационной боли (раздел «Патофизиология»), которую испытывают большинство больных (в 50–70% случаев согласно опубликованному обзору литературы).

Анализ результатов исследований по выявлению непереносимости конструкционных материалов зубных протезов демонстрирует необходимость проведения дифференциальной диагностики непереносимости конструкционных материалов и иных патологических состояний, обусловленных общесоматическими заболеваниями, приемом лекарственных препаратов. В статье описаны заболевания и состояния, имеющие схожую симптоматику, методы диагностики.

В грядущем 2025 году мы планируем публиковать обзоры научных исследований и оригинальные статьи по заявленным разделам медицины, ориентируясь на известное высказывание Гиппократова о том, что «врач должен лечить не болезни, а больного». Наши предшественники, прославившие российскую и мировую сокровищницу медицинской науки: М.Я. Мудров, Н.И. Пирогов, С.П. Боткин, И. М. Сеченов, А.Э. Гаррод, Л. Голланд и многие другие — творчески развивали персонализированную медицину, писали о пациент-ориентированной диагностике и лечении, которые невозможны без знаний различных разделов медицины, без мультидисциплинарного подхода, который является девизом нашего журнала.

В канун Нового 2025 года от имени редакционной коллегии журнала сердечно поздравляем вас с наступающим Новым годом и Рождеством! Благодарим за сотрудничество и желаем вам крепкого здоровья, успехов в повседневной практической работе, радостных событий в ваших семьях, в рабочих коллективах и вдохновения на каждый грядущий день!!

С уважением,
Главный редактор журнала «Медицинский альянс»,
Президент Национальной ассоциации фтизиатров,
Председатель Правления региональной общественной организации
«Национальное общество торакальных хирургов»,
Директор ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии»,
д.м.н., профессор П.К. Яблонский

Содержание

Фтизиатрия, пульмонология

- 6** *А.В. Мордык, О.Г. Иванова, Д.Г. Новиков, А.Н. Золотов, М.А. Романова*
Оценка способности к формированию внеклеточных ловушек нейтрофилов у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции с положительной и отрицательной реакцией на аллерген туберкулезный рекомбинантный
- 13** *М.В. Павлова, А.В. Козлячкова, Е.В. Истомина, О.Ю. Жукова, Л.И. Арчакова, О.Н. Фомин, П.К. Яблонский*
Клинико-рентгенологическая и видовая характеристика микобактериальной инфекции
- 19** *Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Е.А. Курдюкова, С.А. Зубакина*
Факторы риска летальных исходов при вирус-ассоциированных поражениях легочной ткани
- 25** *Л.В. Поддубная, Е.П. Шилова, Т.И. Петренко, Т.А. Колпакова, А.А. Баранчукова*
Клинико-рентгенологическая характеристика детей с наличием кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах
- 32** *Ю.С. Зинченко, Н.В. Пушкина, В.О. Полякова, А.Н. Муравьев, П.К. Яблонский*
Изучение новых биологических маркеров саркоидоза легких (обзор)
- 37** *А.В. Мордык, М.А. Романова, А.Н. Золотов, Д.Г. Новиков, Н.А. Кириченко, А.О. Птухин*
Особенности иммунного ответа у ребенка с врожденным туберкулезом (клинический случай)

Хирургия, ортопедия, травматология

- 45** *Д.Б. Гиллер, С.С. Саенко, А.Н. Герасимов, Г.В. Щербакова, А.А. Попова, В.А. Басангова, А.Н. Илюхин, О.Ш. Кесаев, В.В. Коров, С.В. Смердин, А.Э. Эргешов*
Эффективность хирургического лечения МЛУ и ШЛУ деструктивного туберкулеза легких в отдаленный период

- 55** *И.А. Комолкин, Н.Е. Круглова, М.В. Витенберг*
Изучение особенностей психоэмоционального состояния подростков с воронкообразной деформацией грудной клетки в пред- и послеоперационном периоде

Кардиология

- 61** *Д.В. Плоткин, А.И. Титомер, И.В. Счастливцев, М.В. Синицын*
Хроническая гипоксия как фактор развития венозных тромбозомболических осложнений при туберкулезе легких

Патофизиология

- 66** *П.Б. Зотов, Г.Г. Гарагашев, Е.А. Матейкович, С.П. Сахаров, А.Г. Бухна, Т.В. Куцева, О.В. Братова, Т.В. Легалова*
Послеоперационная боль (обзор)

Лучевая диагностика, функциональная диагностика

- 74** *А.В. Синицына, Н.Ю. Колпина, А.В. Синицын, П.В. Гаврилов*
Бессимптомная пневмония, туберкулез или физиологическая реакция легких? Ошибки тактики ведения пациента и их последствия (клинический случай)

Стоматология

- 83** *А.Р. Крупа, Ю.Т. Керимов, Е.О. Курова, Е.И. Манина, А.В. Давыдова*
Обзор современных методов диагностики, направленных на выявление непереносимости конструкционных материалов зубных протезов (обзор)

Content

Phthiology, pulmonology

- 6** *A. Mordyk, O. Ivanova, D. Novikov, A. Zolotov, M. Romanova*
Peculiarities of the netosis-forming function of neutrophils in children in the early period of primary tuberculosis infection with a positive reaction to the recombinant tuberculosis allergen
- 13** *M. Pavlova, A. Kozlyachkova, E. Istomina, O. Zhukova, L. Archakova, O. Fomin, P. Yablonskiy*
Clinical radiologic and species characterisation of mycobacterial infection
- 19** *E. Vdoushkina, E. Borodulina, E. Kurdyukova, S. Zubakina*
Risk factors for fatal outcomes in virus-associated lung tissue lesions
- 25** *L. Poddubnaya, E. Shilova, T. Petrenko, T. Kolpakova, A. Baranchukova*
Clinical and radiological characteristics of children with calcinates in the intrathoracic lymph nodes
- 32** *Yu. Zinchenko, N. Pushkina, V. Polyakova, A. Muraviev, P. Yablonskiy*
Studies of new pulmonary sarcoidosis' biomarkers (review)
- 37** *A. Mordyk, M. Romanova, A. Zolotov, D. Novikov, N. Kirichenko, A. Ptukhin*
Features of the immune response in a child with congenital tuberculosis (clinical case)

Surgery, orthopedics, traumatology

- 45** *D. Giller, S. Saenko, A. Gerasimov, G. Shcherbakova, A. Popova, V. Basangova, A. Ilyukhin, O. Kesaev, V. Koroev, S. Smerdin, A. Ergeshov*
Long-term effectiveness of surgical treatment of MDR and XDR destructive pulmonary tuberculosis

- 55** *I. Komolkin, N. Kruglova, M. Vitenberg*

Research of the peculiarities of the emotional state of adolescents with pectus excavatum in the pre- and postoperative period

Cardiology

- 61** *D. Plotkin, A. Titomer, I. Schastlivcev, M. Sinitsyn*
Chronic hypoxia as a factor in the development of venous thromboembolic complications in pulmonary tuberculosis

Pathophysiology

- 66** *P. Zotov, G. Garagashev, E. Mateikovich, S. Sakharov, A. Bukhna, T. Kutseva, O. Bratova, T. Legalova*
Postoperative pain (review)

Radiation diagnostics, functional diagnostics

- 74** *A. Sinitsyna, N. Kolpina, A. Sinitsyn, P. Gavrilov*
Asymptomatic pneumonia, tuberculosis, or a physiological lung reaction? Errors in patient management tactics and their consequences (clinical case)

Stomatology

- 83** *A. Krupa, Yu. Kerimov, E. Kurova, E. Manina, A. Davydova*
Review of modern diagnostic methods aimed to identify intolerance to structural materials of dentures (review)

Оценка способности к формированию внеклеточных ловушек нейтрофилов у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции с положительной и отрицательной реакцией на аллерген туберкулезный рекомбинантный

А.В. Мордык, О.Г. Иванова, Д.Г. Новиков, А.Н. Золотов, М.А. Романова

Омский государственный медицинский университет

Peculiarities of the netosis-forming function of neutrophils in children in the early period of primary tuberculosis infection with a positive reaction to the recombinant tuberculosis allergen

A. Mordyk, O. Ivanova, D. Novikov, A. Zolotov, M. Romanova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Сохраняющаяся напряженность эпидемической ситуации по туберкулезу и ограниченная информативность стандартных методов диагностики латентной туберкулезной инфекции диктуют необходимость поиска методов, позволяющих с высокой вероятностью оценить риск перехода латентной инфекции в локальные формы. **Цель исследования:** охарактеризовать способность нейтрофилов к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции с положительной и отрицательной реакцией на аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР). **Материалы и методы исследования.** С помощью авторской методики (патент на изобретение № 2768152 С1 от 06.10.2021) изучена нетозоформирующая функция нейтрофилов у 60 детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, разделенных на группы: 30 пациентов с отрицательными реакциями на

АТР, 30 — с положительными реакциями на АТР. Контроль составили 30 здоровых добровольцев, не инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ). **Результаты исследования.** У детей, имеющих положительную реакцию на АТР, наблюдается уменьшение удельного веса всех типов активированных нейтрофилов в сравнении с детьми с отрицательной реакцией на АТР: гипоактивированных нейтрофилов — до 1,4% против 7%, активированных нейтрофилов — до 0,8% против 10,2%, клеток раннего нетоза — 2,9% против 10,0% ($p < 0,05$), более высокая интенсивность формирования всех типов внеклеточных нейтрофильных ловушек: облаковидных — 9,0 против 4,2%, нитевидных — 28,8% против 17,8% ($p < 0,05$). **Заключение.** Таким образом, у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, имеющих положительные реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, определены функциональные особенности нейтрофилов, заключающиеся в высокой

интенсивности формирования всех типов внеклеточных нейтрофильных ловушек на фоне истощения пула активированных клеток без изменения функциональной состоятельности сформированных ловушек. Полученные данные открывают перспективы для выявления и последующей коррекции выявленных иммунологических сдвигов в РППТИ.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, дети, не-тоз, нейтрофильные внеклеточные ловушки

Summary

The continuing tension of the tuberculosis epidemic situation and the limited information on standard diagnostic methods for latent tuberculosis infection dictate the need to search for methods that allow us to assess with a high level of probability the risk of latent infection transitioning to local forms. **The aim:** To highlight the features of the NETosis-forming function of neutrophils in children in the early period of primary tuberculosis infection with a positive reaction to the ATR. **Materials and methods.** Using the author's technique (patent for invention No. 2768152 C1 dated 06.10.2021), the NETosis-forming function of neutrophils was studied in 60 children in the early period of primary tuberculosis infection, divided into 3 groups: 30 patients with

negative reactions to ATR, 30 with positive reactions to ATR. The control consisted of 30 healthy volunteers not infected with *M. tuberculosis*. **Results.** In children with a positive reaction to ATR, a decrease in the proportion of all types of activated neutrophils is observed compared to children with a negative reaction to ATR: hypoactivated neutrophils — up to 1.4% versus 7%, activated neutrophils — up to 0.8% versus 10.2%, early NETosis cells — 2.9% versus 10.0% ($p < 0.05$), a higher intensity of formation of all types of extracellular neutrophil traps: cloud-like — 9.0 versus 4.2%, filiform — 28.8% versus 17.8% ($p < 0.05$). **Conclusion.** In the early period of primary tuberculosis infection, in children with positive reactions to the test with recombinant tuberculosis allergen features of the neutrophil NETosis-forming function are determined, consisting in high intensity of formation of all types of extracellular neutrophil traps against the background of depletion of the pool of activated cells and lower functional viability of the formed traps. The obtained results open opportunities for developing methods for drug correction of the identified disorders to prevent the development of local forms of tuberculosis in children with latent tuberculosis infection.

Keywords: tuberculosis infection, children, NETosis, neutrophil extracellular traps

Введение

Современная эпидемическая обстановка по туберкулезу в России характеризуется стойким снижением заболеваемости и смертности на фоне стабильно высоких показателей распространенности случаев заболевания, сопровождающихся выделением возбудителя с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [1]. В этих условиях возрастает актуальность раннего выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков и своевременного проведения профилактических мероприятий для предупреждения развития локальной формы болезни [2, 3]. Туберкулезная инфекция у детей, согласно общепринятому мнению, подразделяется на латентную инфекцию без симптомов (ЛТИ) и туберкулез с клиническими проявлениями [2, 4, 5].

Существующие формы статистической отчетности не позволяют достоверно оценить распространенность ЛТИ и эффективность профилактических мероприятий как у взрослых, так и у детей. Исследование распространенности ЛТИ в Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО) показало, что у детей в возрасте 0–17 лет ЛТИ в СФО составляла 1,9%, в ДФО — 2,2%, варьируя от 0,4 до 31,3% в различных регионах [6].

Глобальная распространенность ЛТИ на основе результатов IGRA-тестов и туберкулиновой кожной пробы (с размером папулы более 10 мм) составила 24,8% (95% ДИ 19,7–30,0%) и 21,2% (95% ДИ 17,9–24,4%) соответственно [7, 8].

В настоящее время в России для выявления туберкулезной инфекции у детей применяется проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л до 7-летнего возраста включительно и далее — пробу с АТР [2]. Пробе с АТР свойственна высокая специфичность (отрицательные реакции у детей после вакцинации БЦЖ регистрируют в 100% случаев, при нетуберкулезных поражениях легких у взрослых — в 94,6%, у детей — в 100%, у пациентов с нетуберкулезными процессами внелегочной локализации — в 98,5%, клиническом излечении внелегочного туберкулеза — в 100% случаев) и чувствительность (при активном туберкулезе органов дыхания у детей положительные реакции на пробу выявляют в 97,8% случаев, у взрослых — в 84,2%, при внелегочном туберкулезе у взрослых — в 89,7% случаев) [2]. Т.Е. Тюлькова и соавт. (2018) показали эффективность использования T-SPOT-TB теста в определении показаний к проведению превентивной химиотерапии, поскольку этот тест позволяет уточнить тактику ведения пациента, имеющего положительные и гиперергические реакции на АТР. Положительный результат теста,

по мнению авторов, является подтверждением истинной ЛТИ у ребенка и является показанием для проведения превентивной химиотерапии [9]. В связи с этим представляется актуальным поиск альтернативных методов, позволяющих оценить риск развития активного туберкулеза у детей с ЛТИ и обосновать выбор препарата для медикаментозной иммунокоррекции на основе оценки нетозоформирующей функции нейтрофилов (наиболее обширной популяции иммунокомпетентных клеток), которая при активном туберкулезе и ЛТИ изучена недостаточно [10].

Цель работы

Охарактеризовать способность нейтрофилов к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции с положительной и отрицательной реакцией на аллерген туберкулезный рекомбинантный.

Материалы и методы исследования

Критериями включения в исследование были: установленный диагноз раннего периода первичной туберкулезной инфекции, отсутствие клинических/рентгенологических проявлений локальной формы туберкулеза, наличие информированного согласия законного представителя ребенка на участие в исследовании, критериями исключения являлись: наличие локальной формы туберкулеза, отсутствие информированного согласия законного представителя ребенка, наличие хронических заболеваний (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит и др.), перенесенное менее месяца назад острое респираторное заболевание, вакцинация/ревакцинация, проведенная менее чем за 4 нед до включения в исследование.

В исследование включены 60 детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, разделенных на две группы: 1-ю группу составили 30 детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) с положительной реакцией на АТР, 2-ю группу — 30 детей в РППТИ, имеющих отрицательную реакцию на АТР. В контрольную группу включили 30 детей, не инфицированных МБТ (имеющих по результатам анализа медицинской документации отрицательную реакцию на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л). Все дети, включенные в исследование, были привиты вакциной БЦЖ при рождении. Средний возраст детей в группах составил соответственно: 6,1 (5,0; 7,0); 5,6 (5,0; 6,0); 5,5 (4,0; 7,0) лет ($N=4,38$; $p=0,112$). В 1-й группе лиц мужского пола было 20 (%), женского — 10 (%), во 2-й группе — 12 (%) и 18 (%), в группе контроля — 16 (%) и 14 (%). Статистических различий в соотношении лиц мужского и женского пола в группах не выявлено ($\chi^2=4,286$; $p=0,117$).

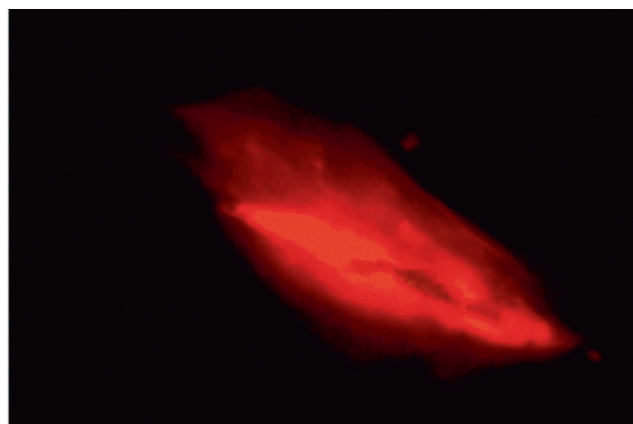
Для оценки нетозоформирующей функции нейтрофилов использовали авторскую методику, разработанную Д.Г. Новиковым и соавт. (2021) [11]. Исследовали изолированную фракцию нейтрофилов с концентрацией 5000 клеток/мкл, полученную не позднее 30 мин с момента взятия образца из пробы гепаринизированной венозной крови. Для стимуляции нетоза использовали неспецифический антигенный стимулятор — комбинированный пробиотик (смесь *L. reutri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosis* и *Bifidobacterium longum*). Образец фракции нейтрофилов смешивали с пробиотиком в соотношении 10:1 при температуре 37,0 °С в течение 30 мин. Контроль составляли 10 объемных единиц нейтрофилов с 1 объемом 0,9% раствора натрия хлорида, которые инкубировали при тех же температурных условиях в течение 30 мин. После воздействия стимулятора нетоза образцы инкубировали с моноклональными антителами к CD15, мечеными FITC, и окрашивали раствором ДНК-интеркалирующего красителя йодида пропидия. С помощью люминесцентной микроскопии в препарате «раздавленная капля» подсчитывали доли (%) интактных нейтрофильных лейкоцитов, лейкоцитов на определенных стадиях активации и разных форм нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) или гранулоцитов (не включившихся в этот процесс). В препарате в соответствии с методикой определяли следующие объекты: нейтрофилы интактные, гипоактивированные, активированные, гиперактивированные нейтрофилы, клетки раннего нетоза — гиперактивированные нейтрофилы, имеющие начальные признаки нетоза, облаковидные и нитевидные НВЛ (рисунок). Рассчитывали коэффициент захвата НВЛ — отношение общего числа фиксированных в НВЛ бактерий, входящих в состав стимулятора нетоза — пробиотика, к суммарному количеству НВЛ (облаковидных и нитевидных), обнаруженных в исследованном препарате [11, 12].

Протокол исследования, выполняемого в рамках Государственного задания Минздрава России на 2024 год (№ 056-00066-24-00 от 28.12.2023) по теме НИР «Технологии пациентоориентированного ведения больных различных возрастных групп детей и взрослых с латентной туберкулезной инфекцией, лекарственно чувствительным и лекарственно устойчивым туберкулезом с различным индексом коморбидности на основе углубленной оценки функциональных характеристик нейтрофильных лейкоцитов и подбора адъювантов химиотерапии», № ГР 124021500060-1 от 15.02.2024 одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 16 от 28.12.2023).

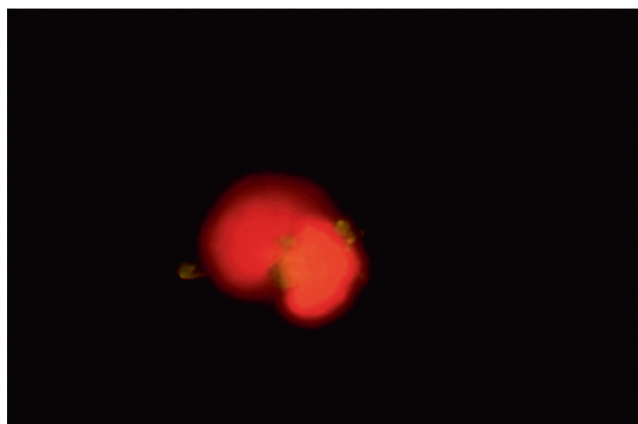
Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 12.0. Анализу данных предшествовало



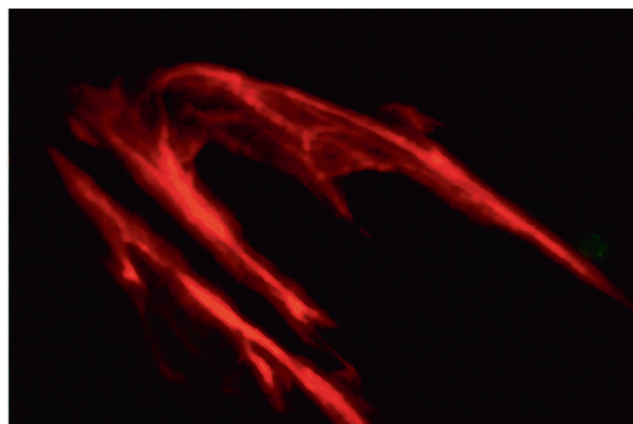
а



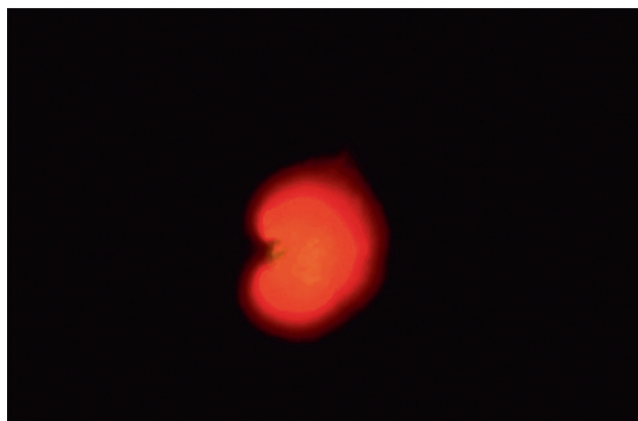
г



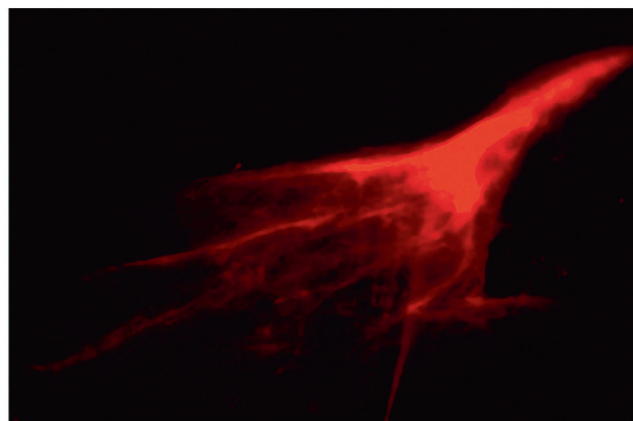
б



д



в



е

Рисунок. Примеры обнаруживаемых в микропрепарате облаковидных (а–в) и нитевидных (г–е) нейтрофильных внеклеточных ловушек. Люминесцентная микроскопия, $\times 1000$

определение характера распределения величин количественных переменных с использованием теста Шапиро–Уилка. Величины количественных переменных представлены в виде: $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$. Различия количественных переменных в двух независимых группах определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни, в трех группах — посредством расчета критерия Кра-

скала–Уоллеса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Процент нейтрофилов, находящихся на разной степени активации, НВЛ и величина коэффициента

Процентное содержание клеток при разной степени активации различных видов внеклеточных нейтрофильных ловушек в препарате изолированных нейтрофилов, коэффициент захвата НВЛ после воздействия неспецифического антигенного стимулятора *in vitro* [Me (Q25%; Q75%)] у пациентов исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Интактные нейтрофилы, %	52,5 (49,7; 52,6)	55,8 (39,6; 56,1)	54,0 (46,3; 61,4)
Гипоактивированные нейтрофилы, %	1,4 (0,7; 2,3) $p_1=0,00266$ $p_2=0,00266$	7,0 (3,8; 8,2)	6,0 (4,8; 6,9)
Активированные нейтрофилы, %	0,8 (0,7; 6,1) $p_2=0,00227$	10,2 (5,1; 11,5)	6,0 (2,0; 12,9)
Гиперактивированные нейтрофилы, %	3,0 (2,3; 7,9)	4,8 (1,0; 7,9)	7,0 (4,0; 7,9)
Клетки раннего нетоза, %	2,9 (1,8; 3,4) $p_1=0,01502$ $p_2=0,00664$	10,0 (8,3; 10,8)	6,0 (3,5; 9,6)
Облаковидные НВЛ, %	9,0 (7,3; 12,3) $p_1=0,01502$ $p_2=0,04550$	4,2 (3,1; 8,1)	4,0 (3,5; 6,2)
Нитевидные НВЛ, %	28,8 (16,7; 36,7) $p_1=0,01488$	17,8 (9,1; 21,9)	16,0 (15,8; 19,2)
Общая доля НВЛ, %	37,3 (29,8; 46,9) $p_1=0,00263$ $p_2=0,01003$	19,4 (17,2; 26,0)	21,1 (19,3; 23,8)
Коэффициент захвата НВЛ, объектов на 1 НВЛ	0,71 (0,59; 0,99)	0,72 (0,24; 1,03)	0,72 (0,59; 0,97)

Примечание. p_{1-3} — статистически значимые различия величин в группах 1 и контроль (U-критерий Манна–Уитни); p_{1-2} — достоверность различий в группах 1 и 2 (U-критерий Манна–Уитни); НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки.

захвата НВЛ после стимуляции фракций нейтрофилов пробиотиком представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, у детей с положительными реакциями на АТР доля нейтрофилов, оставшихся интактными после стимуляции пробиотиком, была меньше, чем в группе лиц в РППТИ с отрицательными реакциями на АТР и у здоровых, не инфицированных МБТ детей ($p_{1-3}=0,234$; $p_{1-2}=0,775$). Доля гипоактивированных клеток у детей с положительными реакциями на АТР была в 4,3 раза меньше таковой в сравнении с контролем ($p=0,003$) и в 5 раз меньше, чем в группе детей с отрицательными реакциями на АТР ($p=0,003$). Наибольший удельный вес активированных нейтрофилов определяли у пациентов 2-й группы ($p=0,002$). Наименьшее процентное содержание гиперактивированных нейтрофилов также выявлено в 1-й группе, хотя различия величин показателей в группе сравнения и контрольной группе не были достоверными. Клетки раннего нетоза обнаруживали в 2,1 раза реже, чем в контрольной группе ($p=0,015$) и в 3,4 раза реже, чем во 2-й группе ($p=0,006$).

В то же время облаковидные НВЛ у пациентов с положительными реакциями на АТР формировались в 2,25 раза чаще, чем в контроле ($p=0,015$), и в 2,14 раза чаще, чем у детей в РППТИ с отрицательными реакциями на АТР ($p=0,045$). Нитевидные НВЛ также чаще на-

блюдали в 1-й группе, но различия величин показателя были статистически значимыми только в сравнении с контрольной группой ($p=0,015$). Общая доля сформированных НВЛ всех типов также была наивысшей у пациентов 1-й группы, на 16,2% превышая показатель в контрольной группе ($p=0,003$) и на 17,9% — во 2-й группе ($p=0,10$). Величина коэффициента захвата микробных клеток внеклеточными нейтрофильными ловушками у пациентов из 1-й, 2-й и контрольной групп не различалась ($p>0,05$).

Как следует из полученных результатов, у детей в РППТИ, имеющих положительную реакцию на АТР, наблюдается уменьшение удельного веса как нейтрофилов, оставшихся интактными после воздействия неспецифического антигенного стимулятора, так и всех типов активированных нейтрофилов в сравнении с показателями детей в РППТИ и отрицательными реакциями на АТР, а также здоровых детей, не инфицированных МБТ. При этом интенсивность формирования НВЛ выше, чем в группах сравнения и контроля при сохранении идентичной функциональной состоятельности НВЛ (с учетом коэффициента захвата). Сходная тенденция выявлена в исследовании А.В. Мордык и соавт. (2023), где было установлено, что максимальную способность к формированию НВЛ демонстрировали

нейтрофилы пациентов с распространенным туберкулезным процессом. Однако увеличение количества формируемых НВЛ было сопряжено со снижением способности НВЛ к захвату бактерий [12, 13]. Особенности формирования НВЛ у детей с положительными реакциями на АТР были сходны с соответствующими изменениями, наблюдаемыми у детей с активным туберкулезом органов дыхания [14].

Выявленная высокая интенсивность формирования НВЛ наблюдается на фоне истощения пула активированных клеток, что косвенно подтверждает риск развития активной локальной формы туберкулеза у ребенка в РППТИ с положительной реакцией на АТР при отсутствии адекватной превентивной химиотерапии. Вероятно, эти изменения сопряжены и с другими функциональными нарушениями иммунокомпетентных клеток. Так, Е.А. Бородулиной и соавт. (2014) установлено, что у детей с положительными реакциями на АТР (как у больных активным туберкулезом, так и пациентов с ЛТИ) уровень стимулированной продукции гамма-интерферона в тест-системе с ФГА *in vitro* ниже, чем у детей с отрицательными реакциями на АТР. В тест-системе с ESAT-6 и CFP-10 *in vitro* уровни продукции гамма-интерферона у детей с положительными реакциями на АТР превышает таковой у детей с отрицательными реакциями. При исследовании особенностей дифференцировки Т-лимфоцитов хелперов выявлено, что у детей с отрицательными реакциями на АТР преобладают CD4+CD27+ — лимфоциты ранней стадии дифференцировки. У детей с положительными реакциями на АТР преобладали CD4+CD27+ — лимфоциты поздних стадий дифференцировки [15].

Возможно, что в связи с выявленными в ходе исследования функциональными особенностями нейтрофилов у данной категории детей требуется применение медикаментозной иммунокоррекции, направленной на модулирование выявленных нарушений.

Заключение

Таким образом, у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, имеющих положитель-

ные реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, определены особенности функции нейтрофилов, заключающиеся в высокой интенсивности формирования всех типов внеклеточных нейтрофильных ловушек на фоне истощения пула активированных клеток без изменения функциональной состоятельности сформированных ловушек. Полученные результаты открывают возможности разработки методов медикаментозной коррекции выявленных нарушений для предупреждения развития локальных форм туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии существующего или потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств, выделенных на выполнение Государственного задания Минздрава России на 2024 год (№056-00066-24-00 от 28.12.2023) по теме НИР «Технологии пациентоориентированного ведения больных различных возрастных групп детей и взрослых с латентной туберкулезной инфекцией, лекарственно чувствительным и лекарственно устойчивым туберкулезом с различным индексом коморбидности на основе углубленной оценки функциональных характеристик нейтрофильных лейкоцитов и подбора адьювантов химиотерапии», № ГР 124021500060-1 от 15.02.2024.

Funding. The article was sponsored by funds allocated for the implementation of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024 (No. 056-00066-24-00 dated 28.12.2023) on the research topic “Technologies for patient-oriented care of patients of various age groups of children and adults with latent tuberculosis infection, drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis with different comorbidity indices based on an in-depth assessment of the functional characteristics of neutrophilic leukocytes and the selection of chemotherapy adjuvants”, #124021500060-1 dated 15.02.2024.

Список литературы

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 2020–2021 гг. Туберкулез и болезни легких 2022; 100 (3): 6–12. [Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic — 2020–2021. Tuberculosis and Lung Diseases 2022; 100 (3): 6–12 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
2. Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (11): 46–58. [Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases 2019; 97 (11): 46–58. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>.
3. WHO operational handbook on tuberculosis/ Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022.
4. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R., Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 2127–2135. doi: [org/10.1056/NEJMra1405427](http://doi.org/10.1056/NEJMra1405427) PMID: 26017823.

5. Nunes-Alves C., Booty M., Carpenter S., Jayaraman P., Rothchild A., Behar S. In search of a new paradigm for protective immunity to TB. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014; 12: 289–299. doi: 10.1038/nrmicro3230.
6. Фелькер И.Г., Павленок И.В., Ставицкая Н.В., Кудлай Д.А. Латентная туберкулезная инфекция среди детей и взрослых в регионах с высокой распространенностью туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких* 2023; 101 (1): 34–40. [Felker I.G., Pavlenok I.V., Stavitskaya N.V., Kudlay D.A. Latent Tuberculosis Infection Among Children and Adults in the Regions with High Prevalence of Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2023; 101 (1): 34–40 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-34-40>.
7. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких* 2020; 98 (8): 63–74. [Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2020; 98 (8): 63–74 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
8. Cohen A., Mathiasen V.D., Schon T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3). pii: 1900655. doi: 10.1183/13993003.00655-2019.
9. Тюлькова Т.Е., Косарева О.В., Скорняков С.Н., Фадына О.В. Особенности диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей. *Туберкулез и болезни легких* 2018; 96 (6): 67–68. [Tyulkova T.E., Kosareva O.V., Skorniyakov S.N., Fadina O.V. Specific features of latent tuberculosis infection diagnostic among children. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2018; 96 (6): 67–68 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-67-68.
10. Линге И.А., Апт А.С. Нейтрофилы: неоднозначная роль в патогенезе туберкулеза. *Инфекция и иммунитет* 2021; 11 (5): 809–819. [Linge I.A., Apt A.S. A controversial role of neutrophils in tuberculosis infection pathogenesis. *Russian Journal of Infection and Immunity=Infektsiya i immunitet*, 2021; 11 (5): 809–819 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-ACR-1670.
11. Патент № 2768152 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови: № 2021129097: заявл. 06.10.2021: опубл. 23.03.2022 / Д.Г. Новиков, А.Н. Золотов, А.Н. Кириченко, А.В. Мордык; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 20: ил. Текст: непосредственный. [Patent No 2768152 С1 Russian Federation, IPC G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Sposob obnaruzhenija nejtrofil'nyh vnekletochnyh lovushek v supravital'no okrashennom preparate krovi [Method for detection of neutrophil extracellular traps in supravital stained blood preparation]: No. 2021129097: pending 06.10.2021: published 23.03.2022 / Novikov D.G., Zolotov A.N., Kirichenko N.A., Mordyk A.V.; Applicant Omsk State Medical University: 20: fig. Text: direct (In Russ.)].
12. Мордык А.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г., Кириченко Н.А., Пахтусова П.О., Птухин А.О. Нетозформирующая способность нейтрофилов у пациентов с ограниченным и распространенным туберкулезным процессом. *Туберкулез и болезни легких* 2023; 101 (3): 78–86. [Mordyk A.V., Zolotov A.N., Novikov D.G., Kirichenko N.A., Pakhtusova P.O., Ptukhin A.O. NETosis-forming ability of neutrophils in patients with limited and disseminated tuberculous lesions. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2023; 101 (3): 78–86 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-78-86>.
13. De Melo M.G.M., Mesquita E.D.D., Oliveira M.M., Silva-Monteiro C. et al. Imbalance of NET and Alpha-1-Antitrypsin in Tuberculosis Patients Is Related With Hyper Inflammation and Severe Lung Tissue Damage. *Front. Immunol.* 2019; (9): 3147. doi: 10.3389/fimmu.2018.03147.
14. Мордык А.В., Золотов А.Н., Новиков Д.Г. и др. Возрастные особенности формирования внеклеточных ловушек нейтрофилов у здоровых лиц и больных туберкулезом. *Вестник современной клинической медицины* 2023; 16 (6): 37–45. [Mordyk A.V., Zolotov A.N., Novikov D.G. et al. Age-related differences of forming neutrophil extracellular traps in healthy individuals and in tuberculosis patients. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2023; 16 (6): 37–45 (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2023.16(6).37-45.
15. Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е., Карпов О.И., Амосова Е.А. Персонализированный подход к диагностике туберкулеза при трудноинтерпретируемых результатах туберкулинодиагностики. *Туберкулез и болезни легких* 2014; (8): 24–25. [Borodulina E.A., Akhmerova T.E., Karpov O.I., Amosova E.A. A personalized approach to diagnosing tuberculosis when tuberculin diagnostic results are difficult to interpret. *Tuberculosis and lung diseases* 2014; (8): 24–25 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-8-24-25>.

Поступила в редакцию: 19.09.2024 г.

Сведения об авторах:

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

Иванова Ольга Георгиевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: olga-ivanova1969@mail.ru; ORCID 0000-0003-0208-3017;

Новиков Дмитрий Георгиевич — кандидат медицинских наук, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com; ORCID 0000-0002-4339-2222;

Золотов Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: azolotov@mail.ru; ORCID 0000-0002-6775-323X;

Романова Мария Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: rmari1@mail.ru; ORCID 0000-0002-1775-6078.

Клинико-рентгенологическая и видовая характеристика микобактериальной инфекции

М.В. Павлова¹, А.В. Козлячкова¹, Е.В. Истомина¹, О.Ю. Жукова¹,
Л.И. Арчакова^{1,2}, О.Н. Фомин¹, П.К. Яблонский^{1,2}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский государственный университет

Clinical radiologic and species characterisation of mycobacterial infection

M. Pavlova¹, A. Kozlyachkova¹, E. Istomina¹, O. Zhukova¹, L. Archakova^{1,2},
O. Fomin¹, P. Yablonskiy^{1,2}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

В последние годы в связи с совершенствованием диагностики легочных заболеваний, в том числе микобактериальной инфекции, диагноз микобактериоза подтверждается значительно чаще. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы 259 медицинских карт с бактериологически подтвержденным диагнозом «микобактериоз» за период с 2022 по 2023 г. 185 пациентов были исключены из исследования: пациенты наблюдались в других учреждениях; в двух наблюдениях установлен диагноз «микобактериоз сустава»; 2 пациента были младше 18 лет; у 28 пациентов выявлено сочетание микобактериоза и ВИЧ-инфекции; 72 пациента имели сочетание туберкулеза легких на момент обследования или перенесенного в прошлом, и микобактериоза; у остальных 11 пациентов однократное выделение НТМБ из мокроты не позволило подтвердить диагноз микобактериоза легких. В исследование включены 74 пациента с доказанным микобактериозом органов дыхания, которые наблюдались в амбулаторно-поликлиническом отделении СПбНИИФ. **Результаты.** Среди 74 пациентов с доказанным микобактериозом органов дыхания преобладали женщины — 57 (77%), мужчин было 17 (23%), пациен-

ты среднего и пожилого возраста составили 63,5%. Заболеваемость микобактериозом в 62,2% была вызвана НТМБ *avium*. Частыми возбудителями микобактериоза легких у пациентов среди медленно растущих микобактерий являлись микобактерии MAC (62,2%), среди быстрорастущих — *abscessus* (2,6%). Симптомы интоксикации наблюдались более чем у половины пациентов. Из сопутствующих заболеваний чаще была диагностирована ХОБЛ — у 22 человек (29,7%). При рентгенологическом обследовании у пациентов наиболее часто определялись диссеминированные и инфильтративные процессы в легких: у 36 (48,6%) и 35 (47,3%) пациентов соответственно. Бронхоэктазы зарегистрированы у 34 больных (45,9%), из них сочетание бронхоэктазов с диссеминацией наблюдались у 27 (79,4%). **Заключение.** В исследуемой группе заболеваемость микобактериозом в основном вызвана НТМБ *avium*. Частыми возбудителями микобактериоза легких у пациентов среди медленно растущих микобактерий являлись микобактерии MAC (62,2%), среди быстрорастущих — *abscessus* (2,6%). По представленным данным чаще болеют женщины в возрасте 45 лет и старше. Патогномоничные симптомы относительно микобактериоза легких отсутствуют.

Ключевые слова: микобактериоз легких, нетуберкулезные микобактерии (НТМБ), рентгенологические паттерны: диссеминация, инфильтраты, бронхоэктазы

Summary

Lately, due to improved diagnostics of pulmonary diseases, incl. mycobacterial infection, the mycobacteriosis diagnosis is significantly more frequently confirmed.

Materials and methods. 259 medical records of patients with bacteriologically confirmed mycobacteriosis diagnosis (throughout 2022-2023) have been reviewed. 185 patients have been excluded from the study, since they were under care at other medical institutions, in 2 cases mycobacterial infection of joints was diagnosed, 2 patients were under 18, 28 patients had a combination of mycobacterial infection and HIV, 72 a combination of pulmonary TB (either as of the moment of examination or previously) and mycobacteriosis, and in the remaining 11 patients non-TB mycobacteria have been isolated from sputum only once, hence the pulmonary mycobacteriosis diagnosis could not be confirmed. 74 patients with proven diagnosis of mycobacterial infection of the respiratory system were included into the study, these patients were under care in the out-patient department of St Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology. **Results.** Out

of 74 patients with confirmed mycobacterial infection of the respiratory system 57 (77%) were females and 17 (23%) males; 63.6% were patients of middle age and seniors. In 62.2% cases mycobacterial infection was caused by NTM *avium*. Frequently, pulmonary mycobacteriosis was caused by slowly growing MAC (62.2%), or rapidly growing *M. abscessus* (2.6%). More than half of patients demonstrated intoxication symptoms. Out of concomitant diseases, COPD was diagnosed mostly (22 patients, or 29.7%). X-ray examination most often revealed disseminated and infiltrative processes in the lungs: 36 (48.6%) and 35 (47.3%) patients, respectively. Bronchoectases were registered in 34 patients (45.9%), of those 27 patients (79.4%) had a combination of bronchiectasis and dissemination. **Conclusion:** In the group under study, mycobacteriosis was caused mainly by NTM *avium*. Frequently, pulmonary mycobacteriosis was caused by slowly growing MAC (62.2%), or rapidly growing *M. abscessus* (2.6%). Based on the data presented, females of 45 years of age and older are more prone to mycobacteriosis. There were no pathognomonic signs of pulmonary mycobacteriosis.

Keywords: pulmonary mycobacteriosis, non-TB mycobacteria (NTM), radiologic patterns: dissemination, infiltrates, bronchoectases

Введение

В последние годы в связи с совершенствованием диагностики легочных заболеваний, в том числе микобактериальной инфекции, диагноз микобактериоза ставится значительно чаще. По данным литературы около 2% пациентов с первоначальным диагнозом туберкулеза не отвечали на антибактериальную терапию [1]. Ранее больные микобактериозом легких изолировались как от больных туберкулезом, так и от населения в целом. В дальнейшем проводились и усовершенствовались различные исследования для улучшения понимания патофизиологических механизмов заболеваний, вызванных НТМБ [1–5].

С появлением новых методов диагностики возбудителя, в том числе с помощью инструментальных методов, стало возможным улучшить диагностику таких заболеваний, как туберкулез и микобактериоз [6, 7]. При попадании в организм человека НТМБ могут вызывать поражение различных органов и систем: легких, кожи, опорно-двигательной и лимфатической системы. Преобладающими в структуре НТМБ, выделенных от пациентов на территории Санкт-Петербурга и Северо-Запада РФ, являлись медленно растущие микобактерии *avium*, *intracellulare* [8, 9]. Наиболее часто возникали поражения дыхательной системы. В Россий-

ской Федерации не ведется официальной статистики по распространенности и структуре микобактериозов. По данным Центрального научно-исследовательского института г. Москвы [1] при анализе 100 медицинских карт пациентов с заболеваниями респираторной системы и однократно выделенными НТМБ было установлено, что наиболее часто из мокроты выделялись медленно растущие НТМБ: *avium*, *gordoniae*, *xenopi*, *kansasii*. По данным Новосибирского НИИ туберкулеза МЗ РФ с 2013 по 2015 г. отмечен рост заболеваний, вызванных медленно растущими НТМБ, более чем в 4 раза [1]. Легкие являются органом-мишенью для НТМБ, и их поражение предполагает различные клинические проявления, которые негативно влияют на пациентов.

Микобактериоз легких диагностируется на основании клинических, рентгенологических и микробиологических критериев. По данным иностранной литературы [7, 8] возбудителями микобактериоза также являются НТМБ *avium* и *intracellulare*, чаще заболевание встречается в таких рентгенологических формах, как фиброзно-кавернозная, узловатая бронхоэктазия и гиперчувствительный пневмонит [10–13].

В связи с широким спектром видов НТМБ, отсутствием специфической клинической картины заболеваний легких, вызываемых данными бактериями, схожестью рентгенологических изменений с другими

заболеваниями легких достоверное подтверждение диагноза микобактериоза легких должно быть бактериологически подтверждено. Для получения новой информации мы провели ретроспективный анализ обследованных пациентов с микобактериозом.

Проанализированы медицинские карты пациентов с бактериологически подтвержденным диагнозом «микобактериоз легких» за период с января 2022 по декабрь 2023 г. Обследование всех больных выполнялось в соответствии с клиническими рекомендациями «Микобактериозы органов дыхания» от 2022 года.

Цель исследования

Определить клинико-рентгенологические и микобактериологические особенности микобактериозов органов дыхания.

Материалы и методы исследования

Проанализированы медицинские истории болезни 259 пациентов с микобактериозом легких. Наиболее часто диагностирован микобактериоз легких, вызванный НТМБ *avium* (156 пациентов); у 20 пациентов — *intracellulare*, столько же больных выделяли *Lentiflavum*; у 10 пациентов заболевание было вызвано *abscessus*. В единичных случаях выделены *M. szulgai*, *M. peregrinum*, *M. neoaurum*, *M. mageritense* и *M. gordonii*.

Критерии исключения: пациенты из других учреждений. 185 пациентов исключены из исследования: 2 пациента были с диагнозом «микобактериоз сустава», 2 пациента были младше 18 лет; сочетание микобактериоза и ВИЧ-инфекции выявлено у 28 человек, 72 пациента имели диагноз туберкулеза легких на момент обследования или перенесенного в прошлом и микобактериоза, у остальных 11 больных однократное выделение НТМБ из мокроты не позволило подтвердить диагноз микобактериоза.

Критерии включения: пациенты, обследованные и наблюдающиеся в амбулаторно-поликлиническом отделении СПбНИИФ; анализ проведен 74 пациентам с доказанным микобактериозом органов дыхания.

Результаты исследования

С учетом критериев включения дальнейший анализ проведен у 74 пациентов с доказанным микобактериозом органов дыхания. В анализируемой группе преобладали женщины — 57 (77%); мужчин было 17 (23%). Каждый пациент отнесен к возрастной группе согласно ВОЗ: в группу молодого возраста — 21 (28,4%) человек; в группу среднего возраста — 21 (28,4%); в группу пожилого возраста — 26 (35,1%); в группу старческого возраста — 6 (8,1%) больных. Активными курильщиками были 21 пациент (28,4%).

Исследование мокроты и смывов из трахеобронхиального дерева на МБТ и НТМБ выполнялось молекулярно-генетическим, бактериоскопическим и культуральными методами. Положительный результат из мокроты, полученный дважды, у 23,0% пациентов, из смывов с бронхов, выполненных при фибробронхоскопии, — у 40,5%, из ткани легкого, полученный при биопсии, — у 36,5% пациентов.

В исследуемой группе 54 пациентам выполнены патоморфологические исследования ткани легкого [14]. Оперативное лечение, удаление части легкого, проведено 21 пациенту (28,4%); чрезбронхиальная или криобиопсия легкого с последующим патоморфологическим исследованием биопсийного материала выполнена 43 (58,1%) больным; малоинвазивная биопсия ткани легкого проведена 10 (13,5%) пациентам. По результатам гистологического, микроскопического и бактериологического исследований ткани легкого диагноз был верифицирован. Пациенты обследованы в Институте фтизиопульмонологии в амбулаторно-поликлиническом отделении.

При обследовании наиболее часто у пациентов выявлялись жалобы на кашель в 33 (44,6%), при этом кашель с трудно отделяемой мокротой отмечали 15 пациентов (20,3%), кашель с отхождением мокроты слизистого характера был у 11 пациентов (14,9%), с отхождением мокроты гнойного характера — у 7 пациентов (9,5%).

Ухудшение общего самочувствия (утомляемость, слабость, сонливость) отмечали 12 (16,2%) пациентов. Одышка регистрировалась у 22 (29,7 %) пациентов, боли в области грудной клетки беспокоили 10 (3,5%)

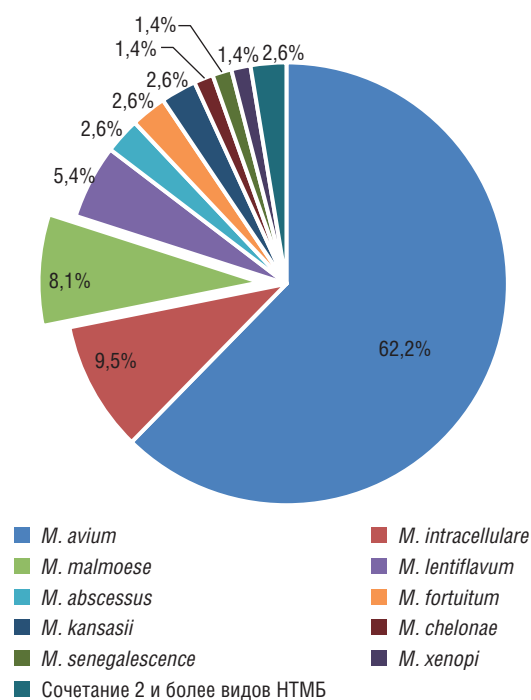


Рис. 1. Спектр нетуберкулезных микобактерий (НТМБ)

пациентов, снижение массы тела было выявлено у 8 (10,8%) человек, повышение температуры тела — у 5 (6,7%) больных. Реже встречались жалобы на кровохаркание — в 3 случаях. Не предъявляли жалоб в период обследования и лечения 22 пациента (29,7%).

Результаты видового спектра НТМБ в исследуемой группе представлены на рис. 1.

Наиболее часто выделялись НТМБ *avium* — 62,2%, вторыми по частоте были *intracellulare* — 9,5%, на третьем месте *malmoese* — 8,1%; другие виды НТМБ диагностированы у единичных пациентов.

По данным лабораторного обследования наиболее часто наблюдалось повышение СОЭ и СРБ у 44 (59,5%) и 26 (35,1%) больных соответственно, нейтропения наблюдалась у 11 (14,9%), лимфоцитоз — у 9 (12,2%) больных. Реже встречались нейтрофилез и лимфопения — у 3 (4,0%) пациентов.

При анализе сопутствующей патологии пациентов установлено, что наиболее частыми заболеваниями дыхательной системы были ХОБЛ — у 22 (29,7%) пациентов, реже хронический бронхит — у 7 (9,5%) больных, бронхиальная астма — у 5 (6,8%) больных. У 6 человек наблюдалось сочетание двух и более заболеваний респираторного тракта (8,1%). У 34 пациентов

(45,9%) отсутствовали заболевания бронхолегочной системы.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) выявлена у 5 больных (6,8%). Сопутствующие заболевания других органов и систем (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка в анамнезе, гипотиреоз) диагностированы у 21 пациента (28,4%).

При рентгенологическом обследовании двустороннее поражение легких отмечалось у 48 (64,9%) пациентов, у 26 (35,1%) больных установлен односторонний процесс в легких. Наиболее часто при одностороннем поражении изменения выявлялись в правом легком — у 18 (69,2%) больных; в левом — у 8 (30,8%). При исследовании рентгенологической картины двусторонних изменений в легких, согласно критерию Фишера–Снедекора, достоверно чаще патология наблюдалась в верхней и средней долях правого и верхней доле левого легкого ($p < 0,05$).

При анализе рентгенологической картины диагностированы диссеминированные процессы в легких у 36 (48,6%) больных, инфильтративные изменения установлены у 35 пациентов (47,3%). Сочетание бронхоэктазов с диссеминацией выявлено у 27 (75,0%) больных,



Рис. 2. Рентгенологическая характеристика изменений при микобактериозе органов дыхания

единичные очаги — у 3 (4,1%), множественные очаги имели 19 (25,7%) пациентов, деструкция легочной ткани определялась у 15 (20,3%), сформированные полости — у 4 (5,4%), внутригрудная лимфаденопатия выявлена у 5 (6,8%), плевральный выпот — у 4 (5,4%) больных (рис. 2). В 58 случаях (78,4%) определялось сочетание двух и более рентгенологических признаков.

При анализе диссеминированных процессов и половой принадлежности диссеминированные процессы в легких диагностированы у 7 (41,2%) мужчин и 39 (52,8%) женщин. Инфильтративные процессы диагностированы у 10 (28,5%) мужчин и 26 (71,4%) женщин. Таким образом, в анализируемой группе в основном диагностировались диссеминированные и инфильтративные изменения в легочной ткани и бронхоэктазы.

Анализ различных рентгенологических синдромов и возрастной структуры пациентов выявил следующее: диссеминированные процессы чаще всего наблюдались в возрасте 75–90 лет (38,9%); бронхоэктатические изменения — у пациентов в возрасте 60–74 лет (35,3%), у лиц среднего возраста (45–59 лет) чаще диагностировали инфильтративные и полостные изменения (34,3%

и 37,5% соответственно); очаговые изменения чаще выявляли у молодых людей (18–44 лет) (50,0%).

Заключение

Таким образом, основным методом диагностики микобактериозов легких является бактериологическая верификация болезни. Наиболее информативные методы — исследования смывов с бронхов и посев из операционного материала. В исследуемой группе заболеваемость микобактериозом в основном вызвана НТМБ *avium*. Частыми возбудителями микобактериоза легких у пациентов среди медленнорастущих микобактерий являлись микобактерии МАС (62,2%), среди быстрорастущих — *abscessus* (2,6%). По представленным данным чаще болеют женщины в возрасте 45 лет и старше. Патогномичные симптомы относительно микобактериоза легких отсутствуют. В анализируемой группе в основном диагностировались диссеминированные и инфильтративные процессы в легочной ткани. В 58 случаях (78,4%) определялось сочетание двух и более рентгенологических признаков.

Список литературы

1. Литвинов В.И. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. Вестник «ЦНИИТ» 2018; (2): 5–20. [Litvinov V.I. Non-tuberculous mycobacteria, mycobacteriosis. Vestnik «ЦНИИТ» 2018; (2): 5–20 (In Russ.).]
2. Анисимова А.И., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Гаврилов П.В., Соколович Е.Г. Микобактериозы легких: сложности диагностики и лечения (обзор литературы). Медицинский альянс 2020; 8 (1): 25–31. [Anisimova A.I., Pavlova M.V., Archakova L.I., Sapozhnikova N.V., Chernohaeva I.V., Gavrilov P.V., Sokolovich E.G. Mycobacteriosis of the lungs: difficulties in diagnosis and treatment (literature review). Medicinskij al'jans 2020; 8 (1): 25-31 (In Russ.).] <http://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-1-25-31>.
3. 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. [Guntupova L.D., Borisov S.E., Solov'eva I.P., Makarova M.V., Hachatur'janc E.N. Mycobacteriosis in phthisiopulmonology practice: literature review and personal experience. Prakticheskaja medicina 2011; 3 (51): 39–50 (In Russ.).]
4. 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 Ju.M. Disseminated lung diseases in the practice of a family doctor. Rossijskij semejnij vrach 2012; 16 (2): 16–22 (In Russ.).] <http://doi.org/10.17816/RFD2012216-22>.
5. Макарова М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2010: 48. [Makarova M.V. Isolation and identification of non-tuberculous mycobacteria in patients of phthisiological institutions. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2010: 48 (In Russ.).]
6. Павлова М.В., Анисимова А.И., Истомина Е.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И., Маменко И.С., Яблонский П.К. Дифференциальная диагностика микобактериальной инфекции легких. Медицинский альянс 2023; 11 (4): 55–59. [Pavlova M.V., Anisimova A.I., Istomina E.V., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I., Mamenko I.S., Yablonskiy P.K. Differential diagnosis of mycobacterial lung infection. Medicinskij al'jans 2023; 11 (4): 55–59 (In Russ.).] <http://doi.org/10.36422/23076348-2023-11-4-55-59>.
7. Яблонский П.К., Давыденкова Е.А., Серезвин И.С., Кудряшов Г.Г., Аветисян А.О., Десятник Е.А., Аванесян Г.Р. Клинический пример эффективного лечения пациента с сочетанием фиброзно-кавернозного туберкулеза и хронического аспергиллеза правого легкого. Медицинский альянс 2023; 11 (3): 35–44. [Yablonskiy P.K., Davydenkova E.A., Serezvin I.S., Kudrjashov G.G., Avetisjan A.O., Desjatik E.A., Avanesjan G.R. A clinical example of effective treatment of a patient with a combination of fibrous-cavernous tuberculosis and chronic aspergilliosis of the right lung. Medicinskij al'jans 2023; 11 (3): 35–44 (In Russ.).] <http://doi.org/10.36422/23076348-2023-11-3-35-44>.
8. Оттен Т.Ф. Микобактериоз легких: клинико-бактериологические критерии диагностики. БЦЖ о туберкулезе 1999; (3): 17–19. [Otten T.F. Mycobacteriosis of the lungs: clinical and bacteriological diagnostic criteria. BCZh o tuberkuleze 1999; (3): 17–19 (In Russ.).]
9. 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.Ju., Vjazovaja A.A., Solov'eva N.S., Kulikova O.N., Narvskaja O.V. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients with mycobacteriosis in the territories of the Northwestern Federal District of Russia.

- Tuberkulez i bolezni legkih 2019; 97 (6): 16–22 (In Russ.)). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22>.
10. Von Rhein C.F., Arbeit R.D., Horsburgh R., Ristola M.A., Waddell R.D., Tvaroha S.M. et al. Sources of disseminated Mycobacterium avium infection in AIDS. *J. Infect.* 2002; (44): 166–170. <https://doi.org/10.1053/jinf.2001.0950>.
 11. Suzuki K., Kurashima A., Tatsuno K., Kadota J.I. Clinical significance and epidemiologic analyses of Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare lung disease from post-marketing surveillance. *Respir. Investig.* 2018; 56 (1): 87–93. <http://doi.org/10.1016/j.resinv.2017.11.001>.
 12. Diel R., Ringshausen F., Richter E., Welker L., Schmitz J., Nienhaus A. Microbiological and Clinical Outcomes of Treating Non-Mycobacterium Avium Complex Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2017; 152 (1): 120–142. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.166>.
 13. Bakula Z., Kościuch J., Safianowska A., Proboszcz M., Bielecki J., van Ingen J., Krenke R., Jagielski T. Clinical, radiological and molecular features of Mycobacterium kansasii pulmonary disease. *Respir. Med.* 2018; (139): 91–100. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.04.001>.
 14. Ариэль Б.М., Земскова З.С., Шаццлло О.И. История патолого-анатомических исследований туберкулеза в НИИ фтизиопульмонологии (1923–2023). *Медицинский альянс* 2023; 11 (4): 60–74. [Arijel' B.M., Zemskova Z.S., Shacillo O.I. History of pathological studies of tuberculosis at the Research Institute of Phthisiopulmonology (1923–2023). *Medicinskij al'jans* 2023; 11 (4): 60–74 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.36422/23076348-2023-11-4-60-74>.

Поступила в редакцию: 14.10.2024 г.

Сведения об авторах:

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

Козлячкова Анна Валерьевна — клинический ординатор по специальности «фтизиатрия» ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0009-0000-5317-3034;

Истомина Евгения Викторовна — врач-фтизиатр ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0000-0003-0477-7338;

Жукова Ольга Юрьевна — биолог бактериологической лаборатории ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0009-00006912-3991;

Арчакова Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: spbniif_a@mail.ru; ORCID 0000-0002-7988-8510;

Фомин Олег Николаевич — заведующий отделением ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ORCID 0009-0006-4772-9853;

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

Факторы риска летальных исходов при вирус-ассоциированных поражениях легочной ткани

Е.С. Вдоушкина¹, Е.А. Бородулина¹, Е.А. Курдюкова², С.А. Зубакина³

¹Самарский государственный медицинский университет

²Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток

³Тольяттинская городская клиническая больница № 2 им. В.В. Баныкина

Risk factors for fatal outcomes in virus-associated lung tissue lesions

E. Vdoushkina¹, E. Borodulina¹, E. Kurdyukova², S. Zubakina³

¹Samara State Medical University

²Institute for Automation and Control Processes, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, Vladivostok

³Togliatti City Clinical Hospital No. 2 named after V.V. Banykin

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Эпидемии и пандемии острых респираторных вирусных заболеваний стали повторяться с определенной периодичностью и с разным масштабом распространения. Наиболее крупной пандемией за последнее столетие стало распространение «уханьского» штамма коронавируса, которая до сих пор анализируется с целью получения научных данных и извлечения ценного опыта. **Цель исследования:** выделить предикторы неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции с поражением легочной ткани. **Материалы и методы исследования.** Изучены истории болезни 295 пациентов с «ковидной пневмонией», находившихся на стационарном лечении. Проведены все общеклинические (лабораторные, рентгенологические и инструментальные) исследования. Сформировано две группы исследования: 1-я группа — выжившие (группа контроля), 2-я группа — умершие (группа изучения).

Результаты. В группе умерших пациентов статистически значимыми критериями с высокими шансами были положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 (80,77%) (ОШ 7,42, ДИ [3,873; 15,033]), сопутствующая патология — 96,2% ($p < 0,05$), среди которой преобладал сахарный диабет 2-го типа (37,2%; $p < 0,05$), ожирение (70,5%; $p < 0,05$), ишемическая болезнь сердца (57,7%; $p < 0,05$), хронические болезни почек (42,3%; $p < 0,05$) и желудочно-кишечного тракта (67,9%; $p < 0,05$), IQR 3. Дыхательная недостаточность III степени повышала риск смерти в 15,43 раза (ДИ [5,3585; 54,7184]) ($p < 0,05$). **Заключение.** По результатам анализа данных у пациентов, поступающих на стационарное лечение, наиболее значимыми, оказывающими влияние на дальнейший исход, были заболевания обменного характера и сердечно-сосудистой системы. Использование выявленных предикторов летального исхода позволяет в период пандемии корректировать показания к госпитализации.

Ключевые слова: пневмония, вирус, респираторная инфекция, смертность, SARS-CoV-2, факторы риска смерти, летальность

Summary

Epidemics and pandemics of acute respiratory viral diseases began to recur with a certain frequency and at various scales. The largest pandemic of the last century was the spread of the “Wuhan” strain of coronavirus, which is still being analyzed to obtain scientific data and gain valuable experience. **The aim of the study** is to highlight the causes of unfavorable outcomes of coronavirus infection with damage to lung tissue. **Material and methods.** The medical histories of 295 patients with “Covid pneumonia” who were hospitalized were studied. All general clinical (laboratory, radiological and instrumental) tests were carried out. Two study groups were formed: 1st group — survivors (control group), 2nd group — deceased (study group).

Results. In the group of deceased patients, statistically significant criteria with high odds were a positive PCR test for SARS-CoV-2 (80.77%) (OR 7.42, CI [3.873; 15.033]), concomitant pathology — 96.2% ($p < 0.05$), among which type 2 diabetes mellitus (37.2%, $p < 0.05$), obesity (70.5%, $p < 0.05$), coronary heart disease (57.7%, $p < 0.05$), chronic kidney (42.3%, $p < 0.05$) and gastrointestinal tract (67.9%, $p < 0.05$) diseases, IQR 3. Respiratory failure grade 3 increased the risk of death by 15.43 (CI [5.3585; 54.7184]) ($p < 0.05$). **Conclusion.** According to the results of the analysis of data in patients admitted for inpatient treatment, the most significant diseases affecting the further outcome were diseases of a metabolic nature and of cardiovascular system. The use of identified predictors of death makes it possible to adjust the indications for hospitalization during a pandemic.

Keywords: pneumonia, virus, respiratory infection, mortality, SARS-CoV-2, risk factors for death, mortality

Введение

Современный мир в последнее десятилетие столкнулся с несколькими вспышками вирусных инфекций, приводящих к высокой заболеваемости и смертности населения. Появляются новые заболевания, прежде всего инфекционного генеза, ранее неизвестные и в том числе искусственно создаваемые. Влиянием объективных факторов (воздушно-капельный путь передачи, высокая вирулентность возбудителей) объясняется высокая заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями. Течение инфекций имеет различную степень выраженности клинических проявлений, а причиной смерти пациентов с вирусными респираторными заболеваниями чаще всего являются обширные двусторонние поражения легочной ткани [1, 2]. В периоды их распространения встречаются и внебольничные пневмонии иного генеза, что требует выявления особенностей поражений легких при таких заболеваниях [3, 4]. Пандемия COVID-19 стала чрезвычайной ситуацией международного значения, и в настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, поиск доказательных методов лечения [5–7]. Появляются новые штаммы вирусов, знания о которых недостаточны, схемы лечения часто изменяются в силу их несовершенства [8].

На конец 2023 года была выпущена 18-я версия временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции [5]. Вспышки вирусных инфекций обуславливают напряженный объем и режим работы медицинских организаций, при этом возможны диагностические ошиб-

ки. Учитывая стремительные темпы распространения инфекционных заболеваний, необходимо совершенствование выявления этиологии, поиск предикторов неблагоприятного течения [9, 10], а также разработка высокоэффективных способов не только лечения, но и предупреждения вспышек инфекций.

Цель исследования

Выделить предикторы неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции с поражением легочной ткани (на примере COVID-19).

Материалы и методы исследования

Проведен анализ историй болезни 295 пациентов с диагнозом COVID-19, находившихся на стационарном лечении во вновь организованных «ковид-госпиталях» в период 2020–2022 гг. Сформированы группы: 1-я группа (выжившие) — 217 пациентов, выписанных из стационара с улучшением, 2-я группа (умершие) — 78 пациентов с летальным исходом.

Критерии включения: возраст госпитализированных больше 18 лет, диагноз коронавирусной инфекции COVID-19: вирус идентифицирован (U07.1) или не идентифицирован (U07.2), осложненный вирусной пневмонией, обнаружение РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из назального и назофарингеального отделов, признаки двусторонней вирусной пневмонии по данным КТ, информированное согласие пациента. Исследование одобрено комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол № 262 от 27.03.2023). Были изучены возрастные, анамнестические, клинические, лабораторные

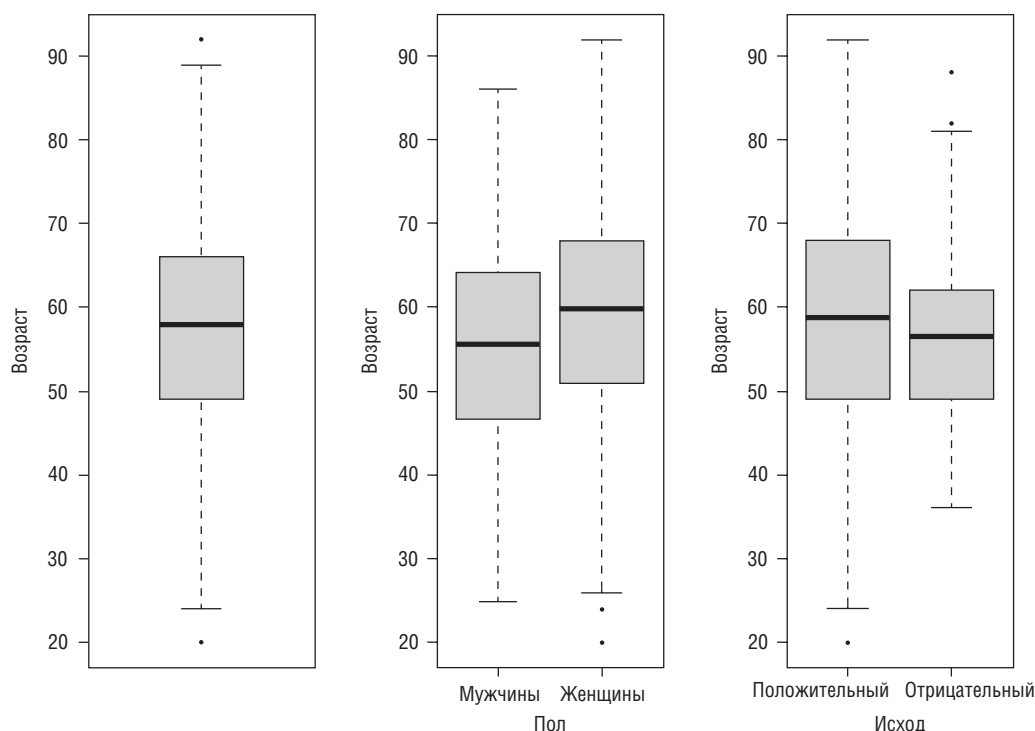


Рисунок. Распределение пациентов по возрасту в зависимости от пола и исхода заболевания

данные. Анализ оцениваемых показателей проведен в рамках одномоментного исследования. Для этиологической верификации РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот с помощью зарегистрированных в России тест-систем исследовали мазки из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки. Все данные о пациентах вносились в стандартизированные базы данных для пациентов с COVID-19, использовано 80 показателей [2–5]. Оценка тяжести состояния и лечение пациентам проводились в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции.

Для обработки данных использованы статистические критерии: Шапиро–Уилка, хи-квадрат, Фишера, Стьюдента, Манна–Уитни, коэффициент ранговой корреляции Кендалла. Для оценки значимости различий между классами с благоприятным и неблагоприятным исходами для переменной «возраст» использовался параметрический *t*-критерий Стьюдента, для остальных количественных переменных использовался непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Качественные переменные оценивались с помощью тестов хи-квадрат и/или Фишера. Характер распределения значений переменных при благоприятном и неблагоприятном исходах оценивался с использованием минимума (*min*), максимума (*max*), среднего (*mean*), стандартной ошибки (*se*) и 95% доверительного интервала для него (*ДИ*), а также медианы (*median*),

первого и третьего квартилей (*Q1*, *Q3*), межквартильного диапазона (*IQR*). Результаты были оценены как статистически значимые при $p < 0,05$. Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (*ОШ*) с расчетом 95% доверительного интервала (*ДИ*). Реализация анализа и обработка данных осуществлялись с помощью IDE R Studio (Version 4.3.1).

Средний возраст пациентов в 1-й группе составил $58,115 \pm 0,918$ (*ДИ* [56,31; 59,93]), во 2-й группе — $56,679 \pm 1,229$ (*ДИ* [54,23; 59,13]). В обеих группах преобладали женщины, в 1-й группе — 62,2% ($n=135$), во 2-й группе — 56,4% ($n=44$) (рисунок).

Результаты

РНК вируса SARS-CoV-2 среди поступивших на стационарное лечение выявлялся среди умерших в два раза чаще 80,77% ($n=63$) по сравнению с выжившими 35,9% ($n=78$) ($p < 0,05$; *ОШ* 7,42, *ДИ* [3,873; 15,033]).

Контакт с больными COVID-19 подтвержден в одинаковой степени в 1-й группе в 22,6% случаев ($n=49$), во 2-й группе — в 29,5% ($n=23$) ($p=0,29$; *ОШ* 1,43, *ДИ* [0,761; 2,651]).

У большинства больных давность появления симптомов COVID-19 перед госпитализацией составляла до 7 суток: в 1-й группе — у 70,51% ($n=153$) пациентов, во 2-й группе — у 61,54% ($n=48$) ($p=0,188$, *ОШ* 0,67, *ДИ* [0,377; 1,2]). Влияния давности возникновения

Оценка значимости различий (критерий Манна–Уитни) между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходами

Показатель	p-value	Median		Q1-Q3 (IQR)		Min-max	
		1-я группа (n=217)	2-я группа (n=78)	1-я группа (n=217)	2-я группа (n=78)	1-я группа (n=217)	2-я группа (n=78)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,01803	7,001	7,45	4,3–8,1 (3,8)	4,9–11,3 (6,325)	1,2–55,3	0,9–35
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	0,04614	20	25,5	12–32 (20)	12,75–37,75	2–80	2–72
Сегментоядерные нейтрофилы, %	2,026e–06	67	75	60–74 (14)	65,5–79 (13,5)	32–86	49–92
Эозинофилы, %	9,723e–10	1	0	0–2 (2)	0–0 (0)	0–6	0–4
Лимфоциты, %	8,07e–06	22	14,5	14–29 (15)	11–21 (10)	3–55	2–43
Моноциты, %	0,009636	5	5	4–7 (3)	3–6 (3)	0–14	2–10
Креатинин, ммоль/л	0,05468	79,6	82,45	66,4–94,5 (28,1)	72,62–103,72 (31,1)	34,6–201,8	45,5–412
Фибриноген, г/л	0,004462	4,5	4,9	4,2–4,9 (0,7)	4,4–5,3 (0,925)	1,8–7,8	3,1–6,1
Глюкоза, ммоль/л	2,428e–09	6,23	8,81	5,23–7,93 (2,7)	6,947–12,125 (5,178)	3,03–39,89	3,19–26,5
Общий белок, г/л	0,0009718	67	63,9	62–72 (10)	60–67,6 (7,4)	9–85	48,2–84,4
Аланинаминотрансфераза, ед./л	0,09087	32,7	38,35	23,2–51,3 (28,1)	24,75–61,7 (36,95)	9–85,4	7–2400
Аспаратаминотрансфераза, ед./л	2,076e–06	37,84	45,6	23,2–47,5 (24,3)	31,5–68,6 (37,1)	12,4–147,6	12,6–1246
Билирубин общий, мкмоль/л	0,00196	11,8	12,75	10,2–13 (2,8)	11–14,6 (3,6)	3,8–27,9	4,7–87,0
C-реактивный белок, мг/л	1,568e–05	51,81	121,25	18,12–117,96 (99,84)	40,37–178,15 (137,78)	0,21–395	3,47–291,82
Мочевина, ммоль/л	3,067e–05	5,5	7,05	4,3–7,0 (2,7)	5,225–9,275 (4,05)	1,9–30,5	2,7–26,1
Международное нормализованное отношение	0,5498	1,13	1,1	1,05–1,165 (0,115)	1,01–1,205 (0,195)	0,9–3,11	0,09–1,9

симптомов при обращении в стационар на определенный исход заболевания не выявлено. Среди лиц, получавших лечение до поступления в стационар [в 1-й группе — 81,56% (n=177), во 2-й группе — 96,15% (n=75) пациентов], жаропонижающие препараты принимали 57,6% (n=102) в 1-й группе и 83,3% (n=65) во 2-й группе (p<0,05, ОШ 5,6058; ДИ [2,8547; 11,7607]). Неблагоприятный исход в случае лечения жаропонижающими препаратами наблюдался значимо чаще (p<0,05; ОШ 5,6, ДИ [2,855; 11,761]). Антибактериальные препараты принимали амбулаторно 58,52% (n=127) в 1-й группе и 62,8% (n=49) во 2-й группе, что никак не повлияло на исход (p=0,59; ОШ 1,197, ДИ [0,682;

2,125]). Противовирусные препараты в 1-й группе до поступления в стационар принимали 29,4% (n=64) и 37,18% (n=29) пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно, их влияние на исход не выявлено (p=0,267; ОШ 1,413, ДИ [0,787; 2,515]).

Сопутствующая патология установлена в 82,37% случаев (n=243), в 1-й группе — 77,4% (n=168), во 2-й — 96,2% (n=75). Межквартильный интервал (IQR) по наличию сопутствующей патологии для 1-й группы составил 1, для 2-й группы — 3, в среднем два заболевания. Наличие сопутствующей патологии значимо увеличивало вероятность неблагоприятного исхода (p<0,05). Статистически значимо влияли

на исход, увеличивая летальность, сахарный диабет 2-го типа ($p < 0,05$): 37,2% ($n=29$) в группе умерших пациентов (2-я группа) против 15,2% ($n=33$) в 1-й группе; ожирение ($p < 0,05$): 70,5% ($n=55$) во 2-й группе против 8,29% в 1-й группе ($n=18$); ишемическая болезнь сердца ($p < 4,115e-12$): 57,7% случаев во 2-й группе ($n=45$) против 16,2% ($n=35$) в 1-й; хронические болезни почек ($p < 0,05$): 42,3% ($n=33$) и желудочно-кишечного тракта ($p < 0,05$): 67,9% ($n=53$) против 8,3% ($n=18$) и 13,8% ($n=30$) соответственно; хроническая обструктивная болезнь легких ($p < 0,05$): 8,33% ($n=6$) против 0,92% ($n=2$, ОШ 8,876741, ДИ [1,544; 91,892]); гипотиреоз ($p < 0,05$): 7,69% ($n=6$) против 1,38% ($n=3$, ОШ 5,900529, ДИ [1,223; 37,392]).

Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе отмечались в 1-й группе в 3,69% случаев ($n=8$), во 2-й группе — в 11,54% случаев ($n=9$), оказали влияние на исход ($p < 0,05$; ОШ 3,391, ДИ [1,113; 10,531]). Онкологические заболевания были у 3,23% пациентов 1-й группы и у 10,26% пациентов 2-й группы, их присутствие, несмотря на малую представленность в данном исследовании, также оказалось значимым для неблагоприятного исхода ($p < 0,05$; ОШ 3,411, ДИ [1,039; 11,483]). Гипертоническая болезнь [в 1-й группе — 48,38% ($n=105$), во 2-й группе — 76,9% ($n=60$)] значимо влияла на исход с увеличением летальности ($p < 0,05$).

При анализе жалоб при поступлении пациентов в стационар статистически значимыми для умерших были повышение температуры тела — 89,7% против 60,8% ($p < 0,05$), одышка — 89,7% против 74,2% ($p < 0,05$), боли в мышцах — 32,1% против 7,4% ($p < 0,05$).

При оценке данных эмпирической визуальной градации степени поражения по КТ неблагоприятный исход определяло обширное (71,43%) поражение легочной ткани (КТ-4), которое увеличивало вероятность неблагоприятного исхода в 7,8 раза ($p < 0,05$; ОШ 7,763, ДИ [2,154; 35,043]); при КТ-1 в сравнении с большим поражением летальность значимо уменьшалась ($p < 0,05$; ОШ 0,409, ДИ [0,212; 0,758]). У пациентов 2-й группы были отмечены осложнения: пневмоторакс (23%; $n=18$), гидроторакс (11,54%; $n=9$), гидроперикард (5,13%; $n=4$), пневмомедиастинум (2,56%; $n=2$), что ухудшало прогноз течения заболевания.

Практически все пациенты (98,6%) при поступлении имели дыхательную недостаточность (ДН) различной степени тяжести. В группе умерших достоверно чаще была ДН III степени — в 26,9% случаев ($n=21$), в группе выживших — в 2,3% случаев ($n=5$). Значимых различий по результатам исхода при ДН I и ДН II не отмечено.

Кислородную поддержку в виде неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) получали в 1-й группе 5,52% ($n=12$) пациентов, 16,7% ($n=2$) из них были переведены

на инвазивную вентиляцию (ИВЛ) с последующей положительной динамикой. Во 2-й группе НИВЛ получали 69,2% ($n=54$), режим ViPAP начинали в сроки от 2 до 11 сут от момента поступления (в среднем 6,6 сут), режим CPAP начинали в сроки от 1 до 35 сут, в среднем 4,7 сут. Сроки нахождения на ИВЛ составили от 1 до 43 сут, в среднем 11 сут.

По результатам клинического и биохимического анализов крови были выявлены значимые отличия по некоторым показателям (таблица).

Обсуждение результатов

Попытка выделения значимых критериев из доступных данных обследования для прогноза летального исхода дала возможность выявить значимое подтверждение в наличии сопутствующих заболеваний у пациентов, и чаще это наличие двух и более заболеваний, отягощающих течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2; наиболее значимо влияли на дальнейший исход заболевания обменного характера и сердечно-сосудистые патологии. Так, у лиц с положительным анализом (80,77%) ПЦР-теста на обнаружение РНК SARS-CoV-2 ($p < 0,05$) сопутствующая патология присутствовала в 96,2% случаев ($p < 0,05$), среди которой преобладал сахарный диабет 2-го типа (37,2%; $p < 0,05$), ожирение (70,5%; $p < 0,05$), ишемическая болезнь сердца (57,7%; $p < 0,05$), хронические болезни почек (42,3%; $p < 0,05$) и желудочно-кишечного тракта (67,9%; $p < 0,05$).

Сроки обращения в целом не показали значимого влияния на летальность, однако у пациентов, поступивших в стационар с явлениями дыхательной недостаточности III степени, изначально было более тяжелое и прогрессирующее течение заболевания, их оказалось 26,9% от всех умерших, что в 15,43 раза (ДИ [5,3585; 54,7184]) повышает шансы летального исхода ($p < 0,05$).

Заключение

Коронавирусная инфекция характеризовалась масштабным поступлением пациентов на стационарное лечение, при этом у лиц с отягощенным анамнезом по заболеваниям обменного характера и сердечно-сосудистой патологии чаще отмечалось нарастание отрицательной динамики и была выше смертность независимо от возраста. Подобные наблюдения позволяют разработать единые подходы к построению обоснованной математической модели для снижения рисков смерти к стратификации ведения пациентов с риском неблагоприятного исхода.

Источник финансирования. Работа частично финансировалась при поддержке Минобрнауки, гос. задание ИАПУ ДВО РАН № FFW-2021-0004.

Список литературы

1. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Apr 7; 323 (13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15; 395 (10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии. *Acta biomedica scientifica* 2021; 6 (1): 40–47. [Borodulina E.A., Vasneva J.P., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyeva L.V. Features of hematological and hemostasiological parameters in coronavirus infection COVID-19 and community-acquired pneumonia. *Acta biomedica scientifica* 2021; 6 (1): 40–47 (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.6.
4. Иевлев Е.Н., Бадахшина Р.Р., Данилов Т.В. Факторы риска, способствующие возникновению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. *Modern Science* 2020; 12 (2): 109–111. [Ievlev E.N., Badakhshin R.R., Danilov T.V. Risk factors contributing to the emergence of a new coronavirus infection (COVID-19) of moderate and severe severity. *Modern Science* 2020; 12 (2): 109–111 (In Russ.)].
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Состав рабочей группы: Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Версия 18 (18.10.2023). [Ministry of Health of the Russian Federation. The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The composition of the working group: Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. et al. Version 18 (18.10.2023). (In Russ.)].
6. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229):1033-1034. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30628-0.
7. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061–1969. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
8. Грибова В.В., Кульчин Ю.Н., Петряева М.В. и др. Интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений в дифференциальной диагностике и лечении COVID-19. *Вестник Российской академии наук* 2022; 92: (8): 781–789. [Gribova V.V., Kulchin Yu.N., Petryaeva M.V. et al. An intelligent medical decision support system for differential diagnosis and treatment of COVID-19. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk* 2022; 92: (8): 781–789 (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0869587322080047.
9. Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД). *Кардиология* 2020; 60 (11): 35–41. [Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V. How to evaluate the results of treatment of patients with new coronavirus infection (COVID-19). The Scale Of Assessment Of The Clinical Condition (SHOCK–COVID). *Kardiologija* 2020; 60 (11): 35–41 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2020.11.n1439.
10. Саливончик Д.П., Курман Т.А. Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне инфекции COVID-19. *Проблемы здоровья и экологии* 2023; 20 (4): 78–86. [Salivonchik D.P., Korman T.A. Predictors of an unfavorable outcome in patients with severe pneumonia on the background of COVID-19 infection. *Problemy zdorov'ja i jekologii* 2023; 20 (4): 78–86 (In Russ.)] doi: 10.51523/2708-6011.2023-20-4-10.

Поступила в редакцию: 02.07.2024 г.

Сведения об авторах:

Вдоушкина Елизавета Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, Самара, Чапаевская ул., д. 89; e-mail: e.s.vdoushkina@samsmu.ru; ORCID 0000-0003-0039-6829;

Бородулина Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, Самара, Чапаевская ул., д. 89; e-mail: borodulinbe@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3063-1538;

Курдюкова Елена Александровна — кандидат биологических наук, главный специалист лаборатории искусственного интеллекта ФБУ «Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук»; 690041, Владивосток, ул. Радио, д. 5; e-mail: certhia@yandex.ru; ORCID 0009-0004-2563-2845;

Зубакина Снежана Алексеевна — врач-терапевт ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница № 2 им. В.В. Баныкина»; 445020, Тольятти, ул. Баныкина, д. 8; ORCID 0009-0007-3316-1977.

Клинико-рентгенологическая характеристика детей с наличием кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах

Л.В. Поддубная, Е.П. Шилова, Т.И. Петренко,
Т.А. Колпакова, А.А. Баранчукова

Новосибирский государственный медицинский университет

Clinical and radiological characteristics of children with calcinates in the intrathoracic lymph nodes

L. Poddubnaya, E. Shilova, T. Petrenko, T. Kolpakova, A. Baranchukova

Novosibirsk State Medical University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Цель исследования: изучить клинико-рентгенологические проявления туберкулезной инфекции у детей с впервые выявленными кальцинатами во внутригрудных лимфатических узлах для определения тактики ведения таких пациентов. **Материалы и методы исследования.** Изучены результаты клинико-лабораторного, рентгенологического (МСКТ ОГК) и иммунологического (пробы Манту и Диаскинтест) обследования 138 детей в возрасте до 14 лет с впервые выявленными кальцинатами во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ), наблюдавшихся в 2017–2019 гг. Выделены три группы детей: 1 — с малыми остаточными посттуберкулезными изменениями (МОИ, n=68); 2 — с большими остаточными изменениями (БОИ, n=38); 3 — с впервые выявленным туберкулезом в фазе уплотнения и начинающегося обызвествления (n=32). У всех детей отсутствовали симптомы поражения органов дыхания и признаки интоксикации. **Результаты и выводы.** В 2017–2019 гг. (скрининг детского населения с применением Диаскинтеста) на каждых трех выявленных больных активным туберкулезом приходился 1 пациент с впервые выявленными кальцинатами ВГЛУ, в 2020–2022 гг. (период эпидемических ограничений из-за COVID-19) это соотношение составило 4:1 за счет

уменьшения числа лиц с посттуберкулезными остаточными изменениями. У половины детей с МОИ и с туберкулезом в фазе обратного развития отмечали кальцинаты одной группы ВГЛУ, у детей с БОИ — в среднем в $4,7 \pm 0,8$ групп ВГЛУ. Преобладало поражение бронхопульмональной группы ВГЛУ. Контакт с больным туберкулезом в 7 раз чаще был у пациентов с активным туберкулезом в фазе обратного развития (ОШ 7,444). У большинства детей независимо от выраженности остаточных изменений и с туберкулезом в фазе обратного развития отмечена высокая степень сенсibilизации аллергенами туберкулезными. Средние сроки спонтанного излечения от туберкулеза составляют $4,4 \pm 1,6$ года, а начало формирования кальцинатов при активном туберкулезе под влиянием химиотерапии отмечено в среднем через $1,9 \pm 1,3$ года, $p < 0,05$.

Ключевые слова: туберкулез, кальцинаты, иммунологические тесты, МСКТ, посттуберкулезные остаточные изменения

Summary

Objective: to study the clinical and radiological manifestations of tuberculosis infection in children with newly diagnosed specific lesions of the intrathoracic

lymph nodes in the calcification phase. **Material and methods.** The results of clinical, laboratory, radiological (MSCT of the chest) and immunological (Mantoux and Diaskintest) examinations of 138 children up to 14 years of age with newly diagnosed calcification in the intrathoracic lymph nodes, observed in 2017–2019, were studied. Three groups of children were identified: 1 — with small residual post-TB changes (SRC, n=68); 2 — with large residual changes (LRC, n=38); 3 — with newly diagnosed tuberculosis in the consolidation and calcification phase (n=32). All children had no respiratory or intoxication symptoms. **Results and conclusions.** In 2017–2019 (screening of the pediatric population using Diaskintest), for every 3 identified patients with active tuberculosis, there was 1 patient with newly diagnosed lymph node calcifications; in 2020–2022 (the period of COVID-19 epidemic restrictions), this ratio was 4:1 due to the decreased number of patients with post-tuberculosis

residual changes. Half of the children with SRC and with tuberculosis in the phase of reverse development had calcifications in one group of lymph nodes, in children with LRC — on average in 4.7 ± 0.8 groups of intrathoracic lymph nodes. The most frequent lesion was noted of the bronchopulmonary group of lymph nodes. Contact with a tuberculosis patient was 7 times more often in children with active tuberculosis than in children with lymph node calcifications (OR=7.444). Most children, regardless of the severity of residual changes and with tuberculosis in the phase of regression, have a high degree of sensitivity to immunological tuberculosis tests. The average time of spontaneous recovery from tuberculosis was 4.4 ± 1.6 years, and the onset of calcification of active tuberculosis was 1.9 ± 1.3 years, $p < 0.05$.

Keywords: tuberculosis, calcinates, immunological tests, MSCT, post-tuberculosis residual changes

Введение

Одной из характерных черт первичного туберкулеза является склонность к самоизлечению с формированием кальцинатов в пораженных органах, что обусловлено особенностями его иммунологии и патогенеза [1, 2]. И поэтому фтизиатрам при работе с детьми приходится встречаться со сложностями определения тактики ведения пациентов с впервые выявленными кальцинатами. При наличии клинико-рентгенологических признаков активности туберкулеза у этих пациентов тактика понятна — это лечение противотуберкулезными препаратами, а сроки и место лечения определяются степенью активности туберкулеза [3, 4]. Однако, помимо активных форм заболевания туберкулезом, приходится сталкиваться с посттуберкулезными остаточными изменениями (ПТОИ) на стадии самоизлечения. В случаях, когда заболевание характеризуется отсутствием симптомов интоксикации, отсутствием синдрома воспаления при лабораторном обследовании пациентов, бывает сложно определить фазу процесса, верифицировать этиологию заболевания. В таких случаях возможны как гиподиагностика, так и гипердиагностика активности процесса [5–7]. С этим связаны сложности выбора тактики ведения и лечения пациентов. При малых размерах выявленных изменений в фазе обызвествления возможна диагностика латентной туберкулезной инфекции, подтверждаемая кожными тестами [8].

Цель исследования

Изучить клинико-рентгенологические проявления туберкулезной инфекции у детей с впервые выявленными кальцинатами во внутригрудных лимфатических узлах для определения тактики ведения таких пациентов.

Материалы и методы исследования

По данным статистических отчетов Новосибирской области оценено отношение количества случаев заболевания активным туберкулезом и зарегистрированных случаев с посттуберкулезными остаточными изменениями с 2010 по 2022 г. Этот период разделен на 4 этапа: 2010 г. (до внедрения Диаскинтеста и МСКТ), 2013–2016 гг. (внедрение этих методов в работу противотуберкулезной службы), 2017–2019 гг. (скрининг детского населения с применением Диаскинтеста), 2020–2022 гг. (скрининг детей на туберкулез в период эпидемических ограничений из-за COVID-19). Изучены результаты клинико-лабораторного, рентгенологического (МСКТ ОГК) и иммунологического (пробы Манту и Диаскинтест) обследования 138 детей в возрасте до 14 лет с впервые выявленным туберкулезом в фазе обызвествления в ВГЛУ, наблюдавшихся в областном противотуберкулезном диспансере г. Новосибирска с 2017 по 2019 г. Среди пациентов мальчики составили 53% (n=73), девочки — 47% (n=65). Распределение по возрасту показало, что детей в возрасте до 3 лет — 8 человек, 4–7 лет — 12 человек, детей препубертатного возраста (8–11 лет) — 38, подросткового возраста (12–14 лет) — 80 человек. Жалоб пациенты не предъявляли. У всех детей отсутствовали симптомы туберкулезной интоксикации и клинические симптомы поражения органов дыхания. При лабораторном исследовании патологических изменений в общем анализе крови не установлено.

На основе результатов МСКТ обследования выделены три группы наблюдения. Дети с остаточными посттуберкулезными изменениями (ПТОИ) разделены на две группы: в 1-ю включены пациенты (n=68) с ма-

лыми остаточными посттуберкулезными изменениями (МОИ); во 2-ю ($n=38$) — пациенты с большими остаточными изменениями (БОИ) [9, 10]. В контрольную 3-ю группу вошли пациенты ($n=32$) с впервые выявленным туберкулезом в фазе уплотнения и начинающегося обызвествления. Критерии исключения: наличие острых неспецифических заболеваний, обострения хронической патологии на момент проведения проб, ВИЧ-инфекция, активный локальный туберкулез, лечение по поводу активного туберкулеза в прошлом. Обработку результатов проводили методами непараметрической статистики с использованием online-калькулятора (<https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>). Для оценки различий качественных признаков использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ случаев заболевания туберкулезом и случаев с впервые выявленными ПТОИ у детей Новосибирской области в 2010–2022 гг. представлен на рис. 1. В первые годы внедрения в практическую работу фтизиатра пробы Диаскинтест (2010–2012) и применения в основном традиционной рентгенографии и линейной томографии органов грудной клетки (ОГК) соотношение числа зарегистрированных больных туберкулезом детей до 17 лет и лиц с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (кальцинатами) составляло 7,5:1. В период широкого использования пробы Диаскинтест и МСКТ ОГК при оказании специализированной помощи детям в противотуберкулезном учреждении (выборочный скрининг) отмечен рост как числа впервые выявленных больных активным туберкулезом, так и лиц с ПТОИ, при этом соотношение их в 2017 г. — 3,5:1, в 2022 г. — 4,3:1.

В 2017–2019 гг. на каждые 3 выявленных больных активным туберкулезом приходился один пациент с впервые выявленными ПТОИ (кальцинатами ВГЛУ),

что обусловлено широким применением пробы Диаскинтест и МСКТ ОГК в комплексном обследовании детей на туберкулез, позволяющем выявить даже малые патологические изменения [4, 7]. В 2020–2022 гг. на каждые 4 выявленных больных активным туберкулезом был зарегистрирован один ребенок с впервые выявленными ПТОИ, что было обусловлено эпидемическими ограничениями из-за COVID-19. Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) в 2017–2019 гг. составил 0,851, в 2020–2022 гг. — 0,999. Связь между количеством зарегистрированных больных активным туберкулезом и пациентов с посттуберкулезными остаточными изменениями прямая, сила связи высокая, $p < 0,05$. Сложившаяся ситуация требует изучения клинико-рентгенологической характеристики детей с посттуберкулезными изменениями и определения тактики наблюдения за такими детьми.

Все взятые на исследование дети ($n=138$) были вакцинированы БЦЖ/БЦЖ-М, у $87,5 \pm 3,1\%$ сформировался поствакцинальный знак (средний размер $4,8 \pm 1,1$ мм). При проведении физикального и лабораторного обследований у всех детей в группах сравнения клинических симптомов заболевания не выявлено. Результаты МСКТ ОГК представлены в табл. 1. Использование МСКТ ОГК при обследовании детей позволило оценить количество вовлеченных в процесс групп внутригрудных лимфатических узлов с наличием кальцинатов.

У половины пациентов 1-й и 3-й групп отмечали поражение одной группы лимфатических узлов с наличием кальцинатов, что у детей 2-й группы встречалось в 5 раз реже (10%), $p < 0,001$, χ^2 (табл. 1).

Наиболее часто у пациентов всех групп отмечали поражение бронхопульмональной группы ВГЛУ (51%, 76% и 56% соответственно группам). В 1-й группе у детей на 2-м и 3-м месте по частоте встречаемости были перибронхиальные и бифуркационные ВГЛУ, во 2-й группе — перибронхиальные (55%), бифуркационные (52%) и параортальные (50%), в 3-й группе указанные ВГЛУ встречались реже, чем во 2-й группе (22; 3 и 22% соответственно), $p=0,002$, χ^2 . Средний размер описанных ВГЛУ в 1-й группе составил $3,3 \pm 1,1$ мм, во 2-й — $4,8 \pm 1,6$ мм ($p=0,44$); в 3-й — $8,2 \pm 0,9$ мм, что

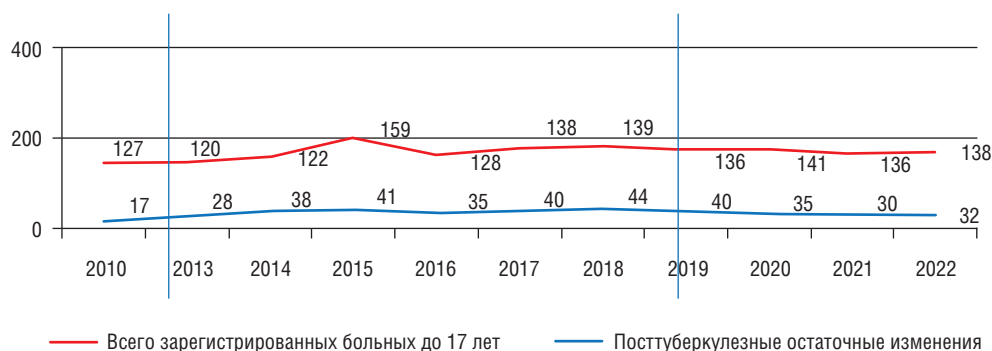


Рис. 1. Случаи заболевания активным туберкулезом и с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями у детей Новосибирской области в период 2010–2022 гг.

Выраженность остаточных изменений

Количество пораженных групп внутригрудных лимфатических узлов	1-я группа (n=68)	2-я группа (n=38)	p 1-й и 2-й гр.	3-я группа (n=32)	p 1-й и 3-й гр.	p 2-й и 3-й гр.
1	36–53%	4–10%	<0,001	16–50%	0,784	<0,001
2	22–32%	8–22%	0,216	8–25%	0,455	0,696
3	10–14%	20–53%	<0,001	6–19%	0,607	0,004
4		4–10%		2–6%		0,525
5		2–5%				
Среднее количество	2,3±0,5	4,7±0,8	0,012	1,7±0,7		

Таблица 2

Возрастная структура пациентов в сравниваемых группах

Группа	1–3 года, %	4–7 лет, %	8–11 лет, %	12–14 лет, %	Средний возраст, M±m
1-я (n=68)	–	–	19–28	49–72	9,9±1,6
2-я (n=38)	–	–	9–23,6	29–76,3	9,9±1,6
3-я (n=32)	8–25	12–37	10–32	2–6	6,4±2,6
Всего (n=138)	8–5,8	12–8,7	38–27,5	80–58	–

было значительно больше в сравнении с 1-й группой ($p=0,0008$).

У 28 пациентов, кроме изменений во ВГЛУ, определяли единичные кальцинированные очаги в легких, это были в основном пациенты 2-й и 3-й группы. Важно отметить, при определении потенциальной активности туберкулеза необходимо учитывать качественный и количественный характер рентгенологических изменений, их динамику. При рентгенологическом мониторинге пациентов 1-й и 2-й группы (6 и 12 мес) изменения оставались прежними (без динамики), у пациентов 3-й группы подтверждалась активность процесса (по нарастанию обызвествления, уменьшению размеров ВГЛУ).

Мальчики и девочки в группах сравнения встречались с одинаковой частотой (1-я группа — 33/35; 2-я группа — 22/16; 3-я группа — 18/14). Возрастная структура пациентов в группах наблюдения представлена в табл. 2.

В 1-й и 2-й группе 3/4 составили дети подросткового возраста (12–14 лет). В 3-й группе 2/3 пациентов были до 7 лет, каждый четвертый пациент — в возрасте до 3 лет, каждый третий — дошкольного возраста или младшего школьного возраста. Средний возраст детей с остаточными посттуберкулезными изменениями (малыми или большими) составил $9,9\pm 1,6$ года, а с процессом в фазе обратного развития — $6,4\pm 2,6$ года. У детей с одинаковой частотой встречали как МОИ, так и БОИ в возрасте 8–11 лет (28 и 23,6%) и в подростковом возрасте (72 и 76,3%), $p=0,634$, χ^2 .

Туберкулез в фазе обратного развития чаще был у детей в возрасте до 7 лет, чем у детей старше 8 лет

(62% и 38%, $p<0,001$, χ^2). Получена сильная связь между возрастом и признаком активного туберкулезного процесса (коэффициент Пирсона 0,803).

У детей 8–11 лет остаточные посттуберкулезные изменения встречались в 3 раза чаще, чем процесс в фазе обратного развития (ОШ 3,26; 95% ДИ 1,51–7,0). БОИ в 1,8 раза чаще определяли у детей 12–14 лет, нежели у пациентов 8–11 лет (ОШ 1,83; 95% ДИ 0,76–4,4). Локальный процесс в фазе обратного развития выявляли у детей в возрасте до 7 лет в 1,8 раза чаще, чем у детей 8–14 лет (ОШ 1,78; 95% ДИ 0,83–3,8), при этом в 2 раза чаще, чем у детей 8–11 лет (ОШ 2,17; 95% ДИ 0,98–4,82).

ПТОИ были выявлены у 106 детей при обследовании после проведения массового скрининга туберкулеза: у 91 пациента по пробе Диаскинтест, у 15 человек из контакта с больным туберкулезом по результатам проводимого мониторинга иммунодиагностических тестов. Локальный процесс в фазе обратного развития (уплотнения и начало обызвествления) был выявлен по пробе Диаскинтест у 25 пациентов и у 7 — по Манту, при этом у 1/2 пациентов (16 из 32) диагноз поставлен в результате проводимого мониторинга иммунодиагностических тестов (по увеличении реакции) у детей группы риска по туберкулезу. Таким образом, основным методом выявления детей с кальцинатами ВГЛУ являются иммунодиагностические тесты, прежде всего, проба Диаскинтест (131 из 138) и дальнейшее дообследование с применением МСКТ ОГК [4, 7].

При наблюдении за детьми из группы риска (регулярный мониторинг иммунодиагностических тестов

в динамике) возможность установить активный затихающий процесс в 6 раз выше, чем при проведении однократного обследования в год (ОШ 6,56; 95% ДИ 2,45–17,57). При проведении скрининга с применением пробы Диаскинтест по сравнению с проведением туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л возможность определения ПТОИ возрастает в 15 раз (ОШ 15,5; 95% ДИ 6,03–39,8), в том числе МОИ — в 16 раз (ОШ 16,75; 95% ДИ 5,91–47,49) и БОИ — в 13 раз (ОШ 13,63; 95% ДИ 4,26–43,64).

Из анамнеза установлено, что у детей с ПТОИ (1-й и 2-й групп) контакт с больным туберкулезом отмечен у 1/3 (39 из 106), в том числе у пациентов 1-й группы — в 34%, 2-й — у 42% ($p=0,883$, χ^2). Все дети ранее состояли на диспансерном учете у фтизиатра, большинство получали противотуберкулезные препараты (92,9 и 95,2% соответственно), в течение 3 мес — 85,7% и 93,3% соответственно. Большинство (81%) детей 3-й группы были под наблюдением у фтизиатра по поводу контакта с больным туберкулезом, причем у 2/3 был тесный семейный контакт с МБТ(+), у 13 из них с МБТ+ с МЛУ, что встречалось чаще, чем у детей 1-й и 2-й групп ($p<0,001$, χ^2) — табл. 3.

Тесный семейный контакт выявлен у 12 из 23 (52,2%) пациентов с контактом 1-й группы, у 10 из 16 (62,5%) пациентов 2-й группы и у 20 из 26 (76,9%) детей 3-й группы. У остальных детей установлен периодический контакт с больным туберкулезом (11; 6 и 6 человек соответственно).

Контакт с больным туберкулезом в 7 раз чаще был установлен у пациентов с активным туберкулезом в фазе обратного развития (ОШ 7,444, 95%

ДИ 2,82–19,67; $p<0,05$). У детей с малыми и большими остаточными изменениями не обнаружено значимой вероятности выявить контакт с больным туберкулезом ($p>0,05$, см. табл. 3).

По результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л определена длительность инфицирования МБТ детей, что представлено в табл. 4.

Рентгенологические изменения через 2–3 года после выража туберкулиновых проб диагностированы у большинства (84,4%) пациентов 3-й группы, а среди лиц 1-й и 2-й групп к этому сроку только у 45 и 39,4% соответственно ($p<0,001$, χ^2). ПТОИ у 55% детей 1-й группы и у 60,6% пациентов 2-й группы установлены в сроки от 4 до 9 лет после выража туберкулиновых проб ($p>0,05$). Средние сроки образования кальцинатов при МОИ и БОИ одинаковы ($4,4\pm 1,6$ и $4,6\pm 1,7$ года соответственно), а срок начала формирования кальцинатов при активном туберкулезе под влиянием химиотерапии значительно меньше — $1,9\pm 1,3$ года, $p<0,05$.

Диаскинтест обладает высокой чувствительностью, поскольку практически у всех больных туберкулезом дает положительный результат, а при активном туберкулезном процессе степень выраженности положительной пробы с Диаскинтестом достоверно выше, чем при кожной туберкулиновой пробе, что позволяет использовать Диаскинтест для определения активности процесса [5, 11]. У детей в группах сравнения гиперергические, выраженные и умеренные реакции встречались с одинаковой частотой, различия статистически не значимы (табл. 5).

Таблица 3

Эпидемиологический фактор (сведения о контакте с больным туберкулезом) у наблюдавшихся детей

Группа	Контакт не установлен		Контакт установлен		Отношение шансов, 95% ДИ p^*	p^* между группами
	абс. число	%	абс. число	%		
1-я (n=68)	45	66	23	34	0,341 0,17–0,68, $>0,05$	1-я и 3-я группы $<0,001$
2-я (n=38)	22	58	16	42	0,757 0,36–1,61, $>0,05$	2-я и 3-я группы $<0,001$
1-я + 2-я (n=106)	67	63,3	39	36,7	7,444 2,82–19,67, $<0,05$	$<0,001$
3-я (n=32)	6	19	26	81		

Таблица 4

Длительность инфицирования МБТ у детей сравниваемых групп

Длительность инфицирования	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=38)		χ^2	3-я группа (n=32)		χ^2
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	
До 3 лет	27	45	15	39,4	0,591	27	84,4	$<0,001$
4–6 лет	23	38,3	15	39,4	0,877	5	15,6	0,016
7–9 лет	10	16,7	8	21,2	0,585	0	0	–

Результаты пробы Диаскинтест у наблюдавшихся детей

Результаты пробы Диаскинтест	1-я группа (n=68)		2-я группа (n=38)		3-я группа (n=32)		χ^2 1-я и 3-я группы	χ^2 2-я и 3-я группы
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Гиперергическая	31	45,6	20	52,6	16	50	0,681	0,827
Выраженная	24	35,3	14	36,8	11	34,4	0,929	0,831
Умеренная	12	17,6	4	10,5	4	12,5	0,513	0,796
Слабая	–	–	–	–	–	–	–	–
Сомнительная	–	–	–	–	–	–	–	–
Отрицательная	1	1,5	–	–	1	3,1	–	–
Средние значения, мм	13,1±3,6		15,1±2,8		14,5±4,6		–	–

В каждой группе доля детей с умеренными реакциями пробы Диаскинтест была значительно ниже, чем с гиперергическими и выраженными, $p < 0,05$. Отрицательные реакции регистрировали по одному случаю — в 1-й и 3-й группе. Средние значения пробы Диаскинтест у детей в группах сравнения также статистически не значимы ($p = 0,66$) — табл. 5.

Таким образом, у большинства детей с кальцинатами независимо от выраженности остаточных изменений и у пациентов с туберкулезом в фазе обратного развития отмечена высокая степень сенсibilизации аллергенами туберкулезными. Это требует динамического наблюдения детей с МОИ и гиперергическими реакциями пробы Диаскинтест, с БОИ — в санаторных условиях, а пациентов с туберкулезом в фазе обратного развития — в стационарных или санаторных условиях.

Выводы

С 2017 по 2019 г. на каждых 3 выявленных больных активным туберкулезом приходился один пациент с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями, что обусловлено применением современных информативных методов диагностики, позволяющих выявить малые патологические изменения — это проба Диаскинтест и МСКТ ОГК в комплексном обследовании детей на туберкулез. С 2020 по 2022 г. на фоне эпидемических ограничений из-за пандемии COVID-19 соотношение этих показателей составило 4:1 за счет уменьшения количества пациентов с впервые выявленными посттуберкулезными остаточными изменениями.

Локальный процесс в фазе обратного развития выявлялся у детей в возрасте до 7 лет в 1,8 раза чаще, чем в возрасте 8–14 лет. У детей 8–11 лет спонтанное самоизлечение регистрируется в 3 раза чаще, чем процесс в фазе обратного развития. Отмечается выраженная корреляция между возрастом и признаком активного процесса (коэффициент Пирсона 0,803).

У половины детей с малыми остаточными посттуберкулезными изменениями и у пациентов с туберкулезом в фазе обратного развития отмечали поражение одной группы лимфатических узлов, у детей с большими остаточными туберкулезными изменениями — в среднем $4,7 \pm 0,8$ ВГЛУ. Наиболее часто у всех пациентов отмечали поражение бронхопальмональной группы ВГЛУ.

Контакт с больным туберкулезом в 7 раз чаще встречается у пациентов с активным туберкулезом в фазе обратного развития (ОШ 7,444). У детей с малыми и большими остаточными изменениями не обнаружено значимой вероятности выявить контакт с больным туберкулезом ($p > 0,05$).

Средние сроки образования кальцинатов при малых и больших остаточных изменениях после перенесенного туберкулеза органов дыхания одинаковы ($4,4 \pm 1,6$ и $4,6 \pm 1,7$ года соответственно), а срок начала формирования кальцинатов при активном туберкулезе под влиянием химиотерапии значительно меньше — $1,9 \pm 1,3$ года, $p < 0,05$.

У большинства детей с малыми и большими остаточными туберкулезными изменениями, прежде всего с кальцинатами, и у пациентов с туберкулезом в фазе обратного развития отмечена высокая степень сенсibilизации аллергенами туберкулезными. Это требует наблюдения детей фтизиатрами в динамике.

Список литературы

1. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. М.: Медицина, 1984: 178–187. [Zemskova Z.S., Dorozhkova I.R. Latent tuberculosis infection. Moscow: Medicina, 1984: 178–187 (In Russ.).]

2. Тюлькова Т.Е., Мезенцева А.В. Латентная туберкулезная инфекция и остаточные посттуберкулезные изменения у детей. Вопросы современной педиатрии 2017; 16 (6): 452–456. [Tyul'kova T.E., Mezenceva A.V. Latent tuberculosis infection and residual post-tuberculosis changes in children Issues of modern pediatrics 2017; 16 (6): 452–456 (In Russ.).]

3. Довгалиук И.Ф., Нергачева В.В., Заховаева О.П., Вербинская В.В. Тактика ведения детей с поражением внутригрудных лимфатических узлов в фазе кальцинации. Проблемы туберкулеза 2001; (1): 20–22. [Dovgalyuk I.F., Nergacheva V.V., Zakhovaeva O.P., Verbinskaya V.V. Tactics for managing children with lesions of intrathoracic lymph nodes in the calcification phase. Tuberculosis problems 2001; (1): 20–22 (In Russ.)].
4. Довгалиук И.Ф., Павлова М.В., Скворцова Л.А., Старшинова А.А. Современные методы диагностики туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов парааортальной группы (малая форма) у детей. Туберкулез в России. Год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. М., 2007: 231–232. [Dovgalyuk I.F., Pavlova M.V., Skvortsova L.A., Starshinova A.A. Modern methods for diagnosing tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes of the para-aortic group (minor form) in children. Tuberculosis in Russia. Year 2007: materials of the VIII Russian Congress of Phthisiologists. Moscow, 2007: 231–232 (In Russ.)].
5. Аксёнова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А. и др. Диаскинтест® при оценке активности туберкулеза у детей и подростков. Туберкулез и болезни легких 2009; (1): 3–6. [Aksyonova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A. et al. Diaskintest® in assessing the activity of tuberculosis in children and adolescents. Tuberculosis and lung diseases 2009; (1): 3–6 (In Russ.)].
6. Козлова А.В., Шуравина М.Г. Контингенты IIIA группы диспансерного учета у детей. Проблемы туберкулеза 1995; 73 (6): 9–10. [Kozlova A.V., Shuravina M.G. Contingents of group IIIA of dispensary registration in children. Tuberculosis problems 1995; 73 (6): 9–10 (In Russ.)].
7. Старшинова А.А. и др. Новый подход в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей с применением иммунологических и лучевых методов. Практическая медицина 2012; 6 (61): 32–36. [Starshinova A.A. et al. A new approach to the diagnosis of tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes in children using immunological and radiation methods. Practical medicine 2012; 6 (61): 32–36 (In Russ.)].
8. Блум Б.Р., Карачунский М.А. Туберкулез: патогенез, защита, контроль. М.: Медицина, 2002. 534 с. [Blum B.R., Karachunskij M.A. Tuberculosis: pathogenesis, protection, control. Moscow: Medicina, 2002. 534. (In Russ.)].
9. Приказ Минздрава России от 13.03.2019 № 127н «Порядок диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 13, 2019 N 127n "Procedure for dispensary observation of patients with tuberculosis, persons who are or have been in contact with a source of tuberculosis, as well as persons suspected of tuberculosis and cured of tuberculosis" (In Russ.)].
10. Клинические рекомендации Туберкулез у детей. 2022–2023–2024 (31.05.2022), гл. 5.1. [Clinical recommendations Tuberculosis in children. 2022–2023–2024 (31.05.2022), gl.5.1 (In Russ.)].
11. Долженко Е.Н. Значение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей. Туберкулез и болезни легких 2012 (9): 31–35. [Dolzenko E.N. The importance of recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) in identifying active tuberculosis in children. Tuberculosis and lung diseases 2012 (9): 31–35 (In Russ.)].

Поступила в редакцию: 24.09.2024 г.

Сведения об авторах:

Поддубная Людмила Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; e-mail: ftizio23@yandex.ru; ID 0009-0001-2707-9009;

Шилова Елена Петровна — ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; e-mail: ftizio23@yandex.ru; ID 0009-0004-3909-7951;

Петренко Татьяна Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; e-mail: ftizio23@yandex.ru; ID 0000-0002-9624-5234;

Колпакова Татьяна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; e-mail: ftizio23@yandex.ru; ID 0009-0001-2707-9009;

Баранчукова Анжелика Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; e-mail: ftizio23@yandex.ru; ID 0000-0003-4560-1611.

Изучение новых биологических маркеров саркоидоза легких (обзор)

Ю.С. Зинченко¹, Н.В. Пушкина¹, В.О. Полякова¹, А.Н. Муравьев¹,
П.К. Яблонский^{1,2}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский государственный университет

Studies of new pulmonary sarcoidosis' biomarkers (review)

Yu. Zinchenko¹, N. Pushkina¹, V. Polyakova¹,
A. Muraviev¹, P. Yablonskiy^{1,2}

¹St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Саркоидоз — гранулематозное заболевание неизвестной природы, диагностика которого представляет определенные сложности, в том числе в связи с отсутствием единых диагностических критериев и специфичных диагностических биологических маркеров. Критерии диагностики довольно условны, а достоверное исключение альтернативных причин гранулематозного заболевания не всегда возможно.

Биомаркер представляет собой показатель, отражающий биологические процессы, лежащие в основе заболевания, а также реакции на лечение. При выявлении нового биомаркера необходимо ориентироваться на его высокоспецифичность, диагностическую чувствительность, воспроизводимость. В публикации отражены данные об исследованиях в области изучения новых биологических маркеров саркоидоза. Существующие биомаркеры (ангиотензин-превращающий фермент, растворимый рецептор IL-2, хитотриозидаза) активно применяются в клинической практике для диагностики и оценки активности заболевания. Некоторые другие биомаркеры (например, лиганд хемокина CC 18) могут быть применены для прогнозирования формирования фиброза и оценки ответа на терапию (сывороточный

амилоид А). Изучение новых биомаркеров необходимо не только для совершенствования представлений о патогенезе саркоидоза, но и для диагностических целей. Так, при изучении оси индуцируемого гипоксией ангиогенеза (HIF)-1а — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — ингибитора фактора роста 4-(ING4) у пациентов с саркоидозом было выявлено снижение экспрессии как белка, так и уровня мРНК HIF-1а в саркоидных гранулемах, а также обильная экспрессия VEGF и ING4 в эпителиоидных клетках в гранулематозной ткани, что позволяет рассматривать его как один из потенциальных маркеров для внедрения в клиническую практику. Современные исследования больших данных с применением Omics позволили выявить потенциальные биомаркеры — аннексин А11 и NOTCH4, CTSS и др. Однако применение транскриптома крови протеомами альвеолярных макрофагов может быть слишком сложным для клинической практики.

Ключевые слова: саркоидоз, биомаркеры, гранулематозы

Summary

Sarcoidosis is a granulomatous disease of unknown nature. The diagnosis of sarcoidosis is difficult, including

due to the lack of uniform diagnostic criteria and specific diagnostic biological markers. The criteria for diagnosis are rather conditional, and reliable exclusion of alternative causes of granulomatous disease is not always possible. A biomarker is an indicator reflecting the biological processes underlying the disease, as well as reactions to treatment. When identifying a new biomarker, it is necessary to focus on its high specificity, diagnostic sensitivity, and reproducibility. The publication reflects data on research in the field of studying new biological markers of sarcoidosis. Existing biomarkers (angiotensin converting enzyme, soluble IL-2 receptor, chitotriosidase) are actively used in clinical practice to diagnose and evaluate the activity of the disease. Some other biomarkers (for example, the chemokine ligand CC 18) can be used to predict the formation of fibrosis and assess the response to therapy (serum amyloid A). The study of new biomarkers is necessary

not only to improve understanding of the pathogenesis of sarcoidosis, but also for diagnostic purposes. Thus, when studying the axis of hypoxia-induced angiogenesis (HIF)-1 α — vascular endothelial growth factor (VEGF) — inhibitor of growth factor 4-(ING4) in patients with sarcoidosis, a decrease in the expression of both protein and HIF-1 α mRNA levels in sarcoid granulomas was revealed, as well as abundant expression of VEGF and ING4 in epithelioid cells in granulomatous tissue, which makes it possible to consider it as one of the potential markers for introduction into clinical practice. Modern big data studies using Omics have revealed potential biomarkers — annexin A11 and NOTCH4, CTSS et al. However, the use of a blood transcriptome by proteomes of alveolar macrophages may be too complicated for clinical practice.

Keywords: sarcoidosis, biomarkers, granulomatoses

Введение

Саркоидоз — заболевание с неустановленной этиологией, характеризующееся формированием эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза у генетически детерминированных лиц. Гранулемы могут формироваться в любых органах и тканях, чаще всего поражаются легочная ткань и внутригрудные лимфатические узлы, что сопровождается разнообразными клиническими проявлениями [1].

Диагноз саркоидоза не стандартизирован и основывается на следующих диагностических критериях: 1) «совместимая» клиничко-рентгенологическая картина; 2) выявление гранулематозного воспаления без казеозного некроза по крайней мере в одном образце ткани и 3) надежное исключение альтернативных причин [2].

Критерии для диагностики довольно условны — не существует объективных мер, позволяющих понять, что каждый из них удовлетворен, достоверно исключить альтернативные причины не всегда представляется возможным. При этом саркоидоз остается заболеванием с неустановленным этиологическим агентом, отсутствием высокоспецифичных рентгенологических и даже гистологических признаков.

В настоящее время не существует надежного сывороточного биомаркера, который оказался бы полезным для диагностики, мониторинга воспалительной активности или «количественной оценки» тяжести заболевания ввиду недостаточной специфичности чувствительности [3]. Это объясняет частоту диагностических ошибок, требует поиска более совершенных решений и разработки новых специфических биоло-

гических маркеров, освещению которых и посвящен данный обзор.

Биомаркеры саркоидоза, применяемые в клинической практике

Биомаркер — показатель, характеризующий нормальные и патологические биологические процессы, а также фармакологические реакции на терапевтическое вмешательство. Идеальный биомаркер должен быть высокоспецифичным, чувствительным для постановки диагноза, неинвазивным, воспроизводимым, недорогим. У пациентов с саркоидозом он должен различать фенотипы, поражение различных органов, прогнозировать ремиссию или прогрессирование, позволять проводить персонализированное лечение [4].

Ряд сывороточных биомаркеров, таких как сывороточный ангиотензин-превращающий фермент (sACE), растворимый рецептор IL-2 и хитотриозидаса, применяются в клинической практике в первую очередь как диагностические маркеры. Другие биомаркеры, изучению которых посвящены работы последних десятилетий, в большей степени применимы для прогноза фиброзирования (лиганд хемокина CC 18 — CCL18) [5], с необходимостью и ответом на лечение (сывороточный амилоид А — SAA) [6], активностью заболевания (ИФН- γ -индуцированный белок 10 — IP-10) [7], некоторые из них коррелируют с поражением изолированных органов [8].

Так, сывороточный ангиотензин-превращающий фермент (sACE) — кислый гликопротеин, превращающий ангиотензин I в ангиотензин II, может быть повышен у 30–80% пациентов с саркоидозом. Невысокие

показатели диагностической чувствительности (22–86%) и специфичности (54–95%) определяют невозможность его изолированного применения для дифференциальной диагностики саркоидоза. Является наиболее широко применяемым биомаркером саркоидоза в качестве дополнительного диагностического инструмента при повышении на 50% больше верхнего значения [2]. Совместное применение с хитотриозидазой увеличивает диагностическую чувствительность до 90,5%, а специфичность — до 79,3%. Хитотриозидаза (СТО) представляет собой фермент семейства хитиназ, участвует в созревании и дифференцировке макрофагов. По данным исследований, чувствительность и специфичность СТО выше, чем у других сывороточных биомаркеров и достигает 82,5–88,6% и 70–92,8% соответственно [9]. В сравнении с другими сывороточными биомаркерами СТО демонстрирует большую связь с ответом на лечение и активностью заболевания [10].

Сывороточный растворимый рецептор интерлейкина 2 (sIL-2R) — маркер, отражающий повышение уровня IL-2, вырабатываемого Th1-клетками при активном саркоидозе [11]. Чувствительность сывороточного уровня sIL-2R для диагностики саркоидоза составляет 47–94,4% при специфичности 90,4%, но, несмотря на это, он не может быть рекомендован в качестве основного и значимого инструмента диагностики. Согласно данным M. Schimmelpennink и соавт., ориентируясь на уровень sIL-2R, можно предсказать хроническое течение заболевания и необходимость терапии [12]. Для sIL-2R была продемонстрирована большая специфичность в выявлении саркоидоза сердца [13].

Продолжается изучение различных комбинаций биомаркеров с повышением как чувствительности, так и специфичности [14].

Перспективы изучения новых диагностических биомаркеров саркоидоза

Как видно из предыдущего раздела, необходимы проспективные исследования и для оценки совместного применения биомаркеров, и для изучения новых и внедрения их в клиническую практику. Одними из наиболее изученных потенциальных диагностических маркеров при саркоидозе являются YKL-40, Krebs von den Lungen-6 (KL6) и ряд других факторов, участвующих в формировании гранулемы на разных этапах. Однако полученные результаты довольно неоднозначны и на сегодняшний день не позволяют внедрить ни один из предложенных биомаркеров в клиническую практику [15].

Krebs von den Lungen-6 (KL6) — человеческий высокомолекулярный белок муцина MUC1, полученный из пневмоцитов II типа и эпителиальных клеток респираторных

торных бронхиол, повышается при повреждении или регенерации пневмоцитов II типа. Повышение уровня KL6 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) и сыворотке крови при саркоидозе, связь с прогрессированием заболевания определили его изучение в качестве потенциального диагностического маркера. Однако подобные результаты были обнаружены и при ряде других интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [16].

Для воспалительного гликопротеина YKL-40 также был проведен анализ его применения для дифференциальной диагностики ИЗЛ. Основанием для анализа послужили данные о том, что YKL-40 участвует в пролиферации клеток, ремоделировании тканей, в том числе легочной, усиливает воспалительные реакции Th2 и регулирует ряд сигнальных путей, связанных с патогенезом ИЗЛ. Результаты метаанализа показали, что уровни сывороточного YKL-40 у пациентов с саркоидозом, неспецифическая интерстициальная пневмония, криптогенная организирующая пневмония и ИЗЛ, ассоциированные с воздействием асбестоза, были выше, чем в контрольной группе, однако достоверной разницы с другими ИЗЛ для саркоидоза выявлено не было [17].

На основе знаний о патогенезе заболевания продолжается тестирование новых потенциальных биомаркеров. При изучении оси индуцируемого гипоксией ангиогенеза (HIF)-1a — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — ингибитора фактора роста 4-(ING4) (master regulator of angiogenesis hypoxia inducible factor (HIF)-1a — vascular endothelial growth factor (VEGF) — inhibitor of growth factor 4-(ING4) — у пациентов с саркоидозом было выявлено снижение как экспрессии белка, так и уровня мРНК HIF-1a в саркоидных гранулемах, а также обильная экспрессия VEGF и ING4 в эпителиоидных клетках в гранулематозной ткани в сравнении с контрольной группой. Полученные данные не только расширяют понимание патогенеза саркоидоза, но и могут оказаться полезным диагностическим инструментом [18].

Для идентификации потенциальных биомаркеров могут быть применены исследования в области Omics. Omics включает геномику, эпигеномику, транскриптомику, протеомику, метаболомику для понимания полигенных и фенотипически гетерогенных заболеваний, к которым относится и саркоидоз. Однако ряд результатов с транскриптом крови, протеомами альвеолярных макрофагов оказались слишком сложными для клинической практики — образцы для исследования трудно получить, анализы требуют сложных лабораторных работ [19].

С помощью технологии однонуклеотидного полиморфизма, секвенирования РНК и анализа путей были идентифицированы диагностические биомаркеры. Свою значимость показали различные полиморфизмы HLA и IL-1a, различные SNP, такие как BTNL2,

аннексин A11 и NOTCH4. В качестве потенциальных биомаркеров легочного поражения при саркоидозе были предложены гены, связанные с Th1-иммунным ответом (*STAT1*, *CCL5*, *IL7* и *IL15*), а также гены, регулирующие протеазы, происходящие из макрофагов, — матриксной металлопептидазы 12 (*MMP12*) и ADAM-подобного децизина 1 (*ADAMDEC1*) [20].

Исследования в данной области могут позволить проводить анализ экспрессии генов в периферической крови, который оказался надежным заменителем образцов тканей и БАЛЖ. По мере совершенствования технологий будут продолжаться появляться «панели» биомаркеров, созданные на основе массивов данных [21].

Перспективные данные были получены для сывороточного катепсина S (CTSS), выявленного при транскриптомном анализе альвеолярных макрофагов при саркоидозе. CTSS экспрессируется в гранулемах, требуется для обработки антигена. При иммуноферментном анализе уровня CTSS была получена достоверная разница для саркоидоза в сравнении с интерстициальной пневмонией, пневмокозиозом и микобактериальной инфекцией легких с чувствительностью 70% и специфичностью 78%, что выше, чем для других известных маркеров саркоидоза. Также было получено положительное окрашивание эпителиоидных клеток в гранулемах при иммуногистохимическом исследовании с CTSS [22].

Для открытия новых биомаркеров респираторных заболеваний, в том числе саркоидоза, также активно используется способ создания библиотек дДНК, полученных с применением метода фагового дисплея T7. Для идентификации антигенов, ассоциированных с саркоидозом, были сконструированы и объединены в комплексную библиотеку саркоидоза (CSL) четыре различные библиотеки кДНК дисплея фага T7: из саркоидных клеток БАЛ, лейкоцитов и из культивируемых эмбриональных фибробластов человека и моноцитов селезенки [23]. На основании полученных данных были идентифицированы два эпитопа (Cofilin μ и цепь A), ко-

торые специфически связываются с сывороточными IgG пациентов с саркоидозом [24].

Многообещающей областью исследований различных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний является исследование количества микроРНК сыворотки и плазмы крови в качестве маркеров заболеваний [25]. МикроРНК представляют собой некодирующие одноцепочечные РНК, участвующие в иммунном ответе, реакции на окислительный стресс и канцерогенезе [26]. W. Fujiwara и соавт. выявили увеличение микроРНК (микроРНК-126 и микроРНК-223) в крови пациентов с саркоидозом в сравнении с контрольной группой, в том числе при диагностике кардиосаркоидоза, что позволяет предположить, что эти циркулирующие микроРНК могут оказаться полезным диагностическим биомаркером саркоидоза [27].

Заключение

Саркоидоз до настоящего времени остается заболеванием с не до конца изученным патогенезом, неизвестным этиологическим фактором, что во многом определяет сложности в его диагностике. Выявление высокоспецифического и высокочувствительного биомаркера может значительно уменьшить количество диагностических ошибок.

Часть существующих биомаркеров (sACE, IL-2, СТО) активно применяются в клинической практике, их совместное измерение увеличивает показатели диагностической эффективности. Изучение новых биомаркеров основывается как на имеющихся знаниях о патогенезе заболевания (CCL18, SAA, IP-10, YKL-40, KL6, HIF-1 α -VEGF-ING4), так и на современных исследованиях больших данных с применением Omics (микроРНК-126 и микроРНК-223, полиморфизмы HLA и IL-1 α , различные SNP, такие как BTNL2, аннексин A11 и NOTCH4, CTSS и др.). Исследования в этой области открывают широкие перспективы поиска идеального диагностического биомаркера саркоидоза.

Список литературы

1. Grunewald J., Grutters J.C., Arkema E.V., Saketkoo L.A., Moller D.R., Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. Nature Reviews Disease Primers 2019; 5 (1). doi: 10.1038/s41572-019-0096-x.
2. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C. et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020; 201 (8): e26–e51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST.
3. Culver D.A., Judson M.A. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis. BMJ. October 2019; I5553. doi: 10.1136/bmj.I5553.
4. Kraaijvanger R. et al. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. Front. Immunol. 2020; 11: 1443.
5. Cai M., Bonella F., He X. et al. CCL18 in serum, BAL fluid and alveolar macrophage culture supernatant in interstitial lung diseases. Respir. Med. 2013; 107 (9): 1444–1452. doi: 10.1016/j.rmed.2013.06.004.
6. Bargagli E., Magi B., Olivieri C., Bianchi N., Landi C., Rottoli P. Analysis of serum amyloid A in sarcoidosis patients. Respir. Med. 2011; 105 (5): 775–780. doi: 10.1016/j.rmed.2010.12.010.
7. Geyer A.I., Kraus T., Roberts M. et al. Plasma level of interferon γ induced protein 10 is a marker of sarcoidosis disease activity. Cytokine 2013; 64 (1): 152–157. doi: 10.1016/j.cyt.2013.07.010.
8. Bergantini L., Bianchi F., Cameli P. et al. Prognostic Biomarkers of Sarcoidosis: A Comparative Study of Serum Chitotriosidase, ACE, Lysozyme, and KL-6. Dis. Markers 2019; 2019: 8565423. Published 2019 Mar 3. doi: 10.1155/2019/8565423.

9. Bargagli E., Bennett D., Maggiorelli C. et al. Human chitotriosidase: a sensitive biomarker of sarcoidosis. *J. Clin. Immunol.* 2013; 33 (1): 264–270. doi: 10.1007/s10875-012-9754-4.
10. Bennett D., Cameli P., Lanzarone N. et al. Chitotriosidase: a biomarker of activity and severity in patients with sarcoidosis [published correction appears in *Respir. Res.* 2020 Jan 29; 21 (1): 34. doi: 10.1186/s12931-020-1303-8]. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 6. Published 2020 Jan 6. doi: 10.1186/s12931-019-1263-z.
11. Qin D., Fan L.L., Zhong Y., Shen Y., Cheng D. Diagnostic accuracy of interleukin-2 receptor in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2023; 17 (6): 495–505. doi: 10.1080/17476348.2023.2225772.
12. Schimmelpennink M.C., Quanjel M., Vorselaars A. et al. Value of serum soluble interleukin-2 receptor as a diagnostic and predictive biomarker in sarcoidosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14 (7): 749–756. doi: 10.1080/17476348.2020.1751614.
13. Kalkanis A., Kalkanis D., Drougas D. et al. Correlation of spleen metabolism assessed by 18F-FDG PET with serum interleukin-2 receptor levels and other biomarkers in patients with untreated sarcoidosis. *Nucl. Med. Commun.* 2016; 37 (3): 273–277. doi: 10.1097/MNM.0000000000000431.
14. Enyedi A., Csongrádi A., Altorjay I.T. et al. Combined application of angiotensin converting enzyme and chitotriosidase analysis improves the laboratory diagnosis of sarcoidosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 500: 155–162. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.010.
15. Van der Mark S.C., Bajnath V.W.S., Veltkamp M. Biomarkers in Sarcoidosis: Beginning of a New Era? *Clin. Chest Med.* 2024; 45 (1): 33–43. doi: 10.1016/j.ccm.2023.09.002.
16. Menon B., Tiwari M., Gopi A., Raj P., Panwar K. Serum krebs von den lungen-6 (KL-6): a promising biomarker in sarcoidosis. *MOJ Current Research & Reviews* 2018; 1 (2): 45–47. doi: 10.15 406/ mojcr.2018.01.00009.
17. Tong X., Ma Y., Liu T. et al. Can YKL-40 be used as a biomarker for interstitial lung disease?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100 (17): e25631. doi: 10.1097/MD.00000000000025631.
18. Tzouveleki A., Ntolios P., Karameris A. et al. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α -vascular endothelial growth factor (VEGF)-inhibitory growth factor (ING)-4-axis in sarcoidosis patients. *BMC Res. Notes.* 2012; 5: 654. Published 2012 Nov 26. doi: 10.1186/1756-0500-5-654.
19. Ji H.L., Xi N.M.S., Mohan C. et al. Biomarkers and molecular endotypes of sarcoidosis: lessons from omics and non-omics studies. *Front Immunol.* 2024; 14: 1342429. Published 2024 Jan 4. doi: 10.3389/fimmu.2023.1342429.
20. Futami Y., Takeda Y., Koba T., Kida H., Kumanogoh A., Ueda K. Proteomic profiling of serum exosomes to find novel biomarkers in sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. 201: A4489. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A4489.
21. Koth L.L., Solberg O.D., Peng J.C., Bhakta N.R., Nguyen C.P., Woodruff P.G. Sarcoidosis blood transcriptome reflects lung inflammation and overlaps with tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1153–1163. doi: 10.1164/rccm.201106-1143OC.
22. Tanaka H., Yamaguchi E., Asai N. et al. Cathepsin S, a new serum biomarker of sarcoidosis discovered by transcriptome analysis of alveolar macrophages. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2019; 36 (2): 141–147. doi: 10.36141/svdl.v36i2.7620.
23. Talwar H., Rosati R., Li J. et al. Development of a T7 Phage Display Library to Detect Sarcoidosis and Tuberculosis by a Panel of Novel Antigens. *EBioMedicine* 2015; 2 (4): 341–350. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.03.007.
24. Peng C., Talreja J., Steinbauer B., Shinki K., Koth L.L., Samavati L. Discovery of Two Novel Immunopeptides and Development of a Peptide-based Sarcoidosis Immunoassay. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 210 (7): 908–918. doi: 10.1164/rccm.202306-1054OC.
25. Zahm A.M., Thayu M., Hand N.J., Horner A., Leonard M.B., Friedman J.R. Circulating microRNA is a biomarker of pediatric Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 53 (1): 26–33. doi: 10.1097/MPG.0b013e31822200cc.
26. Kroh E.M., Parkin R.K., Mitchell P.S., Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR) [published correction appears in *Methods.* 2010 Nov; 52 (3): 268]. *Methods* 2010; 50 (4): 298–301. doi: 10.1016/j.ymeth.2010.01.032.
27. Fujiwara W., Kato Y., Hayashi M. et al. Serum microRNA-126 and -223 as new-generation biomarkers for sarcoidosis in patients with heart failure. *J. Cardiol.* 2018; 72 (6): 452–457. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.06.004.

Поступила в редакцию: 16.10.2024 г.

Сведения об авторах:

Зинченко Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель НИЛ изучения неспецифических заболеваний легких ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru; ORCID 0000-0002-6273-4304;

Пушкина Ника Васильевна — стажер-исследователь НИЛ изучения неспецифических заболеваний легких ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: nika.v.kazimirova@gmail.com; ORCID 0009-0004-4529-7124;

Полякова Виктория Олеговна — доктор биологических наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vo.polyakova@spbniif.ru; ORCID 0000-0001-8682-9909;

Муравьев Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель НИЛ клеточной биологии и регенеративной медицины, ученый секретарь ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: urolog5@gmail.com; ORCID 0000-0002-6974-5305;

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

Особенности иммунного ответа у ребенка с врожденным туберкулезом (клинический случай)

А.В. Мордык, М.А. Романова, А.Н. Золотов, Д.Г. Новиков, Н.А. Кириченко, А.О. Птухин

Омский государственный медицинский университет

Features of the immune response in a child with congenital tuberculosis (clinical case)

A. Mordyk, M. Romanova, A. Zolotov, D. Novikov, N. Kirichenko, A. Ptukhin

Omsk State Medical University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Внутриутробное заражение микобактерией туберкулеза — редкое явление, при этом заболевание, развивающееся и протекающее в неинфицированном организме, весьма опасно. Иммунологические реакции у таких детей не описаны. **Цель исследования:** раскрыть характер иммунного ответа в части формирования нейтрофилами внеклеточных ловушек у ребенка с врожденным туберкулезом. **Материалы и методы.** Описан случай туберкулеза у ребенка, мать которого ранее болела туберкулезом, после родов у матери зафиксирована диссеминация с бактериовыделением. У ребенка в 2 мес при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки обнаружены мягкотканые очаги в S2, S6, через месяц — появление группы очагов в S4 и кальцинатов в лимфоузлах брюшной полости, селезенке, в 4 мес — появление нового участка инфильтрации в легких с элементами консолидации, участки кальцинации в бронхопульмональных лимфоузлах, крупная неоднородная зона между печенью и поджелудочной железой, кальцинаты. Методом люминесцентной микроскопии подсчитывали в препарате процентное отношение клеток и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ). **Результаты.** Интактных

нейтрофилов — 39%; гипоактивированных — 0%, активированных — 5,6%, гиперактивированных — 3,7%, клеток раннего нетоза — 6,9%, облаковидных НВЛ — 6,9%, нитевидных НВЛ — 37,7%. **Заключение.** В случае врожденного туберкулеза у обследованного ребенка были определены нейтрофильный лейкоцитоз с гипорегенераторным ядерным сдвигом влево и значительное усиление способности нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки.

Ключевые слова: врожденный туберкулез, дети, нейтрофильные ловушки, нетоз, нетозформирующая способность нейтрофила

Summary

Intrauterine infection with *Mycobacterium tuberculosis* is a rare phenomenon, while the disease developing and occurring in an uninfected organism is very dangerous. Immunological reactions in such children have not been described. **Aim.** To reveal the nature of the immune response, in terms of the formation of extracellular traps by neutrophils in a child with congenital tuberculosis. **Materials and methods.** A case of tuberculosis is described in a child whose mother previously suffered

from tuberculosis, and after childbirth, had dissemination with bacterial excretion. In a 2-month-old child, MSCT of the chest organs revealed soft tissue foci in S2, S6, a month later the appearance of a group of foci in S4 and calcifications in the lymph nodes of the abdominal cavity, spleen, and at 4 months the appearance of a new area of infiltration in the lungs with elements of consolidation, calcification areas in the bronchopulmonary lymph nodes, a large heterogeneous zone between the liver and pancreas, calcifications. The percentage of cells and neutrophil extracellular traps in the specimen was calculated using fluorescence microscopy. **Research**

results. Intact neutrophils — 39%; hypoactivated — 0%, activated — 5.6%, hyperactivated — 3.7%, early NETosis cells — 6.9%, cloud-like NETs — 6.9%, filiform NETs — 37.7%. **Conclusion.** In the case of congenital tuberculosis, the examined child was found to have neutrophilic leukocytosis with a hyporegenerative nuclear shift to the left and a significant increase in the ability of neutrophils to form an extracellular trap.

Keywords: congenital tuberculosis, children, neutrophil traps, neutrophil extracellular traps, neutrophil non-forming ability

Внутриутробное инфицирование микобактериями туберкулеза является наиболее редким вариантом передачи данной инфекции [1]. Часто внутриутробное инфицирование ребенка проявляется в виде генерализованного процесса, завершающегося гибелью плода на различных сроках беременности [2]. Патоморфологические особенности процесса впервые были описаны лишь в 1935 г. Гематогенное распространение инфекции объясняется попаданием микобактерии туберкулеза (МБТ) через воротную вену в печень и лимфоузлы расположенные у ворот печени. Заглатывание инфицированных околоплодных вод приводит к появлению множественных очагов в легких и кишечнике плода. При этом врожденный туберкулез характеризуется инфицированием плода на последних неделях гестации [1–3]. Клинически заболевание проявляется лишь после 3–4 нед жизни ребенка, затем манифестирует и начинает прогрессировать. Описания случаев врожденного туберкулеза редки, и в связи с этим данные об иммунологических особенностях и патогенезе процесса вовсе отсутствуют в медицинской литературе. У авторского коллектива возникла возможность описать эти особенности у ребенка с врожденным туберкулезом.

В детский стационар областного клинического противотуберкулезного диспансера г. Омска поступил ребенок Б. в возрасте 1 мес 20 дней. Из данных **эпидемиологического анамнеза** известно, что у матери выявлен инфильтративный туберкулез легких с бактериовыделением и установленной лекарственной устойчивостью (ЛУ) к изониазиду и стрептомицину с сентября 2012 г., в 2013 г. диагностирована ВИЧ-инфекция (антиретровирусную терапию принимала нерегулярно). В 2015 г. устойчивость расширилась до трех противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин, стрептомицин). Прекращение бактериовыделения у матери в октябре 2018 г., в январе 2019 г. она переведена в группу клинического излечения. В феврале 2021 г. рецидив туберку-

леза органов дыхания и поражение мочевой системы, обнаружены микобактерии туберкулеза в моче. Клиническое излечение после рецидива достигнуто в ноябре 2022 г. Беременность, завершившаяся родами девочки Б. 03.09.2023, привела к обострению туберкулезного процесса. После выписки из роддома у матери появились боли в горле, фебрильная лихорадка, заторможенность. При рентгенологическом исследовании легких 18.10.2023 выявлена массивная очаговая диссеминация, при заборе мокроты обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ+). Женщина госпитализирована в противотуберкулезный стационар, где констатирована генерализация туберкулезного процесса: диссеминированный туберкулез легких, двусторонний, фаза инфильтрации, МБТ+, МЛУ в анамнезе. Менингоэнцефалит сочетанной этиологии, в том числе туберкулезной (в ликворе ДНК МБТ+, устойчивые к R), вирусной (ДНК ЦМВ+).

Анамнез жизни. Девочка от четвертой беременности (2008 г., 2013 г., 2022 г., 2023 г.) и четвертых срочных, естественных родов (I период — 10 мин, II период — 4 ч 20 мин). Матери на момент настоящей беременности 33 года, курит с 17 лет, злоупотребляет алкоголем, употребляла наркотические вещества, с февраля 2023 г. самостоятельно прекратила прием антиретровирусной терапии (АРВТ) будучи беременной. Встала на учет в женскую консультацию в 23 нед беременности. Во второй половине беременности низкая плацентация. Ребенок родился в 38 нед с массой тела 2440 г, ростом 48 см. Оценка по Апгар 8/9 баллов, однократное обвитие пуповины вокруг шеи. По таблице Интегроу ниже 10 перцентелей к сроку гестации — маловесная. Ребенок из родильного дома переведен в перинатальный центр в состоянии средней степени тяжести за счет угнетения центральной нервной системы и низкой массы. Вскармливание искусственное, в массе прибавляет медленно, но стабильно. АРВТ проведена в полном объеме. Не вакцинирована в связи с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции.

Анамнез заболевания. Ребенок поступил в детский противотуберкулезный стационар в связи с рецидивом туберкулеза у матери (разобщения контакта), наличием социальных показаний (проживала с матерью, бабушкой, другими детьми семьи), перинатальным контактом по ВИЧ. Состояние на момент поступления удовлетворительное. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в возрасте 1 мес 24 дней — отрицательная. Через 10 дней на мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) во втором сегменте (S2) правого легкого субплевральный мягкотканый очаг до 3 мм, в S6 — до 2 мм. По решению ВК оставлен диагноз «контакт с бактериовыделителем (МБТ+) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)», назначено лечение двумя противотуберкулезными препаратами (изониазид, пиразинамид), а также профилактика пневмоцистной пневмонии (бисептол в суспензии). В контроле на МСКТ ОГК в возрасте 3 мес сохраняются очаги в S2, S6 справа прежних размеров. Слева в S4 нельзя исключить группу очагов, а также в лимфоузлах брюшной полости и селезенке, мелких единичных кальцинатов. Корни структурны, не расширены. Лимфоузлы не дифференцируются, не кальцинированы. Решением Центральной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК) противотуберкулезной организации оставлен прежний диагноз и продолжен курс профилактического лечения. Состояние ребенка за прошедший период

удовлетворительное. Развитие ребенка происходит с задержкой физического и нервно-психического развития. Питание дробное до 8 раз в сутки, сосет охотно, с суточным объемом не справляется, периодически возникает задержка стула. На фоне получаемого лечения отмечалось увеличение показателя АЛТ до 66 ед./л, АСТ до 122 ед./л.

При плановом обследовании в общем анализе крови (ОАК) в возрасте 4 мес обнаружен лейкоцитоз ($13,6 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом влево (палочкоядерных нейтрофилов 10%) СОЭ 8 мм/ч. Проведена рентгенография органов грудной клетки и выявлено затемнение справа в проекции кардио-диафрагмального синуса по типу сгущения бронхосудистого рисунка. На момент рентгенологических изменений самочувствие ребенка не нарушено, со стороны органов и систем при осмотре особенностей не выявлено. Назначена антибактериальная терапия — амоксициллин/клавулановая кислота из расчета 33 мг/кг амоксициллина в сутки. На фоне лечения в ОАК увеличение лейкоцитоза до $17 \times 10^9/\text{л}$ (п — 3%, л — 41%, с — 44%, м — 8%, э — 3%, б — 1%). По данным иммунодиагностики в этом же возрасте: проба с АТР отрицательная реакция, T-spot TB — результат неопределенный. Через 6 дней после рентгенографии органов грудной клетки на МСКТ ОГК описано появление инфильтрации справа до 12 мм с элементами консолидации, очаги в S2 и S6 справа сохраняются без динамики. Слева в S4 нельзя исключить

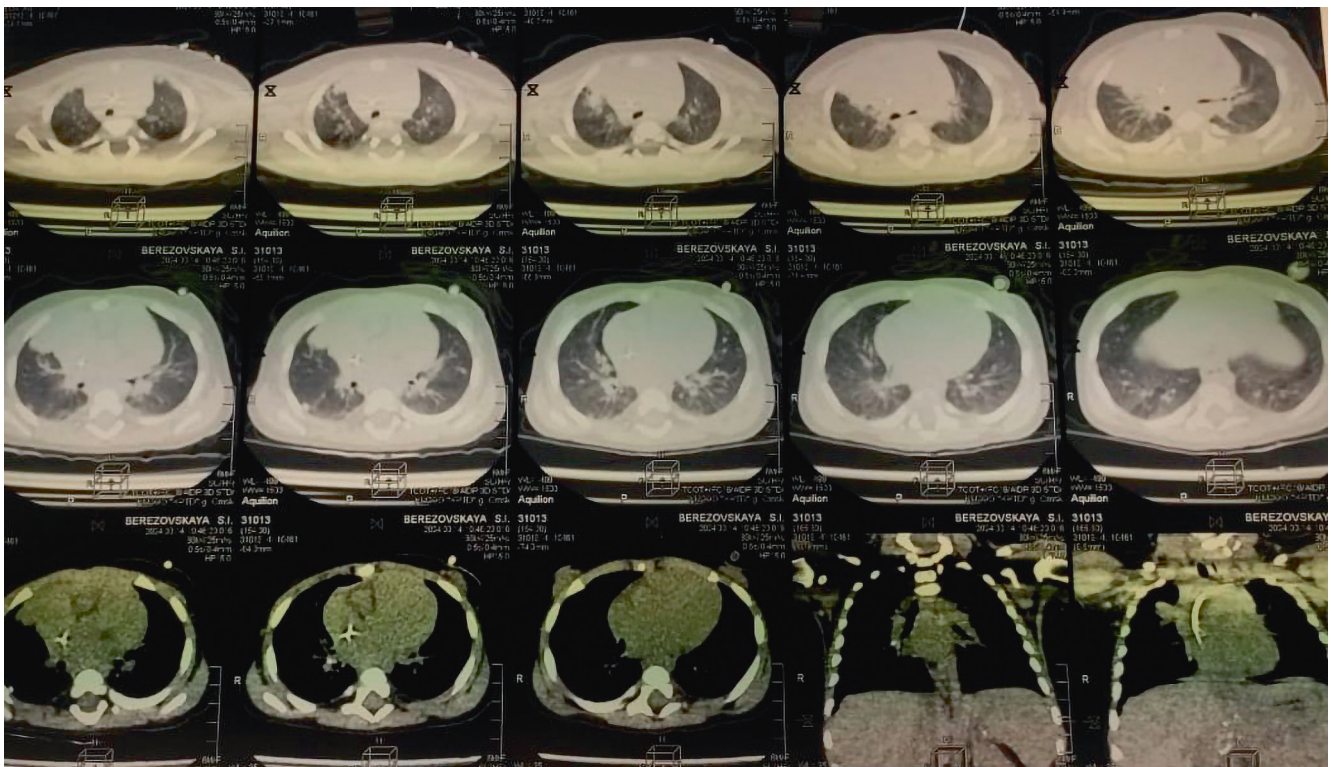


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки ребенка Б.

группу очагов, в средостении неоднородная зона размером до 26×20 мм, в верхнем отделе с кальцинатами до 2 мм. Лимфоузлы не дифференцируются, в правой бронхопульмональной группе кальцинированные, до 3 мм. Между печенью и поджелудочной железой неоднородная зона до 30×22 мм с мелкими кальцинатами. Единичные кальцинаты верхнего этажа брюшной полости, справа — брыжеечных лимфоузлов и селезенки (рис. 1).

ЦВКК противотуберкулезной организации установлен диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, двусторонний, всех групп, фаза инфильтрации, осложненный бронхолегочным поражением справа, МБТ-. Абдоминальный туберкулез с поражением селезенки, лимфоузлов ворот печени, мезентериальных лимфоузлов, МБТ-. Начато

лечение с учетом лекарственной устойчивости матери. Установлен подключичный катетер для введения инъекционных противотуберкулезных препаратов. Девочка начала получать линезолид, левофлоксацин, амикацин, циклосерин, бекдаквилин по решению врачебной комиссии (ВК МЛУ) по жизненным показаниям после получения согласия законного представителя на введение каждого препарата. Состояние средней степени тяжести за счет основного заболевания, проявляющегося синдромом интоксикации, в виде снижения аппетита, капризности. Сатурация составляет 98%. Печень на 2 см выступает из-под реберной дуги.

В возрасте 6 мес на МСКТ ОГК в динамике увеличение уплотнения в средостении, в лимфоузлах брюшной

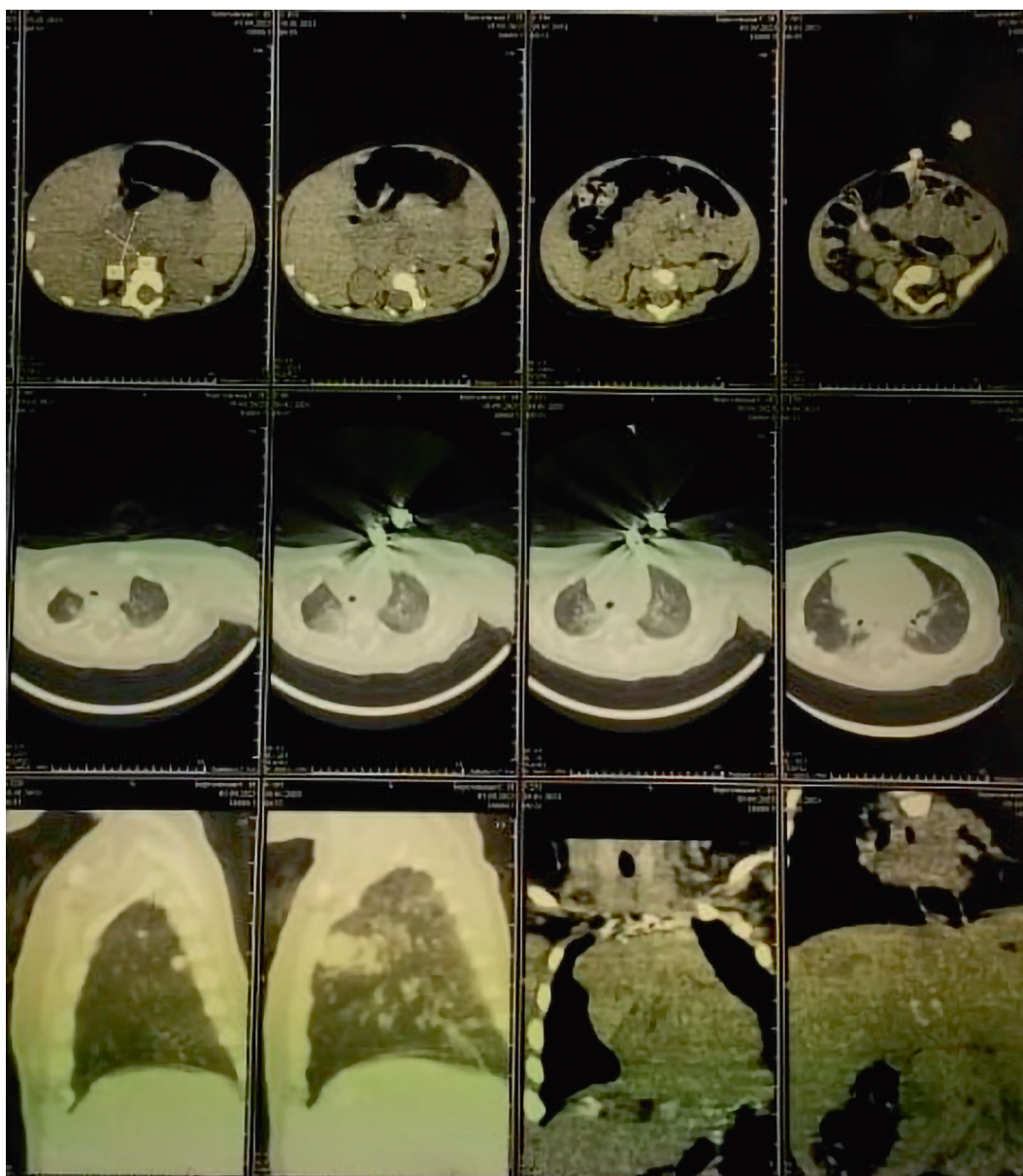


Рис. 2. Отдельные сканы МСКТ органов грудной клетки и органов брюшной полости ребенка Б. в возрасте 6 мес

полости и селезенки увеличение и появление новых кальцинатов, увеличение зон кальцинации в изменениях между печенью и поджелудочной железой, в подмышечных лимфоузлах появление кальцинатов (рис. 2).

По данным иммунограммы в возрасте 7 мес лейкоциты $10,0 \times 10^9/\text{л}$ (б — 1, э — 4, н — 35, л — 58, м — 2), Т-клетки (общая популяция) CD3 — 3654 кл. (63%), Т-хелперы CD4 — 2726 кл. (47%), Т-супрессоры CD8 — 928 кл. (16%), иммунорегуляторный индекс 2,94, иммуноглобулин G сывороточный 5,9 г/л, иммуноглобулин А сывороточный 0,3 г/л, иммуноглобулин М сывороточный 0,6 г/л, ЦИК по Хашковой 118. У ребенка проведено 5 качественных и количественных определений РНК ВИЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), результат отрицательный.

При поступлении ребенка в стационар были взяты пробы гепаринизированной крови. В этих образцах

биоматериала исследовали способность нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки. Суть методики заключается в том, что нейтрофилы выделяли на двойном градиенте плотности, затем после 30 мин стимуляции изолированной фракции нейтрофилов смесью лактобактерий производили окраску пропидия йодидом и моноклональными антителами (CD-15-FITC) и готовили препарат «раздавленная капля». Методом люминесцентной микроскопии подсчитывали в препарате процентное отношение клеток и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ): 1) интактные нейтрофилы, 2) гипоактивированные нейтрофилы, 3) активированные нейтрофилы, 4) гиперактивированные нейтрофилы, 5) клетки раннего нетоза, 6) облаковидные НВЛ, 7) нитевидные НВЛ (примеры идентифицируемых клеток и НВЛ представлены на рис. 3). Результаты исследования: 1) интактных нейтрофилов — 39%; 2) гипоактивированных нейтрофилов — 0%,

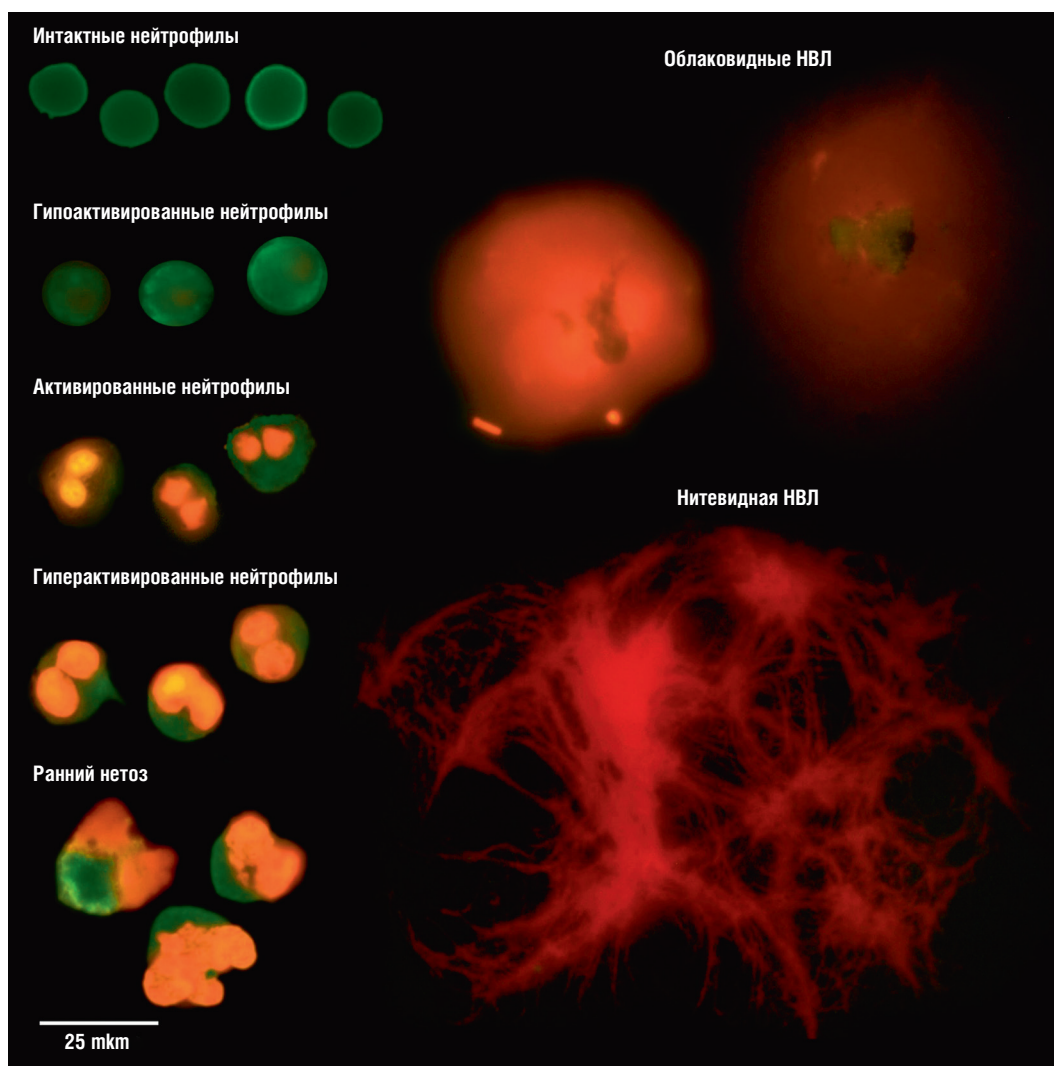


Рис. 3. Примеры клеток и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), определяемых в препарате изолированной фракции нейтрофилов после действия неспецифического стимулятора. Люминесцентная микроскопия, $\times 1000$

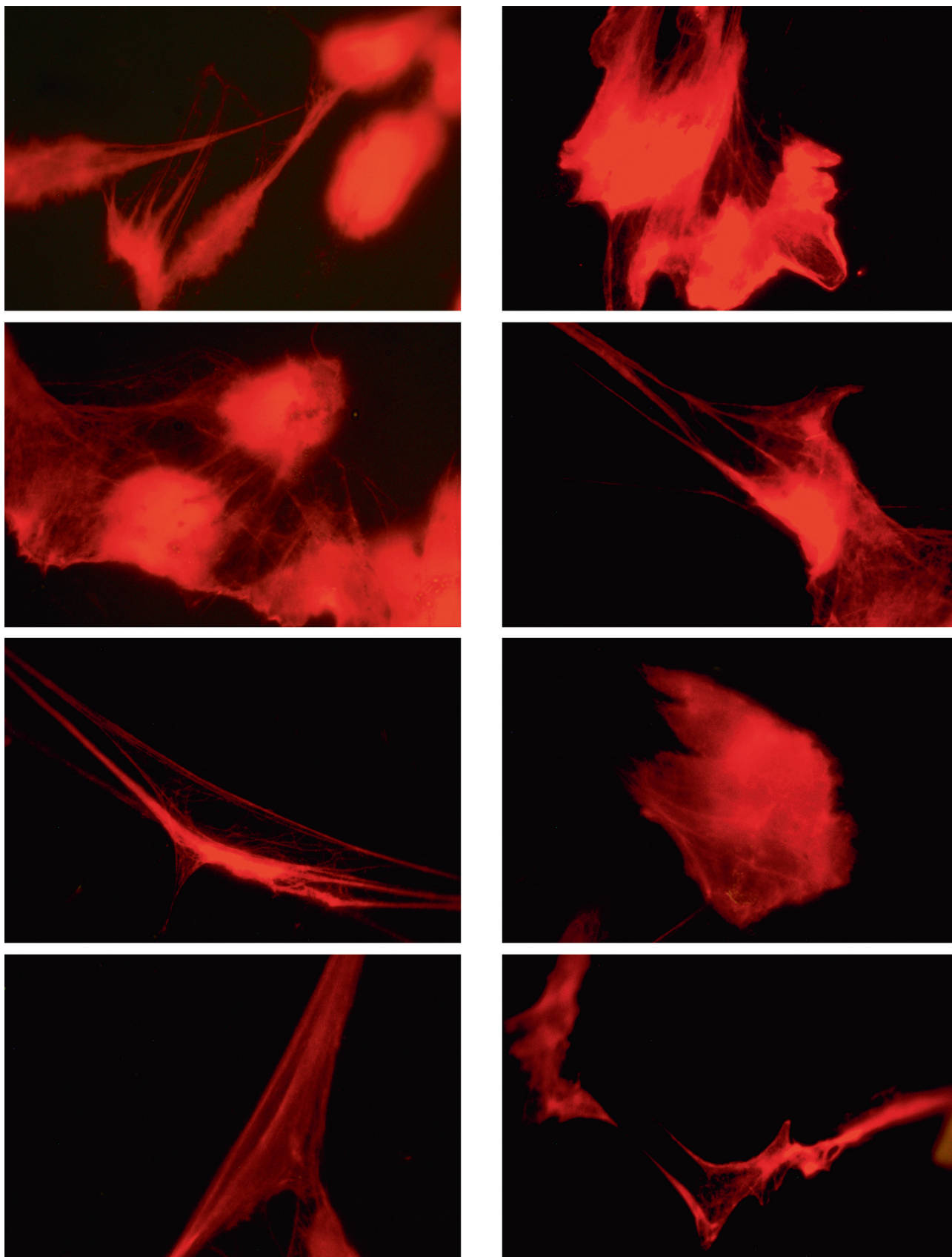


Рис. 4. Примеры нитевидных нейтрофильных внеклеточных ловушек, идентифицируемых в препарате изолированной фракции нейтрофилов ребенка с врожденным туберкулезом после стимуляции пробиотиком. Люминесцентная микроскопия, $\times 1000$

3) активированных нейтрофилов — 5,6%, 4) гиперактивированных нейтрофилов — 3,7%, 5) клеток раннего нетоза — 6,9%, 6) облаковидных НВЛ — 6,9%, 7) нитевидных НВЛ — 37,7%.

По данным литературы у детей первых месяцев жизни способность нейтрофилов к формированию НВЛ выражена крайне слабо вследствие функциональной незрелости клеточного звена врожденного иммунитета [4, 5]. Однако в случае врожденного туберкулеза у обследованного ребенка были определены нейтрофильный лейкоцитоз с гипорегенераторным ядерным сдвигом влево и значительное усиление способности нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки. Кроме того, необходимо отметить, что нейтрофилы ребенка с врожденным туберкулезом после воздействия неспецифического стимулятора формировали преимущественно нитевидные НВЛ, доля которых в препарате составила 37,7%, процентное отношение облаковидных НВЛ составило лишь 6,9% (примеры полей зрения в препарате после стимуляции представлены на рис. 4). Однако, по данным наших исследований, у детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов должны преобладать облаковидные НВЛ, а не нитевидные. Результаты исследования способности нейтрофилов к формированию НВЛ у ребенка с врожденным туберкулезом можно объяснить присутствием в крови матери на протяжении всей беременности «про-нетотического» профиля цитокинов, способствующих стимуляции неспецифического клеточного иммунитета в рамках формирования синдрома фетального воспалительного ответа [6]. Повышенная способность нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки может быть одним из неблагоприятных условий, влияющих

на течение других заболеваний и повышающих риск развития осложнений, что необходимо учитывать при лечении данной категории новорожденных.

Заключение

Таким образом, возникновение случая врожденного туберкулеза стало возможным у пациентки, перенесшей два эпизода заболевания на фоне ВИЧ-инфекции, с низкой приверженностью к антиретровирусной терапии и диспансерному наблюдению, поздно вставшей на учет в женскую консультацию. Профилактика подобных ситуаций определяется тесным взаимодействием специалистов междисциплинарной команды, инфекциониста, фтизиатра, акушера-гинеколога. Особенности иммунного ответа ребенка из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции с развитием туберкулеза в раннем возрасте представляют несомненный интерес в плане совершенствования тактики ведения. Повышенная способность нейтрофилов к формированию внеклеточной ловушки у данного ребенка является особенностью, требующей учета при проведении комплексного лечения.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания Минздрава России на 2024 год (№ 056-00066-24-00 от 28.12.2023 г.) по теме НИР «Технологии пациентоориентированного ведения больных различных возрастных групп детей и взрослых с латентной туберкулезной инфекцией, лекарственно чувствительным и лекарственно устойчивым туберкулезом с различным индексом коморбидности на основе углубленной оценки функциональных характеристик нейтрофильных лейкоцитов и подбора адъювантов химиотерапии», № ГР 124021500060-1 от 15.02.2024 г.

Список литературы

1. Киселевич О.К., Иванова И.А., Абрамченко А.В., Юсубова А.Н. Гипотезы и факты о врожденном туберкулезе. Детские инфекции 2023; 22 (3): 50–54. [Kiselevich O.K., Ivanova I.A., Abramchenko A.V., Yusubova A.N. Hypotheses and facts about congenital tuberculosis. Detskie Infektsii=Children's Infections 2023; 22 (3): 50–54 (In Russ.)]. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-50-54.
2. Шумилова И.В., Бердаков Ю.Н., Енютина А.П., Хижняк А.В., Плотоненко З.А. Сложность диагностики врожденного туберкулеза с неизвестным анамнезом. Неонатология: новости, мнения, обучение [Электронный ресурс] 2021; 9 (2): 62–66. [Shumilova I.V., Berdakov Yu.N., Enyutina A.P., Khizhnyak A.V., Plotonenko Z.A. Difficulty in diagnosing congenital tuberculosis with unknown history. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Electronic resource] 2021; 9 (2): 62–66 (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-2402-2021-9-2-62-66.
3. Долгополов И.С., Федерякина О.Б., Волжина О.М., Ерохина Г.Г., Леонов К.А., Шнейвайс А.О., Сядрин М.Г., Рыков М.Ю. Врожденный туберкулез легких. Рос. Вестн. перинатол. и педиатр. 2023; 68 (1): 97–104. [Dolgoplov I.S., Federiakina O.B., Volzhenina O.M., Erohina G.G., Leonov K.A., Shneivais A.O., Siadrin M.G., Rykov M.Yu. Congenital pulmonary tuberculosis. Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr. 2023; 68 (1): 97–104 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-97-104.
4. Lawrence S.M., Corriden R., Nizet V. Age-Appropriate Functions and Dysfunctions of the Neonatal Neutrophil. Front Pediatr. 2017. Feb 28; 5: 23. doi: 10.3389/fped.2017.00023. PMID: 28293548; PMCID: PMC5329040.
5. Lipp P., Ruhnau J., Lange A., Vogelgesang A., Dressel A., Heckmann M. Less Neutrophil Extracellular Trap Formation in Term Newborns than in Adults. Neonatology 2017; 111 (2): 182–188. doi: 10.1159/000452615. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27884010.
6. Гашимова Н.Р., Панкратьева Л.Л., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Третьякова М.В., Шкода А.С., Григорьева К.Н., Цибизова В.И., Гри Ж., Якубова Ф.Э., Блинов Д.В., Макацария А.Д. Внутриутробная активация иммунной системы плода в ответ на COVID-19 у матери. Акушерство,

гинекология и репродукция 2023; 17 (2): 188–201. [Gashimova N.R., Pankratyeva L.L., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Makatsariya N.A., Tretyakova M.V., Shkoda A.S., Grigoreva K.N., Tsbizova V.I., Gris J., Yakubova F.E., Blinov D.V., Makatsariya A.D.

Intrauterine activation of the fetal immune system in response to maternal COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2023; 17 (2): 188–201 (In Russ.]. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.404.

Поступила в редакцию: 19.09.2024 г.

Сведения об авторах:

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

Романова Мария Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: rmari1@mail.ru; ORCID 0000-0002-1775-607X;

Золотов Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: azolotov@mail.ru; ORCID 0000-0002-6775-323X;

Новиков Дмитрий Георгиевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com; ORCID 000-0002-4339-2222;

Кириченко Николай Александрович — младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644001, Омск, ул. 20 лет РККА, д. 15/1; e-mail: honomer_1608@mail.ru; ORCID 0000-0002-8411-0973;

Птухин Александр Олегович — аспирант кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: ptuhin.aleksandr@gmail.com; ORCID 0000-0002-2830-161X.

**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

Эффективность хирургического лечения МЛУ и ШЛУ деструктивного туберкулеза легких в отдаленный период

Д.Б. Гиллер¹, С.С. Саенко², А.Н. Герасимов³, Г.В. Щербакова¹,
А.А. Попова¹, В.А. Басангова¹, А.Н. Илюхин¹, О.Ш. Кесаев¹, В.В. Короев¹,
С.В. Смердин⁴, А.Э. Эргешов⁵

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

²Областной клинический центр фтизиопульмонологии, Ростов-на-Дону

³Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

⁴Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Мытищи

⁵Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

Long-term effectiveness of surgical treatment of MDR and XDR destructive pulmonary tuberculosis

D. Giller¹, S. Saenko², A. Gerasimov³, G. Shcherbakova¹, A. Popova¹,
V. Basangova¹, A. Ilyukhin¹, O. Kesaev¹, V. Koroev¹, S. Smerdin⁴, A. Ergeshov⁵

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

²Regional Clinical Center for Phthiopulmonology, Rostov-on-Don

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

⁴Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary», Mytishchi

⁵Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Цель исследования: оценить эффективность хирургии деструктивных форм туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) в отдаленный период в сравнении с больными, не получившими хирургического лечения, которое им было показано. **Материалы и методы исследования.** Изучены отдаленные результаты хирургического лечения деструктивного туберкулеза легких с МЛУ и ШЛУ МБТ у 1140 больных (I группа), опериро-

ванных сотрудниками кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии Сеченовского Университета и сотрудниками Ростовского ОПТД в период с 2011 по 2023 г., а также изучены результаты лечения 2575 пациентов (II группа) из Ростовской области, получавших в период с 2004 по 2020 г. только консервативное лечение с неэффективно закончившимся основным курсом химиотерапии по IV и V режимам или с рецидивами после эффективного курса химиотерапии. II группа была разделена на подгруппы: IIa — пациенты, отказавшиеся от операции; IIб — пациенты, которым

оперативное вмешательство не предлагалось. **Результаты.** Полный эффект лечения (КВ-, МБТ-) через год после операции был достигнут в 99,5% случаев, тогда как из числа отказавшихся от операции эффективность через год после хирургической консультации составила 5,3% (в 18,8 раз меньше). Полный эффект лечения через 5 лет после операции отмечен у 97,7%, и лишь у 3,2% отказавшихся от операции (в 30,5 раз меньше). Смерть от туберкулеза за период наблюдения до 12 лет отмечалась у 0,8% (9 случаев) оперированных радикально и условно-радикально пациентов и у 72,4% (643 пациента) отказавшихся от операции (в 90,5 раз чаще). Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составила 95,3% и была в 3,3 раза больше, чем в группе отказавшихся от операции (29,0%). **Заключение.** При сравнении результатов лечения оперированных радикально и условно-радикально с группой пациентов, отказавшихся от операции (IIa подгруппа), доказано, что полный эффект через год и пять лет у оперированных во много раз превысил эффективность лечения отказавшихся от операции. Смертность от туберкулеза у оперированных была в 90,5 раз ниже (0,8% против 72,4%), пятилетняя выживаемость оперированных в 3,3 раза выше (95,3% против 29,0%).

Ключевые слова: деструктивный туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, хирургическое лечение туберкулеза легких

Summary

The **aim** of the study. To assess the long-term outcomes of surgical and conservative treatment for multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) destructive pulmonary tuberculosis. **Material and methods.** We

analyzed the long-term results of MDR/XDR surgery for destructive pulmonary tuberculosis in 1,140 patients from the Departments of Phthiopolmonology and Thoracic Surgery at Sechenov University and the Rostov Regional TB Dispensary between 2011 and 2023. We also analyzed the outcomes of 2,575 patients from the Rostov region, who received conservative treatment between 2004 and 2020, with an ineffectively completed primary course of chemotherapy, or who had relapsed after an effective course. **Results.** The full effect of treatment after one year was achieved in 99.5% of patients who underwent surgery, compared to 5.3% of those who did not undergo surgery (an 18.8-fold difference). After five years, the full effect was seen in 97.7% of operated patients and only 3.2% of non-operated patients (a 30.5-fold difference). Death due to tuberculosis during the 12-year follow-up period was noted in 0.8% of radically operated and conditionally operated patients (9 cases), compared to 72.4% of non-operated patients (643 cases; a 90.5-fold increase). The 5-year survival rate after surgery was 95.3%, which was 3.3 times higher than that of the group who refused surgery (29%). **Conclusions.** When comparing the outcomes of treatment for patients who underwent radical and conditional surgery with a group of patients who declined surgery (subgroup 2a), it has been demonstrated that the overall effectiveness after one year and five years was greater in operated patients than in those who declined surgery. Tuberculosis mortality in operated patients was 90.5 times lower (0.8% compared to 72.4%). The 5-year survival rate of operated patients was 3.3 times greater (95.3% compared to 29%).

Keywords: destructive pulmonary tuberculosis, multidrug-resistant TB, extensively drug-resistant TB, surgical treatment of pulmonary tuberculosis

Введение

Туберкулез является ведущей инфекционной причиной смертности во всем мире, и хотя европейский регион добился успехов в области снижения заболеваемости туберкулезом и смертности от него, в настоящее время он сталкивается с растущим числом случаев туберкулеза с МЛУ и устойчивостью к рифампицину [1].

Мировой опыт показывает эффективность консервативного лечения МЛУ туберкулеза на уровне 59%, ШЛУ туберкулеза на уровне 38% [2], и это заставляет некоторых исследователей искать пути улучшения результатов лечения в применении хирургического метода.

Однако хирургический метод в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза применяется крайне ограниченно во всем мире, что во многом связано с не-

достаточным количеством научных работ, доказывающих его эффективность, особенно в отдаленный период.

Цель исследования

Оценить эффективность хирургии МЛУ и ШЛУ туберкулеза в отдаленный период в сравнении с пациентами, не получившими хирургического лечения, которое им было показано.

Материалы и методы исследования

Изучены отдаленные результаты хирургического лечения деструктивного туберкулеза легких с МЛУ и ШЛУ микобактерий в сроки от 1 года до 12 лет у 1022 (89,6%) из 1140 пациентов (I группа), оперированных сотрудниками кафедры фтизиопульмонологии и торакальной

Таблица 1

Сравнение общих характеристик I, IIa и IIб групп

Сравниваемые параметры	I группа	IIa подгруппа	IIб подгруппа	p-value
Средний возраст	34,1 года Me=34,0 Q1–Q3 [26,00; 43,00], n=1099, min — 3, max — 72	37,0 лет Me=37,0 Q1–Q3 [29,00; 49,00], n=1099, min — 3, max — 72	38,6 года Me=39,0 Q1–Q3 [31,00; 52,00], n=1099, min — 3, max — 72	<0,05
Соотношение мужчин/женщин	682/498 57,8%/42,2%	749/139 84,3%/15,7%	1419/268 84,1%/15,9%	0,02
Средняя длительность наблюдения до консультации хирурга	49,5 мес Me — 46,0; Q1–Q3 [28,00; 84,00], n=1099, min — 1, max — 504	30,3 мес Me — 30,0; Q1–Q3 [20,25; 37,5], n=888, min — 0,24, max — 237	–	0,023
Доля пациентов, которым хирургическое лечение предложено в первые 12 мес	19,7% 95% ДИ 16,9–22,4	30,9% 95% ДИ 27,8–34,0	–	0,012
Средняя длительность наблюдения	51,4 мес Me — 51,0; Q1–Q3 [29,00; 66,00], n=1099, min — 1, max — 280	68,8 мес Me — 68,0; Q1–Q3 [21,00; 79,00], n=888, min — 1, max — 240	46,7 мес Me — 47,0; Q1–Q3 [31,00; 69,00], n=888, min — 1, max — 240	0,02
Частота двустороннего деструктивного туберкулеза	28,1% 95% ДИ 26,3–31,4	24% 95% ДИ 21,9–26,2	15,9% 95% ДИ 13,8–17,4	<0,05
Соотношение МЛУ/пре-ШЛУ, ШЛУ	744/436 63,1%/36,9%	503/385 56,6%/43,4%	1186/501 70,3%/ 29,7%	<0,05
Частота фиброзно-кавернозного туберкулеза	67,9% 95% ДИ 65,5–70,4	79,3% 95% ДИ 77,2–81,6	15,0% 95% ДИ 12,9–17,4	0,01
Частота диссеминированного туберкулеза	–	6,6% 95% ДИ 4,3–8,1	49,6% 95% ДИ 47,3–51,8	0,01
Частота казеозной пневмонии	2,2% 95% ДИ 1,3–3,9	0,5% 95% ДИ 0,3–0,9	5,9% 95% ДИ 3,8–7,4	0,01
Всего пациентов	1180 (100%)	888 (100%)	1687 (100%)	–

хирургии Сеченовского Университета и сотрудниками Ростовского ОПТД в период с 2011 по 2023 г. и выписанных ранее года до момента сбора данных.

Все оперированные пациенты I группы разделены на две подгруппы: Ia с МЛУ ТБ из 658 человек и Ib с пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ из 364 пациентов. Все случаи хирургического лечения по степени радикальности операций разделены на три категории в соответствии с классификацией, предложенной на кафедре фтизиопульмонологии и торакальной хирургии Сеченовского Университета [3].

Нами изучены также отдаленные результаты 2575 пациентов (II группа) из Ростовской области, получавших в период с 2004 по 2020 г. только консервативное лечение с неэффективно закончившимся основным курсом химиотерапии по IV и V режимам или с рецидивами после эффективного курса химиотерапии, то есть случаи, при которых потенциально должен был быть рассмотрен вопрос о хирургическом лечении. Критериями включения во II группу служило наличие деструктивного туберкулеза легких с бактериовыде-

лением и наличием МЛУ, пре-ШЛУ или ШЛУ, подтвержденное тестом на лекарственную чувствительность и постоянное проживание на территории Ростовской области. Критериями исключения были отрывы от лечения и наблюдения в течение всего периода наблюдения до 2023 года включительно. Вторая группа была разделена на две подгруппы: IIa подгруппа из 888 пациентов, которым предлагалось хирургическое лечение, но они от него отказались, и IIб подгруппа из 1687 пациентов, в медицинской документации которых данных о предлагавшемся хирургическом лечении не найдено. По основным характеристикам пациенты I группы были сравнимы с пациентами II группы (табл. 1).

Наиболее близкой к I группе оперированных по всем рассмотренным критериям была IIa подгруппа отказавшихся от предложенной операции.

Результаты

Полный эффект (закрытие деструкций в легких, абациллирование и отсутствие обострений туберкулеза)

после радикального хирургического лечения составил 100% через 1, 2, 3, 4 и 5 лет. Смертности от туберкулеза в этой группе пациентов не было.

При условно-радикальном лечении эффективность составила 99,2% через 1 год, 96,9% через 2 и 3 года, 96,5% через 4 года и 96,2% через 5 лет. В течение 5 лет умерли от туберкулеза 9 оперированных условно-радикально и еще 12 умерли от других причин.

Полный эффект (КВ-, МБТ-) после паллиативных операций через 1 год отмечен в 45,7%, через 2 года в 39,0%, через 3 года в 36,8%, через 4 года в 34,3% и через 5 лет в 28,6% случаев. В срок до 5 лет от туберкулеза умерли 20 пациентов этой группы и от других причин 7 пациентов (табл. 2).

Рецидивы, обострения и прогрессирование туберкулеза в сроки до 12 лет после радикального хирур-

гического лечения были у 15 (4,0%) оперированных, после условно-радикального хирургического лечения у 63 (10,5%) пациентов и после паллиативного у 31 (67,4%) пациента. В большинстве случаев 93 из 109 (85,3%) рецидивы возникали в сроки до 3 лет.

Из 15 пациентов с рецидивом туберкулеза после радикальных операций излечены консервативно 6, повторной хирургической операцией — 8 пациентов при отсутствии смертности от туберкулеза в этой категории.

Из 63 пациентов с рецидивом туберкулеза после условно-радикальных операций излечены консервативно 16, повторной хирургической операцией — 18, умерли от туберкулеза 9 (14,3%) из 63 пациентов.

Из 31 пациента с прогрессированием туберкулеза после паллиативных операций излечен повторной

Таблица 2

Отдаленные результаты хирургического лечения в зависимости от степени лекарственной устойчивости и радикальности операций

Критерии оценки	Радикальные			Условно-радикальные			Паллиативные			p-value	
	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)		
Через 1 год	Просле- женность	279 из 300	95 из 101	374 из 401 (93,3)	360 из 406	242 из 269	602 из 675 (89,2)	19 из 28	27 из 36	46 из 64 (71,9)	<0,01
	Эффек- тивность	279 из 279	95 из 95	374 из 374 (100)	358 из 360 (99,4)	239 из 242 (98,8)	597 из 602 (99,2)	9 из 19	12 из 27	21 из 46 (45,7)	0,02
	Смерть от ТБ	-	-	-	-	-	-	4	2	6	0,03
	Смерть не от ТБ	1	-	1	-	-	-	1	2	3	0,032
Через 2 года	Просле- женность	248 из 285	81 из 94	329 из 379 (86,8)	281 из 383	197 из 243	478 из 626 (76,4)	15 из 27	26 из 33	41 из 60 (68,3)	<0,01
	Эффек- тивность	248 из 248	81 из 81	329 из 329 (100)	276 из 281 (98,2)	187 из 197 (94,9)	463 из 478 (96,9)	7 из 15	9 из 26	16 из 41 (39,0)	<0,01
	Смерть от ТБ	-	-	-	-	1	1	5	5	10	0,03
	Смерть не от ТБ	1	2	3	1	6	7	2	2	4	0,023

Окончание табл. 2

Критерии оценки	Радикальные			Условно-радикальные			Паллиативные			p-value	
	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)		
Через 3 года	Просле- женность	223 из 276	73 из 93	296 из 369 (80,2)	238 из 368	177 из 237	415 из 605 (68,6)	12 из 27	26 из 33	38 из 60 (63,3)	<0,01
	Эффек- тивность	223 из 223	73 из 73	296 из 296 (100)	234 из 238 (98,3)	168 из 177 (94,9)	402 из 415 (96,9)	5 из 12	9 из 26	14 из 38 (36,8)	<0,01
	Смерть от ТБ	–	–	–	1	2	3	6	11	17	0,03
	Смерть не от ТБ	3	2	5	3	6	9	4	2	6	0,02
Через 4 года	Просле- женность	178 из 274	62 из 90	240 из 364 (65,9)	199 из 330	146 из 230	345 из 560 (61,6)	12 из 27	23 из 33	35 из 60 (58,3)	<0,01
	Эффек- тивность	178 из 178	62 из 62	240 из 240 (100)	196 из 199 (98,5)	137 из 146 (93,8)	333 из 345 (96,5)	5 из 12	7 из 23	12 из 35 (34,3)	<0,01
	Смерть от ТБ	–	–	–	3	6	9	6	13	19	0,024
	Смерть не от ТБ	4	2	6	4	8	12	4	3	7	0,03
Через 5 лет	Прослежен- ность	163 из 274	58 из 89	221 из 363 (60,9)	196 из 310	144 из 217	340 из 527 (64,5)	12 из 27	23 из 33	35 из 60 (58,3)	<0,01
	Эффек- тивность	163 из 163	58 из 58	221 из 221 (100)	193 из 196 (98,5)	134 из 144 (93,1)	327 из 340 (96,2)	4 из 12	6 из 23	10 из 35 (28,6)	<0,01
	Смерть от ТБ	–	–	–	3	6	9	7	13	20	0,02
	Смерть не от ТБ	4	2	6	4	8	12	4	3	7	0,03

хирургической операцией один пациент, а умерли от туберкулеза 22 (71,0%) пациента (табл. 3).

Из 109 случаев рецидивов и обострений удалось излечить консервативно 22 (20,2%) пациента, а хирургически — 27 (24,8%) пациентов.

Пятилетняя выживаемость всей группы оперированных составила 91,4% (566 из 619), при этом в группе радикально оперированных она составила 97,4%, в группе условно-радикально оперированных — 94,0% и в группе паллиативно оперированных — 35,0% (табл. 4).

Рецидивы, обострения и прогрессирования туберкулеза после операции и их исходы

Показатель	Радикальные			Условно-радикальные			Паллиативные			p-value
	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)	
Общее число	7	8	15 (100)	19	44	63 (100)	10	21	31 (100)	
Возник до 1 года	–	1	1 (6,7)	12	10	22 (34,9)	9	18	27 (87,1)	<0,01
От 1 до 3 лет	4	3	7 (46,7)	6	27	33 (52,4)	1	2	3 (9,7)	<0,05
Позже 3 лет	3	4	7 (46,7)	1	7	8 (12,7)	–	1	1 (3,2)	<0,01
Излечен консервативно	2	4	6 (40,0)	7	11	16 (25,4)	–	–	–	<0,01
Излечен хирургически	4	4	8 (53,3)	7	15	18 (28,6)	–	1	1 (3,2)	<0,01
Смерть от ТБ	–	–	–	3	6	9 (14,3)	7	15	22 (71,0)	<0,05

Таблица 4

Выживаемость пациентов, оперированных по поводу туберкулеза, в зависимости от степени лекарственной устойчивости и радикальности операций

Срок	Радикальные			Условно-радикальные			Паллиативные			p-value
	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)	
Более 1 года	278 из 279	95 из 95	373 из 374 (99,7)	360 из 360	242 из 242	602 из 602 (100)	14 из 19	23 из 27	37 из 46 (80,4)	<0,05
Более 2 лет	244 из 245	79 из 80	323 из 325 (99,4)	280 из 281	190 из 197	470 из 478 (98,3)	10 из 19	20 из 27	30 из 46 (65,2)	<0,05
Более 3 лет	219 из 220	70 из 72	289 из 292 (99,0)	235 из 237	174 из 183	409 из 420 (97,4)	6 из 19	16 из 27	22 из 46 (47,8)	<0,01
Более 4 лет	173 из 174	59 из 61	232 из 235 (98,7)	194 из 199	142 из 153	336 из 352 (95,5)	5 из 17	10 из 25	15 из 42 (35,7)	<0,01
Более 5 лет	163 из 167	58 из 60	221 из 227 (97,4)	193 из 200	138 из 152	331 из 352 (94,0)	4 из 15	10 из 25	14 из 40 (35,0)	<0,01

Большинство пациентов II группы получили за период наблюдения 3 и более курсов химиотерапии по IV и V режимам. Мы оценили результаты лечения всех неоперированных пациентов на декабрь 2023 года. На момент анализа живы были 123 (13,9%) пациента IIa подгруппы и 139 (8,2%) пациентов IIб подгруппы (табл. 5). Выздоровление от туберкулеза было зарегистрировано у 28 (3,2%) пациентов IIa подгруппы и 67 (4,0%) IIб подгруппы, неудача лечения или рецидив — у 89 (10,0%) живых пациентов IIa подгруппы и 65 (3,9%) пациентов IIб подгруппы.

Смерть от туберкулеза за весь период наблюдения отмечена у 643 (72,4%) пациентов IIa подгруппы и у 1082 (64,1%) в IIб подгруппы. Общая летальность от всех причин составила 86,1% в IIa подгруппе и 91,8% в IIб подгруппе.

Для иллюстрации роли хирургии в комплексном лечении пациентов деструктивным туберкулезом с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ мы сравнили результаты лечения оперированных радикально и условно-радикально с группой пациентов, отказавшихся от операции (IIa подгруппа) — табл. 6, рисунок.

Таблица 5

Эффективность лечения пациентов IIa и IIб групп на 2023 год

Показатель	IIa группа			IIб группа			Итого	p-value
	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)	МЛУ	пре-ШЛУ и ШЛУ	всего (%)		
Общее число пациентов	503	385	888	1186	501	1687	2575	
Живы на 2023 год	48	75	123 (13,9)	72	67	139 (8,2)	262 (10,2)	<0,01
Выздоровление	9	19	28 (3,2)	32	35	67 (4,0)	95 (3,6)	<0,01
Лечение завершено	2	4	6	4	3	7	13 (0,5)	0,02
Неудача лечения или рецидив	37	52	89 (10,0)	36	29	65 (3,9)	154 (6,0)	0,01
Смерть от туберкулеза	373	270	643 (72,4)	779	303	1082 (64,1)	1725 (67,0)	0,023
Смерть от других причин	82	40	122 (13,7)	335	131	466 (27,6)	588 (22,8)	<0,05
Общая смертность	455	310	765 (86,1)	1114	434	1548 (91,8)	2313 (89,8)	<0,05

Таблица 6

Результаты лечения оперированных радикально и условно-радикально в сравнении с отказавшимися от операции

Критерии сравнения	Оперированные	Отказавшиеся от операции	p-value
Общее число пациентов	1099	888	
Частота фиброзно-кавернозного туберкулеза	722 (65,7%) 95% ДИ 63,0–68,2	704 (79,3%) 95% ДИ 76,5–81,9	0,02
Соотношение МЛУ/пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ	716/383 65,2% / 34,8%	503/385 56,6% / 43,4%	0,018
Частота двусторонних деструкций в легких	253 (23,0%) 95% ДИ 20,8–25,6	244 (27,5%) 95% ДИ 25,1–29,8	<0,01
Средний возраст	34,05 лет Me=34,0; Q1–Q3 [26,00; 43,00], n=1099, min — 3, max — 72	36,95 лет Me=39,0; Q1–Q3 [31,75; 49,00], n=888, min — 15, max — 93	<0,05
Средняя длительность заболевания на момент предложенной операции	46,38 мес Me — 46,0; Q1–Q3 [28,00; 84,00], n=1099, min — 1, max — 504	30,3 мес Me — 30,0; Q1–Q3 [20,25; 37,5], n=888, min — 0,24, max — 237	<0,05
Полный эффект через 1 год (КВ–, МБТ–)	971 из 976 (99,5%) 95% ДИ 97,1–99,8	47 (5,3%) 95% ДИ 4,1–6,5	0,038
Полный эффект через 5 лет	548 из 561 (97,7%) 95% ДИ 95,4–99,0	28 (3,2%) 95% ДИ 2,2–4,4	0,03
Смерть от туберкулеза за период наблюдения до 15 лет	9 (0,8%) 95% ДИ 0,4–1,6	643 (72,4%) 95% ДИ 70,2–74,6	0,01
Смерть от других причин за период наблюдения	29 (2,6%) 95% ДИ 1,8–3,2	122 (13,7%) 95% ДИ 11,2–15,8	0,02
Умерли за период наблюдения от всех причин	38 (3,8%) 95% ДИ 2,9–4,8	765 (86,1%) 95% ДИ 84,4–88,6	<0,01
Пятилетняя выживаемость	552 из 579 (95,3%) 95% ДИ 93,1–97,2	234 из 808 (29,0%) 95% ДИ 27,2–31,4	0,032
Живы на 2023 г. прослеженных более года	938 из 976 (96,1%) 95% ДИ 94,2–98,3	123 (13,9%) 95% ДИ 11,7–15,4	0,03

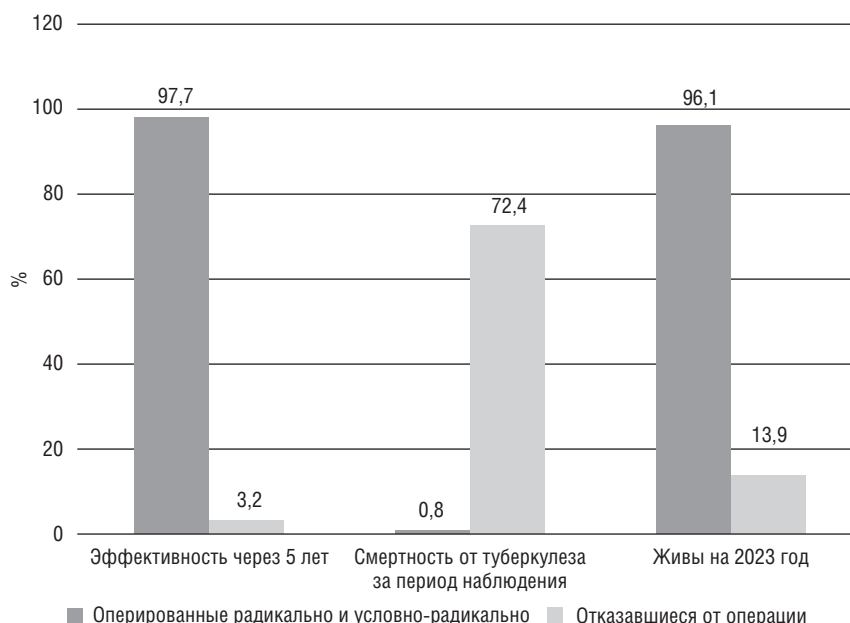


Рисунок. Отдаленные результаты лечения оперированных радикально и условно-радикально в сравнении с отказавшимися от операции

Полный эффект лечения (КВ–, МБТ–) через год после операции был достигнут в 99,5% случаев, тогда как из числа отказавшихся от операции эффективность через год после хирургической консультации составила 5,3% (в 18,8 раза меньше).

Полный эффект лечения через 5 лет после операции отмечен в 97,7% случаев и лишь у 3,2% отказавшихся от операции (в 30,5 раз меньше).

Смерть от туберкулеза за период наблюдения до 12 лет отмечалась у 0,8% (9) оперированных радикально и условно-радикально пациентов и у 72,4% (643) пациентов, отказавшихся от операции (в 90,5 раз чаще).

Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составила 95,3% и была в 3,3 раза больше, чем в группе отказавшихся от операции (29,0%).

Дискуссия и заключение

По данным ВОЗ показатели успешности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза в мире возросли с 50% в 2012 г. до 60% в 2019 г. [4].

У пациентов с лекарственной устойчивостью, зарегистрированных для лечения на IV режим химиотерапии, по когортам эффект лечения отмечался среди зарегистрированных в 2011 г. — 37,1%; в 2012 г. — 39,1%; в 2013 г. — 47,6% случаев [5].

Доля МЛУ ТБ среди находящихся на учете в РФкратно превышает распространенность лекарственной устойчивости МБТ в других странах и в 2018 г. достигала 55,9% [6], а в 2022 г. — 56,9% находящихся на учете [16].

В отдаленном периоде за счет развития послеоперационных рецидивов логично предполагать снижение эффективности лечения.

Данных о частоте послеоперационных рецидивов МЛУ ТБ в мировой литературе мы нашли очень мало. Частота послеоперационных рецидивов туберкулеза по данным 4 публикаций [7–10] составила в среднем 8,6% (29 из 336 пациентов, оперированных по поводу МЛУ ТБ) и колебалась от 1,4% по данным А. Kir [8] до 11,6% по данным В. Pomerantz [9].

В нашем исследовании рецидивы туберкулеза в сроки до 12 лет после радикального и условно-радикального хирургического лечения развились в 8% случаев (78 после 976 операций), что соответствует данным вышеупомянутых источников, в которых не описывались паллиативные вмешательства.

Отдаленные результаты хирургического лечения МЛУ ТБ с прослеженностью более 3 лет найдены нами только в 5 публикациях [11–15], и эффективность лечения по их данным колебалась в отдаленный период от 83 до 93%, в среднем составив 86,15% с доверительными границами от 82,06 до 89,58% (255 случаев после 296 операций).

В нашем исследовании эффективность после радикальных и условно-радикальных операций была большей (97,7%), возможно за счет излечения послеоперационных реактиваций туберкулеза хирургическим путем и за счет широкого применения корригирующих торакопластик при резекциях легких, которые не применялись другими авторами.

Главным достоинством нашей работы является наличие большой сравнительной группы пациентов, имевших показания, но не получивших хирургическое лечение.

Поскольку по основным клиническим характеристикам (средний возраст, длительность заболевания, соотношения МЛУ/пре-ШЛУ и ШЛУ, частота фиброзно-кавернозного туберкулеза, частота двустороннего поражения) оперированные и неоперированные в этом анализе были схожи, а режимы химиотерапии соответствовали национальным рекомендациям и не имели существенных различий у оперированных и неоперированных, мы считаем, что разница в полученных результатах связана исключительно с хирургическим лечением.

При сравнении результаты лечения оперированных радикально и условно-радикально с группой пациентов, отказавшихся от операции (IIa подгруппа), доказано, что полный эффект через год у оперированных в 18,8 раза превысил эффективность лечения отказавшихся от операции (99,5% и 5,3%), полный эффект через 5 лет был выше у оперированных в 30,5 раз (97,7% против 3,2%), смертность от туберкулеза у оперированных была в 90,5 раз ниже (0,8% против 72,4%), пятилетняя выживаемость оперированных в 3,3 раза выше (95,3% против 29,0%).

Список литературы

- Ockenga J., Fuhse K., Chatterjee S. et al. Tuberculosis and malnutrition: The European perspective. *Clinical Nutrition* 2023; 42 (4): 486–492. doi: 10.1016/j.clnu.2023.01.016.
- World Health Organization WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment — drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/publications/item/9789240063129>.
- Гиллер Д.Б., Глотов Е.М., Кесаев О.Ш., Глотов А.А., Имагожев Я.Г., Гаджиева П.Г., Дуленцова А.А., Короев В.В. Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза легких у больных сахарным диабетом. *Инновационная медицина Кубани* 2020; 17 (1): 16–22. doi: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-16-22. [Giller D.B., Glotov E.M., Kesaev O.Sh., Glotov A.A., Imagozhev Ya.G., Gadzhieva P.G., Dulenczova A.A., Koroev V.V. Surgical treatment of destructive pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Innovacionnaya medicina Kubani* 2020; 17 (1): 16–22. doi: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-16-22.
- World Health Organization WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment — drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.
- Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М.; 2015. 312 с. [Tuberculosis in the Russian Federation 2012/2013/2014. Analyticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v rossiiskoi federacii i v mire. Moscow; 2015: 312 (In Russ.).]
- World Health Organization, Global tuberculosis report 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdfua=1>.
- Стрелис А.К., Мулик Л.И., Стрелис А.А. и др. Эффективность хирургического лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2002; 11(1): 59–61. [Strelis A.K., Mulik L.I., Strelis A.A. et al. The effectiveness of surgical treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya* 2002; 11 (1): 59–61 (In Russ.).]
- Kir A., Inci I., Torun T., Atasalihi A., Tahaoglu K. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2006; 131 (3): 693–696 (In Russ.). doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.033.
- Pomerantz B.J., Cleveland J.C. Jr., Olson H.K. et al. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2001; 121 (3): 448–453. doi: 10.1067/mtc.2001.112339.
- Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N., Kurai M., Takahashi N. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug-resistant tuberculosis. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128 (4): 523–528. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.06.012.
- Некрасов Е.В., Янова Г.В., Мишустин С.П., Земляная Н.А., Анастасов А., Роскошных В.К., Губин Е.А., Филинук О.В., Голубчиков П.Н. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук 2011; 78 (2): 75–78. [Nekrasov E.V., Yanova G.V., Mishustin S.P., Zemlyanaya N.A., Anastasov A., Roskoshny`x V.K., Gubin E.A., Filinyuk O.V., Golubchikov P.N. Byulleten` Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskix nauk 2011; 78 (2): 75–78 (In Russ.).]
- Bouchikh M., Achir A., Caidi M., El Aziz S., Benosman A. Role of pulmonary resections in management of multidrug-resistant tuberculosis. A monocentric series of 29 patients. *Rev. Pneumol Clin.* 2013; 69 (6): 326–330. doi: 10.1016/j.pneumo.2013.09.002.
- Huang W., Chien S., Yu M. et al. Risk factor analysis of postoperative complications after adjunctive pulmonary resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A multi-institutional study. *J. Microbiol Immunol Infect.* 2023; 56 (5): 1064–1072. doi: 10.1016/j.jmii.2023.07.006.
- Xie B. et al. Pulmonary resection in the treatment of 43 patients with well-localized, cavitary pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in Shanghai. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 17 (3): 455–459. doi: 10.1093/icvts/ivt251.
- Yaldiz S., Gursoy S., Ucvet A., Kaya S.O. Surgery offers high cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *Ann. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2011; 17 (2): 143–147. doi: 10.5761/atcs.09.01531.
- Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/item/978924008385>.

Поступила в редакцию: 21.07.2024 г.

Сведения об авторах:

Гиллер Дмитрий Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России; 119048, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2; e-mail: Giller-thorax@mail.ru; ORCID 0000-0003-1946-5193;

Саенко Сергей Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий туберкулезным легочно-хирургическим отделением ГБУ РО «Областной клинический центр фтизиопульмонологии»; 344065, г. Ростов-на-Дону, ул. Орская, д. 24; e-mail: saenkosergey@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3828-4091;

Герасимов Андрей Николаевич — доктор физико-математических наук, профессор, ведущий научный сотрудник научной группы математического моделирования и эпидемиологического прогнозирования ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; e-mail: andr-gerasim@yandex.ru; ORCID 0000-0003-4549-7172;

Щербакова Галина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России; 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: shcherbakova_g_v@staff.sechenov.ru; ORCID 0000-0003-2541-8692;

Попова Анна Андреевна — ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России; 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: popova_a_a_2@staff.sechenov.ru; ORCID 0009-0008-3738-3574;

Басангова Валерия Алексеевна — ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России; 119048, Москва, ул. Трубецкая д. 8 стр. 2; e-mail: basangova_v_a@staff.sechenov.ru; ORCID <https://orcid.org/0009-0006-9174-6896>;

Илюхин Александр Николаевич — ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России; 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: ilyukhin_a_n@staff.sechenov.ru; ORCID <https://orcid.org/0009-0001-8463-1701>;

Кесаев Олег Шамильевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России; 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: olegkesaev@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2169-1114;

Короев Вадим Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России; 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: koroeff.lancet@yandex.ru koroev_v_v@staff.sechenov.ru; ORCID 0000-0003-2982-6992;

Смердин Сергей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского; 129090, Москва, пр. Мира, д. 61/2; главный врач ГБУЗ МО «МОКПТД»; 141132, Московская область, г. Мытищи, п. Здравница, ул. Дубки, д. 7; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru; ORCID 0000-0002-2602-214X;

Эргешов Атаджан Эргешович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАН; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: cniit@ctri.ru; ORCID 0000-0001-6383-1459.

Изучение особенностей психоэмоционального состояния подростков с воронкообразной деформацией грудной клетки в пред- и послеоперационном периоде

И.А. Комолкин¹, Н.Е. Круглова^{1,2}, М.В. Витенберг¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

Research of the peculiarities of the emotional state of adolescents with pectus excavatum in the pre- and postoperative period

I. Komolkin¹, N. Kruglova^{1,2}, M. Vitenberg¹

¹St.Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology

²A.I. Herzen Russian State Pedagogical University, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Введение. Воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) является распространенным пороком развития грудинно-реберного комплекса. Пациенты с ВДГК испытывают тревогу и депрессивные переживания из-за своего внешнего вида. **Цель исследования:** изучение особенностей эмоционального состояния подростков с ВДГК в пред- и послеоперационном периоде. **Материалы и методы исследования.** Выборку составили 95 подростков в возрасте от 13 до 18 лет. В исследовании были применены следующие методики: беседа, методика «Многомерная оценка детской тревожности» Е.Е. Малковой, «Депрископ» П. Хейманса. Для статистической обработки эмпирических данных использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. **Результаты.** В предоперационном периоде снижение физического благополучия ощущали 75,8% подростков с ВДГК, проявлявшееся периодическими болями в области грудной клетки, быстрой утомляемостью и частыми респираторными заболеваниями-

ми. После хирургической реконструктивной операции 93,7% подростков отмечали улучшение физического самочувствия. После хирургического лечения у подростков с ВДГК наблюдалось снижение уровня тревожности, исчезновение признаков депрессивных проявлений ($p < 0,05$). **Заключение.** После проведения хирургического лечения у подростков с ВДГК наблюдаются качественные изменения психоэмоционального состояния, позволяющие улучшить взаимодействие с родителями, и сверстниками. Значимое снижение общей тревожности и депрессивных проявлений способствовали повышению активности подростков и росту их уверенности в своих силах и возможностях в сфере учебы и общения. Таким образом, можно сказать, что подростки с ВДГК нуждаются в психологическом сопровождении на всех этапах лечения в клинике.

Ключевые слова: воронкообразная деформация грудной клетки, хирургическое лечение, психоэмоциональное состояние подростков, тревожность

Summary

Pectus excavatum (PE) is a common malformation of the sternocostal complex. Patients with PE experience anxiety and depressive experiences because of their appearance. The **aim** of the research is to study the characteristics of the emotional state of adolescents with PE before and after surgical treatment. **Material and methods.** The sample consisted of 95 adolescents aged 13 to 18 years. The following methods were used in the study: conversation, E.E. Malkova's Multivariate estimation of children's anxiety, P. Heymans' Depriscope; the nonparametric Mann-Whitney U-test was used for statistical processing of empirical data. **Results.** In the preoperative period, a decrease in physical well-being was felt by 75.8% of adolescents with PE, manifested by periodic pain in the chest, fatigue and frequent respiratory diseases. After surgical reconstructive surgery, 93.7% of

adolescents noted an improvement in physical well-being. After surgical treatment the following conditions were observed in adolescents with PE: decrease in anxiety levels, disappearance of signs of depressive manifestations ($p < 0.05$). **Conclusion.** After surgical treatment, adolescents with PE experience qualitative changes in their emotional state, which make it possible to improve interaction with parents and peers. A significant decrease in general anxiety and depressive symptoms contributed to an increase in the activity of adolescents and an increase in their confidence in their abilities and capabilities in the field of study and communication. Thus, we can say that adolescents with PE need psychological support at all stages of treatment in the clinic.

Keywords: pectus excavatum, surgical treatment, emotional state of adolescents, anxiety

Введение

Воронкообразная деформация грудной клетки является распространенным пороком развития грудины, составляющим более 90% всех деформаций грудной клетки, характеризующееся депрессией передней грудной стенки (грудины и нижних ребер). Выделяют три степени ВДГК в зависимости от глубины искривления грудины и степени смещения сердца [1, 2]. Патология чаще встречается у мальчиков (3:1) и распространена у 0,5–2% населения. Подростки с ВДГК, помимо физического недомогания, испытывают тревогу в ситуациях социального взаимодействия из-за своего внешнего вида. Пациенты часто стесняются переодеваться при сверстниках, отказываются посещать бассейн и пр. [3, 4].

Показанием к оперативному лечению является не только физические симптомы, связанные с нарушением работы сердца и легких, но и неудовлетворительное психоэмоциональное состояние подростков с ВДГК, страдающих из-за внешнего вида своей грудной клетки. По мнению авторов, последнее является столь же значимой проблемой, как и функциональная патология [5–8]. Актуальность данной проблематики связана с тем, что в процессе хирургического лечения ВДГК у пациентов улучшается качество жизни. Следовательно, психоэмоциональное состояние пациентов с ВДГК является одним из показаний к хирургическому лечению, даже при отсутствии симптомов нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем [9, 10].

Цель исследования

Изучение особенностей эмоционального состояния подростков с воронкообразной деформацией

грудной клетки в пред- и послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования

В исследовании представлены данные клиникой беседы и экспериментально-психологического обследования подростков с ВДГК, проведенных в клинике детской хирургии и ортопедии СПб НИИФ с 2017 по 2023 г.

Обследовано 95 подростков от 13 до 18 лет: 65 испытуемых с ВДГК и 30 подростков с диагнозом сколиоза I–II степени. В первую группу вошли 33 пациента с диагнозом ВДГК, ожидавших операцию на грудной клетке. Вторую группу составили 32 пациента с ВДГК, перенесших хирургическое вмешательство. Исследование проводилось в отдаленном послеоперационном периоде (спустя 6 мес) и было совмещено с контрольным осмотром ортопеда. Группу контроля составили подростки со сколиозом I–II степени.

В задачи исследования входило изучение клинико-психологических особенностей, уровня и характера тревожности, выявления депрессивности у пациентов с ВДГК в пред- и послеоперационном периоде. Клиническая беседа-опрос подростков с ВДГК, изучение тяжести заболевания по материалам истории болезни позволили выявить индивидуальные особенности подростков.

Эмоционально-поведенческие аспекты личности испытуемых с ВДГК исследовались с помощью «Многомерной методики оценки детской тревожности», разработанной Е.Е. Малковой для структурной диагностики тревожных расстройств у детей и подростков [9]. Для определения уровня депрессивности подростков с ВДГК использовалась методика «Депрископ» [11].

Результаты исследования

Проведенное перед хирургическим лечением структурированное интервью показало, что 75,8% подростков испытывали физическое недомогание: труд-

ности с дыханием, неприятные ощущения в области грудной клетки, утомляемость, не связанную с нагрузкой, и часто болели респираторным заболеваниями. По этой причине 45,4% испытуемых вынуждены были прекратить занятия спортом.

Таблица 1

Статистические характеристики шкал методики «Многомерная оценка детской тревожности» в группах исследования

Показатель	I группа — подростки с ВДГК до операции (n=33)		II группа — подростки с ВДГК после операции (n=32)		III группа (контроль) — подростки с диагнозом «сколиоз I-II ст.» (n=30)		Значимые различия (p<0,05)
	M	δ	M	δ	M	δ	
Общая тревожность	3,57	1,83	1,28	1,4	2,27	1,11	I-II, I-к, II-к
Тревога в отношениях со сверстниками	5,19	1,49	2,01	0,87	2,26	1,23	I-II, I-к
Тревога, связанная с оценкой окружающих	4,72	1,59	2,04	1,18	2,63	1,01	I-II, I-к
Тревога в отношениях с учителями	1,93	1,19	1,52	1,27	1,72	1,41	—
Тревога в отношениях с родителями	4,19	3,21	2,17	1,49	2,01	1,37	I-II, I-к
Тревога, связанная с успешностью в обучении	2,50	1,29	1,93	0,89	1,51	1,19	I-II, I-к
Тревога в ситуациях самовыражения	5,00	1,39	2,01	1,12	1,89	1,17	I-II, I-к
Тревога, возникающая в ситуации проверки знаний	3,09	1,91	2,19	1,79	1,73	1,30	I-к
Снижение психической активности, обусловленное тревогой	4,21	1,69	1,74	1,07	2,68	1,31	I-II, I-к, II-к
Повышенная вегетативная реактивность, обусловленная тревогой	3,27	1,73	1,11	1,19	1,09	1,23	I-II, I-к

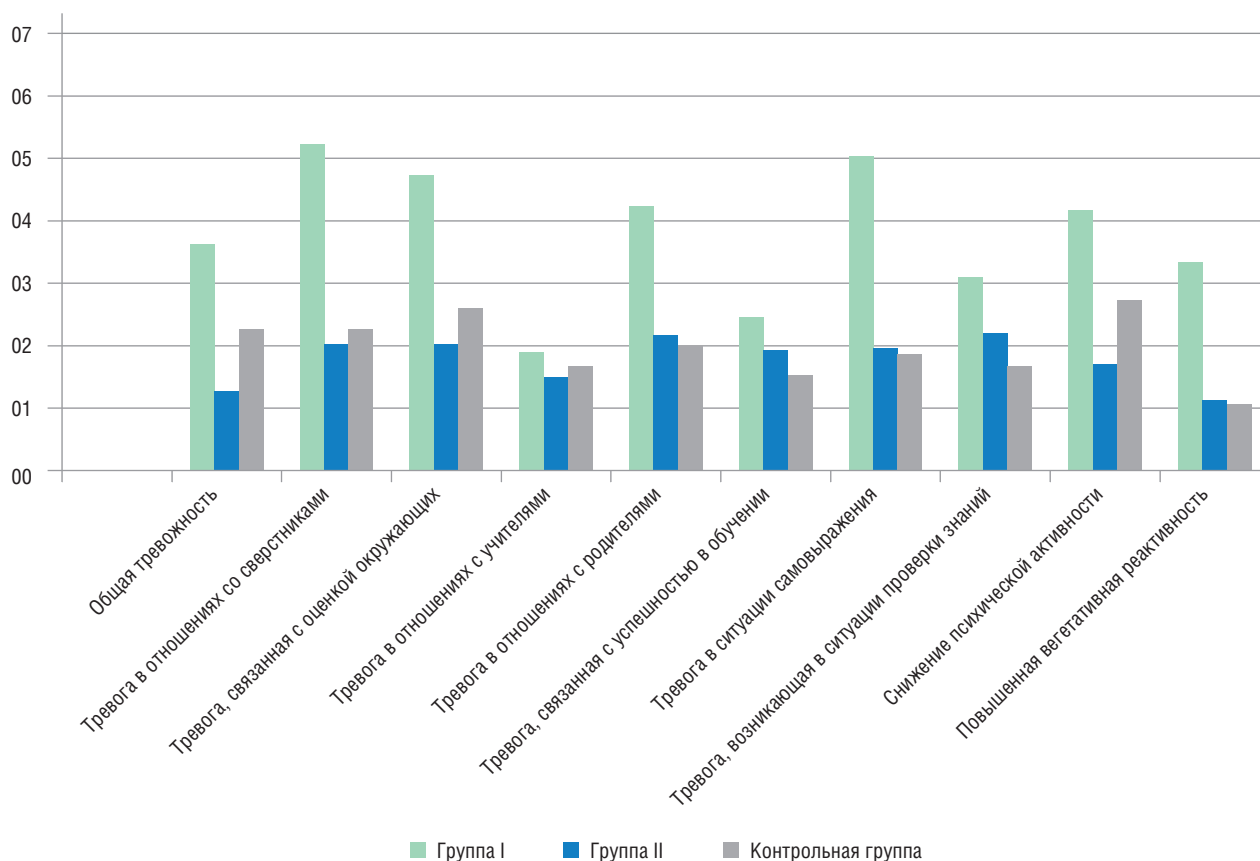


Рис. 1. Статистические характеристики шкал методики «Многомерная оценка детской тревожности» в группах исследования

Кроме того, по результатам беседы было выявлено, что 51,5% подростков оценивали свою внешность как непривлекательную, а 90,9% опрошенных предпочитали скрывать деформированную грудную клетку под одеждой большего размера и избегать ситуаций, в которых пришлось бы демонстрировать внешний дефект (на спортивной тренировке, в бассейне, на пляже).

В ходе интервью, проводившегося после хирургического лечения, 93,7% пациентов II группы указывали на изменение своего физического самочувствия в лучшую сторону, что привело к улучшению их качества жизни. Помимо этого, 56% испытуемых свидетельствовали о снижении беспокойства, 46,9% рассказывали о прогрессе в отношениях со сверстниками. При этом небольшие болевые ощущения в области грудной клетки отмечали 15,6% подростков, что, между тем, никак не отразилось на их физическом состоянии. Через определенный период времени (около 6 мес) возобновить занятия спортом смогли 31,2% подростков.

Методика «Многомерная оценка детской тревожности» Е.Е. Малковой была применена с целью выявить

изменение уровня тревожности подростков с ВДГК на этапах оперативного лечения. Полученные в ходе исследования данные представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Как видно из табл. 1 и рис. 1, у подростков II группы значительно снизился уровень тревожности в социальных отношениях, тревога в общении со сверстниками и родителями ($p < 0,05$) [3]. После оперативного лечения наблюдались снижение частоты вегетативных реакций и повышение психической устойчивости пациентов.

Выявлены значимые различия между подростками, прошедшими хирургическое лечение и группой контроля по шкалам общей тревожности и психической активности ($p < 0,05$).

Изучение уровня депрессивности пациентов с ортопедической патологией с помощью опросника «Депрископ» П. Хейманса [11] позволило представить эмоциональное неблагополучие пациентов от появления единичных депрессивных симптомов до субклинической депрессии, и до депрессивного заболевания. В табл. 2 и на рис. 2 и 3 представлены сведения, касающиеся уровня депрессивности испытуемых, полученные в ходе исследования.

Таблица 2

Статистические характеристики шкал методики «Депрископ» в группах исследования

Показатели самоотношения	I группа — подростки с ВДГК до операции (n=33)		II группа — подростки с ВДГК после операции (n=32)		III группа (контроль) — подростки с диагнозом «сколиоз 1, 2 ст.» (n=30)		Значимые различия (p<0,05)
	M	δ	M	δ	M	δ	
DINTRUS	16,71	4,68	5,39	4,52	5,11	2,19	I-II, I-k
DNOW	1,01	2,33	0,0	0,0	0,0	0,0	I-II, I-k
NBURDENDAYS	595,74	332,63	102,01	118,23	133,21	75,01	I-II, I-k, II-k

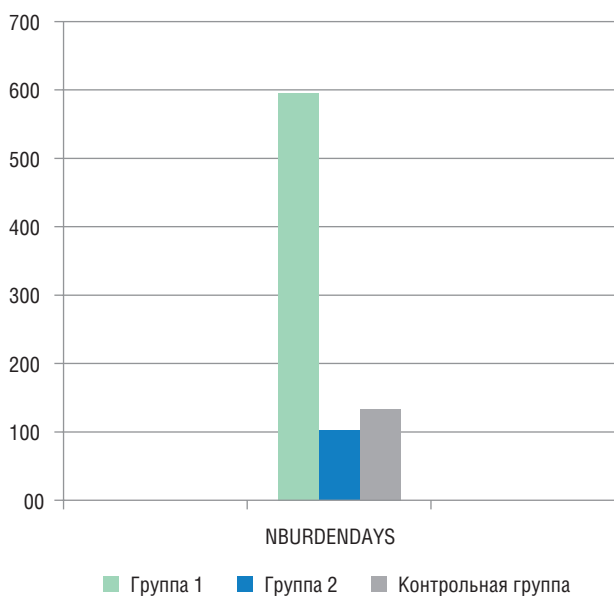


Рис. 2. Статистические характеристики шкалы NBURDENDAYS методики «Депрископ» в группах исследования

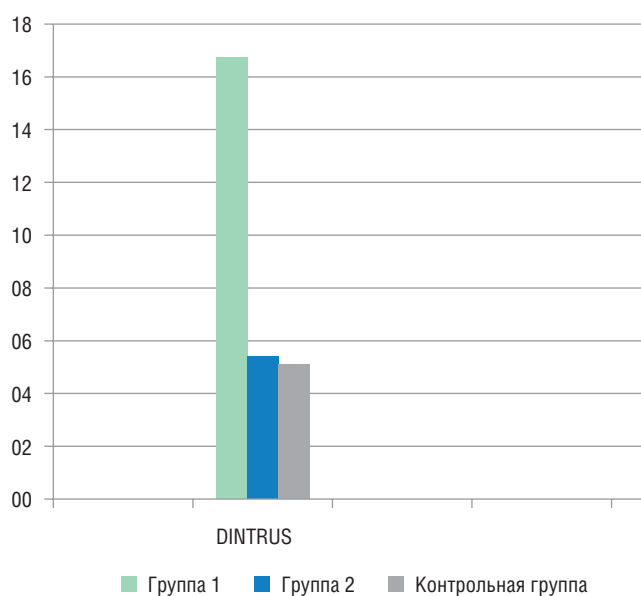


Рис. 3. Статистические характеристики шкалы DINTRUS методики «Депрископ» в группах исследования

Как видно из табл. 2 и рис. 2, были выявлены значимые различия между подростками I и II групп, а также между подростками I и III групп ($p < 0,05$). Выявлено снижение значения показателя DINTRUS у подростков II группы, свидетельствующее об уменьшении количества депрессивных переживаний подростка.

Среди депрессивных переживаний подростков I группы наиболее часто отмечались подавленность, неудовлетворенность образом собственного тела, замкнутость, повышенная утомляемость. Кроме этого, была выявлена тревожность в ситуациях общения со сверстниками, негативные представления о своем будущем. Суммарное количество признаков депрессивности было существенно большим у испытуемых данной группы.

Обсуждение результатов

Как показало исследование, психоэмоциональное состояние подростков с ВДГК до проведения хирургического лечения имело ряд особенностей и значимо отличалось от состояния пациентов после него. Психологическое состояние опрошенных из группы контро-

ля характеризовалось высоким уровнем тревожных переживаний, касающихся межличностного общения и приводящих к снижению их активности при взаимодействии со сверстниками. Однако оно не достигало уровня депрессивности, а проявлялось преимущественно снижением самооценки. Установлено, что подростки с ВДГК нуждаются в психологическом сопровождении на всех этапах лечения в клинике, и пациентам переходного возраста со сколиозом I–II степени необходимо психологическое сопровождение.

Выводы

1. В предоперационном периоде 75,8% пациентов подросткового возраста с ВДГК высказывали жалобы на физическое состояние. После хирургического лечения 93,7 % подростков отмечали улучшение физического самочувствия.

2. В структуре психоэмоционального состояния у подростков с ВДГК выявлен повышенный уровень тревожности, симптоматика депрессивного спектра, которые значимо снижаются в результате хирургического лечения ($p < 0,05$).

Список литературы

1. Комолкин И.А., Мушкин А.Ю., Ульрих Э.В. Врожденные пороки развития грудной клетки: трехплоскостная модель, классификация и количественная оценка (новый подход к тактической систематизации патологий). Медицинский альянс 2019; 7 (3): 57–65. [Komolkin I.A., Mushkin A.Yu., Ul'rih E.V. Congenital malformations of the chest: three-plane model, classification and quantitative assessment (a new approach to tactical systematization by pathologists)]. Medicinskij al'yans 2019; 7 (3): 57–65 (In Russ.).]
2. De Loos E.R., Höppener P.F., Busari J.O., Lenderink T., Hulswé K.W.E., Vissers Y.L.J. Trechterborst: niet alleen een cosmetisch probleem [Pectus excavatum: not just a cosmetic problem]. Ned Tijdschr Geneesk. 2020 May 20; 164: D4509. Dutch. PMID: 32749790. [De Loos E.R., Höppener P.F., Busari J.O., Lenderink T., Hulswé K.W.E., Vissers Y.L.J. Pectus excavatum: not just a cosmetic problem. Ned. Tijdschr Geneesk. 2020 May 20; 164: D4509. PMID: 32749790 (In Dutch)].
3. Комолкин И.А. Хирургическое лечение врожденных деформаций грудной клетки у детей: дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2019. [Komolkin I.A. Surgical treatment of congenital chest deformities in children. Dissertaciya ... doktora med. nauk. SPb.; 2019 (In Russ.).]
4. Alaca N., Yüksel M. Comparison of physical functions and psychosocial conditions between adolescents with pectus excavatum, pectus carinatum and healthy controls. Pediatr. Surg. Int. 2021 Jun; 37 (6): 765–775. doi: 10.1007/s00383-021-04857-7. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33454849.
5. Апросимова С.И., Дударев В.А., Аксельров М.А. и др. Воронкообразная деформация грудной клетки у детей: оценка качества жизни до и после оперативного лечения. Вятский медицинский журнал 2018; 3 (59): 4–11. [Aprosimoва S.I., Dudarev V.A., Aksel'rov M.A. et al. Pectus excavatum in children: assessment of quality of life before and after surgical treatment. Vyatskij medicinskij zhurnal 2018; 3 (59): 4 (In Russ.).]
6. Adkins P.C., Gwathmey O. Pectus excavatum: an appraisal of surgical treatment. J. Thorac Surg. 1958; 36: 714–728.
7. Alqadi G.O., Saxena A.K. Analysis of Psychological Assessments Affecting Patients Undergoing Treatment for Chest Wall Deformities. Am. Surg. 2023 May; 89 (5): 1923–1929. doi: 10.1177/00031348211038585. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34382882.
8. Norlander L., Sundqvist A.S., Anderzén-Carlsson A., Dreifaldt M., Andreasson J., Vidlund M. Health-related quality of life after Nuss procedure for pectus excavatum: a cross-sectional study. Interact Cardiovasc Thorac. Surg. 2022 Jun 15; 35 (1): ivac031. doi: 10.1093/icvts/ivac031. PMID: 35142354; PMCID: PMC9252118.
9. Малкова Е.Е. Психодиагностическая методика для многомерной оценки детской тревожности: пособие для врачей и психологов. СПб.: НИПНИ им. Бехтерева; 2007. [Malkova E.E. Psychodiagnostic technique for multivariate estimation of children's anxiety: a manual for doctors and psychologists. SPb.: NIPNI im. Bekhtereva; 2007 (In Russ.).]
10. Ravitch M.D. The operative treatment of pectus excavatum. 1949 Apr; 129 (4): 429–444.
11. Подольский А.И. Диагностика подростковой депрессивности: учебное пособие для вузов. 2-е изд., испр. и доп. М.: Юрайт; 2023. Доступен по: <https://urait.ru/bcode/514285> (дата обращения: 27.01.2024) [Podol'skij A.I. Diagnosis of adolescent depression: a textbook for universities. 2-e izd., ispr. i dop. M.: YUrajt; 2023. Dostupen po: <https://urait.ru/bcode/514285> (data obrashcheniya: 27.01.2024) (In Russ.).]

Поступила в редакцию: 17.10.2024 г.

Сведения об авторах:

Комолкин Игорь Александрович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории «Торакальная ортопедия» ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: igor_komolkin@mail.ru; ORCID 0000-0002-0021-9008; SPIN-code: 2024-2919;

Круглова Надежда Евгеньевна — кандидат психологических наук, доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»; 191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48; старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Торакальная ортопедия» ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: nkruglova2016@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0733-1641; SPIN-код: 2874-4557;

Витенберг Майя Викторовна — медицинский психолог клиники детской хирургии и ортопедии, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Торакальная ортопедия» ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vitenberg3@yandex.ru; ORCID 0009-0004-5314-5817; SPIN-код: 1655-8518.



ТЫ МОЖЕШЬ!

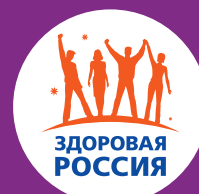
1 СТАТЬ УМНЕЕ

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

Хроническая гипоксия как фактор развития венозных тромбоэмболических осложнений при туберкулезе легких

Д.В. Плоткин^{1,2}, А.И. Титомер¹, И.В. Счастливцев², М.В. Синицын^{1,2}

¹Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Chronic hypoxia as a factor in the development of venous thromboembolic complications in pulmonary tuberculosis

D. Plotkin^{1,2}, A. Titomer¹, I. Schastlivcev², M. Sinitsyn^{1,2}

¹Moscow City Research and Practical Centre for Tuberculosis Control, Moscow Healthcare Department

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние хронической гипоксии на частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с туберкулезом легких и определить меры профилактики развития ВТЭО у данной категории больных. **Материалы и методы исследования.** На основе данных системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза г. Москвы произведен ретроспективный анализ результатов лечения 4609 больных с впервые выявленным или рецидивным туберкулезом, госпитализированных в специализированные стационары в период с 2020 по 2022 г. Оценена частота выявления зафиксированных в медицинской документации случаев ВТЭО, подтвержденных соответствующими инструментальными методами. **Результаты и их обсуждение.** Всего за три года выявлено 214 случаев ВТЭО (4,6%; 95% ДИ 4,1–5,3%), что соответствует частоте тромботических событий, выявляемых у онкологических пациентов. Одним из значимых факторов риска развития тромботических осложнений у фтизиатрических больных является хроническая ги-

поксия, наиболее часто развивающаяся при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. Частота развития ВТЭО при таких формах легочного туберкулеза значительно превышает частоту ВТЭО, наблюдаемую при всех других формах легочного поражения (ОР, 9,1; 95% ДИ 4,7–17,6). **Выводы.** Туберкулез легких наряду с тяжелыми травмами и онкологическими заболеваниями можно рассматривать как один из больших факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений. Относительный риск развития ВТЭО практически в 9 раз выше у пациентов с фиброзными и фиброзно-кавернозными формами туберкулеза легких, хроническая гипоксия при которых является пусковым механизмом прокоагулянтных факторов и состояний.

Ключевые слова: венозный тромбоз, туберкулез легких, тромбоэмболия, гипоксия, гиперкоагуляция

Summary

Purpose. To evaluate the effect of chronic hypoxia on the incidence of venous thromboembolic complications

in patients with pulmonary tuberculosis and to determine measures to prevent the development of VTEC in this category of patients. **Materials and methods.** Based on data from the Moscow Tuberculosis Epidemiological Monitoring System, a retrospective analysis of the treatment results of 4,609 patients with newly diagnosed or recurrent tuberculosis admitted to specialized hospitals in the period from 2020 to 2022 was carried out. The frequency of diagnosed VTEC cases recorded in medical documentation and confirmed by appropriate instrumental methods was estimated. **Results.** In just three years, 214 cases of VTEC were observed (4.6%, 95% CI, 4.1–5.3%), which correspond to the frequency of thrombotic events detected in cancer patients. One of the significant risk factors for the development of thrombotic complications in tuberculous patients is

chronic hypoxia, which most often develops in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. The incidence of VTEC in such forms of pulmonary tuberculosis significantly exceeds the frequency of VTEC observed in all other forms of pulmonary lesion (RR, 9.1, 95% CI, 4.7–17.6). **Conclusions.** Pulmonary tuberculosis, along with severe injuries and oncological diseases, can be considered as one of the major risk factors for venous thromboembolic complications. The relative risk of developing VTEC is almost 9 times higher in patients with fibrous and fibrous-cavernous forms of pulmonary tuberculosis, in which chronic hypoxia is the trigger of procoagulant factors and conditions.

Keywords: venous thrombosis, pulmonary tuberculosis, thromboembolism, hypoxia, hypercoagulation

Введение

Вторая половина XIX в. ознаменовалась значительными открытиями в истории медицины, оказавшими существенное влияние на процессы познания этиологии и тонких механизмов развития многих заболеваний. В 1882 г. иностранный член-корреспондент Санкт-Петербургской академии наук, немецкий микробиолог Роберт Кох (Robert Koch) выделил и идентифицировал возбудителя туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) [1]. Данное событие стало отправной точкой для развития микробиологической, иммунологической, а затем и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза различных локализаций, а впоследствии и для разработки этиотропных методов и средств лечения болезни.

Несколько ранее, в 1856 г., еще один немецкий исследователь, член Русского хирургического общества Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow) опубликовал работу, в которой четко сформулировал три основные причины возникновения тромбозов, послужившие основой для понимания патологических механизмов тромбообразования, известных в настоящее время как вирховская триада [2]. Несмотря на долгие годы совершенствования диагностики, лечения и профилактики, острые венозные тромбозы и эмболии остаются третьей причиной смертности во всем мире, уступая лишь острому коронарному синдрому и острому нарушению мозгового кровообращения [3].

Долгое время связь между туберкулезом и острыми тромбоэмболическими событиями рассматривалась как случайное явление и в литературе обсуждались отдельные наблюдения тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) при генерализованном туберкулезе [4, 5]. При этом уже в 1948 г. сообщалось о случаях тром-

боза глубоких вен и легочной эмболии у больных туберкулезом без сопутствующих нарушений свертываемости крови [6]. В дальнейшем было отмечено, что по результатам аутопсий и скрининговых ультразвуковых исследований венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) встречаются у пациентов фтизиатрических клиник Европы, Северной Америки и Ближнего Востока с достаточно высокой частотой — от 2,01 до 3,50% [7–9]. В настоящее время в научной литературе обсуждаются механизмы влияния туберкулезного воспаления на процессы тромбообразования, однако до сих пор не определены основные факторы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у больных различными формами туберкулеза, а также не разработаны способы и методики повышения эффективности мер по профилактике ВТЭО у данной категории пациентов. Вероятно, одним из факторов, влияющих на частоту острых венозных тромбозов при туберкулезе легких, является формирование обширных участков фиброза и полостей распада, приводящих к снижению эластических свойств и растяжимости легочной ткани, затруднению прохождения кислорода через стенки альвеол и развитию хронической гипоксии.

Цель исследования

Оценить влияние хронической гипоксии на частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с туберкулезом легких и определить меры профилактики развития ВТЭО у данной категории больных.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи были использованы данные системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза г. Москвы (СЭМТ). СЭМТ является

электронным регистром (на базе программного обеспечения «Barclay SW») [10].

Для оценки распространенности ВТЭО было выполнено ретроспективное изучение медицинских записей (электронная медицинская карта стационарного больного) путем их просмотра и выявлены все случаи венозных тромбоэмболических осложнений во всех противотуберкулезных стационарах г. Москвы: ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (клиники 1 и 2), ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница им. профессора Г.А. Захарьина ДЗМ» и ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ» за период 2020–2022 гг.

Критериями включения в анализ служили: 1) возраст 18 лет и старше; 2) подтвержденный рентгенологическим, культуральным, бактериоскопическим и/или молекулярно-генетическим методом активный туберкулез легких, в том числе его фиброзно-кавернозные формы; 3) тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), тромбоз поверхностных вен нижних конечностей (ТПВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) — подтвержденные инструментальными методами исследования (ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением).

Критерии исключения: пациенты с тромбозами ятрогенной природы; пациенты, получающие лечение по поводу COVID-19 (в том числе в течение 30 дней после выздоровления); больные неактивным туберкулезом, ранее получавшие терапию или госпитализированные для оперативного лечения; пациентки, принимающие комбинированные оральные контрацептивы.

В рамках статистического анализа рассчитывали экстенсивные показатели и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ) методом Уилсона, относительный риск (ОР) и его 95% ДИ (доверительный интервал). Для числовых признаков, распределение которых отличалось от нормального на основании теста Шапиро–Уилка, рассчитывали медиану (Me) и ее 95% ДИ. Статистическую обработку информации проводили с использованием среды R, версии 3.6.2 (2019-12-12) — «Dark and Stormy Night» с подключением библиотеки «DescTools». Статистически значимым было принято значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В 2020–2022 гг. по данным регионального московского регистра в противотуберкулезные стационары г. Москвы было госпитализировано 4609 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких. При ручном просмотре записей стационарных карт этих пациентов было выявлено 214 случаев ВТЭО, соответствую-

щих критериям поиска. На основании статистических расчетов частота венозных тромбоэмболических осложнений среди 4609 больных туберкулезом легких составила 4,6% (95% ДИ 4,1–5,3), что примерно в 3 раза превышает частоту развития ВТЭО у пациентов общесоматических стационаров, но приближается к частоте зарегистрированных случаев ВТЭО у пациентов онкологических клиник [11].

Нами была выдвинута гипотеза, что одним из факторов, влияющих на частоту острых венозных тромбозов, является формирование обширных участков фиброза и полостей распада, приводящих к уменьшению функциональной площади легочной паренхимы и хронической гипоксии. По данным проведенного анализа полученных результатов, относительный риск развития (ОР) ВТЭО у больных с фиброзными и/или кавернозными изменениями в легких при КТ по сравнению с больными легочным туберкулезом без таких изменений составил 9,08 (95% ДИ 4,7–17,5). Таким образом, наличие очагов фиброза и полостей распада существенно увеличивает риск развития ВТЭО, которые в данном случае отмечаются у каждого четвертого пациента. Возраст больных с ВТЭО статистически значимо не отличался при фиброзно-кавернозных изменениях в легких (Me=49; 95% ДИ 25–78 лет) и остальных формах активного туберкулеза (Me=43; 95% ДИ 41–47 лет) ($p=0,9$). У больных активным туберкулезом с фиброзно-кавернозными изменениями в легких в возрасте до 45 лет острые венозные тромбозы возникали почти столь же часто, как и у больных старше 45 лет; 33,3% против 23,5% ($p=0,9$).

Воспаление, фиброз и повреждение альвеолярных капилляров, замещение функциональной ткани полостями распада создает значительную и потенциально опасную для жизни преграду, снижающую надлежащую оксигенацию [12]. Рядом экспериментальных исследований установлено, что хроническая гипоксия ассоциирована с экспрессией определенных генов, реагирующих на снижение оксигенации и подавляющих синтез в печени протеина S (фактор противосвертывающей системы), что влечет за собой повышение уровня тромбина в сыворотке крови и ее прокоагулянтную активность [13, 14].

Другим фактором в патогенезе ВТЭО может являться дисфункция эндотелиальных клеток, вызванная хроническим туберкулезным воспалением. Эндотелиоциты содержат тельца Weibel-Palade (WPB), то есть особые везикулы, накапливающие фактор von Willebrand (VWF) и P-селектин. Установлено, что VWF индуцирует адгезию и рекрутирование тромбоцитов, а роль P-селектина заключается в стимуляции адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию. Гипоксия в этой цепочке событий служит прямым индуктором секреции обоих компонентов (VWF и P-селектина) [15, 16].

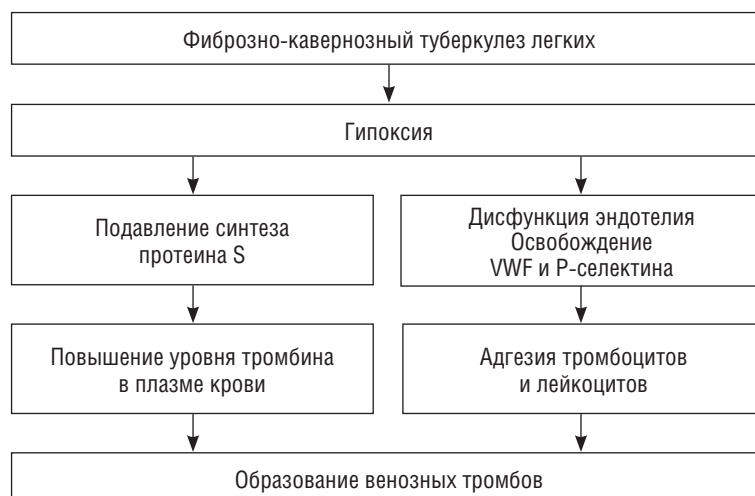


Рисунок. Схема патогенеза венозных тромбозных осложнений при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких

Таким образом, фиброзные и/или кавернозные формы туберкулеза легких, приводящие к системной гипоксии являются потенциально протромботическими состояниями, влияющими на различные патогенетические звенья развития острых венозных тромбозов и эмболий (рисунок).

Заключение

Туберкулез легких наряду с тяжелыми травмами и онкологическими заболеваниями можно рассматривать как один из больших факторов риска венозных тромбозных осложнений. Относительный риск развития ВТЭО практически в 9 раз выше у пациентов с фиброзными и фиброзно-кавернозными

формами туберкулеза легких, хроническая гипоксия при которых является пусковым механизмом прокоагулянтных факторов и состояний.

У данного контингента больных целесообразным представляется назначение ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей при появлении жалоб и/или клинических симптомов, не позволяющих исключить острый венозный тромбоз. При необходимости оперативного лечения следует применять механические и медикаментозные средства профилактики ВТЭО.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

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

Список литературы

1. Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose. Berl. Klin. Wochenschr. 1882; (19): 221–230.
2. Virchow R. Thrombose und Embolie: Gefässenzündung und Septische Infektion, in Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. 1856. Meidinger, Sohn und Co: Frankfurt.
3. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007; (98, 4): 756–764. doi: 10.1160/TH07-03-0212.
4. Rosenberg M.J., Rumans L.W. Survival of a patient with pancytopenia and disseminated coagulation associated with miliary tuberculosis. Chest 1978; (73,4): 536–539. doi: 10.1378/chest.73.4.536.
5. Mark P.L., Ashok P.P., Deshpande R.B. et al. A patient with hypercoagulable state due to tuberculosis. Indian J. Chest Dis Allied Sci. 2009; (51, 1): 49–51.
6. Zahn D.W., Peirce C.T. Venous thrombosis and pulmonary embolism in tuberculosis. Am. J. Med. 1948; 5 (5): 716–728. doi: 10.1016/0002-9343(48)90149-1.
7. Marjani M., Tabarsi P., Baghaei P. et al. Incidence of thromboembolism in hospitalized patients with tuberculosis and associated risk factors. Archives of Clinical Infectious Diseases 2012; (7, 2): 56–59. doi: 10.5812/archcid.13950.
8. Danwang C., Bigna J.J., Awana A.P. et al. Global epidemiology of venous thromboembolism in people with active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J. Thromb Thrombolysis. 2021; (51, 2): 502–512. doi: 10.1007/s11239-020-02211.
9. Sharif-Kashani B., Azimi M., Tabarsi P. et al. Investigation of two general venous thromboembolism risk-stratification models in predicting venous thromboembolic events in TB patients. Int. J. Mycobacteriol. 2022; 11 (1): 83–87. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_252_21.
10. Белюловский Е.М., Борисов С.Е. Организация эпидемиологического мониторинга туберкулеза в городе Москве. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2021; 29 (S2), 1275–1280. [Belilovskij E.M., Borisov S.E. Organization of epidemiological monitoring of tuberculosis in Moscow. Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny 2021; (29, S2): 1275–1280 (In Russ.)] doi: 10.32687/0869-866H-2021-29-s2-1275-1280.
11. Dentan C., Epaulard O., Seynaeve D. et al. Active tuberculosis and venous thromboembolism: association according to international classification of diseases, ninth revision hospital dis-

- charge diagnosis codes. Clin. Infect Dis. 2014; (58, 4): 495–501. doi: 10.1093/cid/cit780.
12. *Tuder R.M., Yun J.H., Bhunia A. et al.* Hypoxia and chronic lung disease. J. Mol Med. 2007; (85): 1317–1324. doi: 10.1007/s00109-007-0280-4.
 13. *Prchal J.T.* Hypoxia and thrombosis. Blood 2018; 132 (4): 348–349. doi: 10.1182/blood-2018-06-854976.
 14. *Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E.* The stimulation of thrombosis by hypoxia. Thromb Res. 2019; (181): 77–83. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.013
 15. *Pinsky D.J., Naka Y., Liao H. et al.* Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. J. Clin. Invest. 1996; (97, 2): 493–500. doi: 10.1172/JCI118440.
 16. *Bergmeier W., Chauhan A.K, Wagner D.D.* Glycoprotein Iba1 and von Willebrand factor in primary platelet adhesion and thrombus formation: lessons from mutant mice. Thromb Haemost. 2008; (99, 2): 264–270. doi: 10.1160/TH07-10-0638.

Поступила в редакцию: 01.10.2024 г.

Сведения об авторах:

Плоткин Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10; профессор кафедры общей хирургии им. В.М. Буянова ИХ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; e-mail: kn13@list.ru; ORCID 0000-0002-6659-7888;

Титомер Артур Игоревич — врач-фтизиатр ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10; e-mail: ar.titomer@yandex.ru; ORCID 0009-0002-3013-2920;

Счастливец Илья Вениаминович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии им. В.М. Буянова ИХ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; e-mail: schastlivtsev.ilya@gmail.com; ORCID 0000-0002-1306-1502;

Синицын Михаил Валерьевич — доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10; профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; e-mail: msinitsyn@mail.ru; ORCID 0000-0001-8951-5219.

Послеоперационная боль (обзор)

П.Б. Зотов¹, Г.Г. Гарагашев¹, Е.А. Матейкович¹, С.П. Сахаров¹, А.Г. Бухна¹,
Т.В. Куцева², О.В. Братова^{1,3}, Т.В. Легалова^{1,4}

¹Тюменский государственный медицинский университет

²Медицинский центр «Медицинский город», Тюмень

³Родильный дом № 3, Тюмень

⁴Перинатальный центр, Тюмень

Postoperative pain (review)

P. Zotov¹, G. Garagashev¹, E. Mateikovich¹, S. Sakharov¹,
A. Bukhna¹, T. Kutseva², O. Bratova^{1,3}, T. Legalova^{1,4}

¹Tyumen State Medical University

²Medical center «Medical City», Tyumen

³Maternity hospital N 3, Tyumen

⁴Perinatal center, Tyumen

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Представлен тематический обзор литературы. **Цель:** обзор данных литературы об актуальных проблемах послеоперационной боли в клинической практике.

Материалы и методы исследования. Проведен поиск в базах научных данных eLibrary.ru, PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) по ключевым словам — «послеоперационная боль», «postoperative pain», без ограничений по годам исследований на глубину. **Результаты.** Несмотря на интенсивное развитие медицины, разработку новых анальгетиков и внедрение других современных немедикаментозных технологий болеутоления, многие пациенты по-прежнему сталкиваются с проблемой боли и ее надлежащего контроля. В послеоперационный период острая боль разной степени выраженности присутствует у 50–70% больных. В 20–50% случаев она имеет высокую вероятность хронизации. Факторами риска являются: эмоциональные нарушения (тревога, депрессия) и личностные особенности пациента, характер операции и степень ее травматичности, в том числе с повреждением нервных структур, наличие плохо контролируемой боли в предоперационном периоде, актуальный или прошлый опыт

потребления наркотических веществ. Современные рекомендации по лечению послеоперационной боли, как правило, «универсальны для всех», основаны на типе боли и включают в себя мультимодальную анальгезию с интервенционной обезболивающей терапией. **В заключении** авторы обращают внимание на необходимость согласованных усилий, направленных на интеграцию клинических и фундаментальных научных исследований, с целью повышения эффективности мер профилактики послеоперационной боли и ее лечения. С клинической точки зрения также важны образовательные меры, направленные на работу с пациентами, медицинским персоналом. В организационном плане — развитие в хирургических стационарах службы боли и подготовка профильных специалистов.

Ключевые слова: послеоперационная боль, острая боль, хроническая боль, болеутоление, контроль боли

Summary

A thematic review of the publications is presented. The **purpose** is to review the literature data on current problems of postoperative pain in clinical practice. **Material and**

methods. A search was carried out in scientific databases on elibrary.ru, PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) by such keywords as «postoperative pain» (in English and Russian), without restrictions in the years of depth studies. **Results.** Despite the intensive development of medicine, the development of new analgesics and the introduction of other modern non-drug pain relief technologies, many patients still face the problem of pain and its proper control. In the postoperative period, acute pain of varying severity is present in 50–70% of patients. In 20–50% of cases, it has a high probability of chronization. Risk factors are: emotional disorders (anxiety, depression) and personal characteristics of the patients, the nature of the operation and the degree of its traumatism, including damage to nerve structures, the presence of poorly controlled pain in the preoperative period, actual or past

experience of drug use. Current recommendations for the treatment of postoperative pain, as a rule, are «universal for all» based on the type of pain and include multimodal analgesia with interventional analgesic therapy. **In conclusion,** the authors draw attention to the need for concerted efforts aimed at integrating clinical and basic scientific research in order to increase the effectiveness of measures for the prevention of postoperative pain and its treatment. From a clinical point of view, educational measures aimed at working with patients and medical staff are important. Organizationally, the development of pain services in surgical hospitals and the training of specialized specialists.

Keywords: postoperative pain, acute pain, chronic pain, pain relief, pain control

Введение

Боль — это одно из самых сильных ощущений, свидетельствующих о неблагополучии и/или угрожающем состоянии для человека [1]. Имея пато- и психофизиологические основы, боль всегда субъективна, чаще относится к негативным и нежелательным переживаниям, вызывающим или ассоциирующимся со страхом, тревогой, депрессией, гневом, в отдельных ситуациях с идеями о самоубийстве [2]. При длительном течении определяет формирование «болевого поведения» и психосоциальной дезадаптации [3].

Несмотря на интенсивное развитие медицины, разработку новых анальгетиков и внедрение других современных немедикаментозных технологий болеутоления, многие пациенты по-прежнему сталкиваются с проблемой боли и ее надлежащего контроля [4]. Особенно остро эта ситуация стоит в хирургии.

Цель работы

Обзор данных литературы об актуальных проблемах послеоперационной боли в клинической практике.

Материалы и методы исследования

Проведен поиск в базах научных данных elibrary.ru, PubMed. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) по ключевым словам — «послеоперационная боль», «postoperative pain», без ограничений по годам исследований на глубину. Материалы, отвечающие основной теме и цели исследования, включались в работу.

Результаты

Эффективная борьба с послеоперационной болью в настоящее время является приоритетом современ-

ного хирургического лечения, поскольку это не только сводит к минимуму страдания пациента, но и улучшает качество его жизни, уменьшает количество осложнений, сокращает сроки пребывания в стационаре и снижает затраты на лечение [1]. Между тем, исследования последних лет, проведенные во многих странах, не показали каких-либо существенных улучшений по снижению частоты послеоперационной боли [4, 5]. При этом в отдельных работах [4] отмечено, что доля больных, получающих лечение боли после операции в соответствии с научно обоснованными рекомендациями, не превышает 10%, а сама проблема часто недооценивается [6].

Послеоперационная боль (ПОБ) может быть острой, жалобы на которую пациенты предъявляют сразу после окончания хирургического пособия. Если боль усиливается или сохраняется более 3 мес, то после исключения всех других возможных причин она квалифицируется как хроническая [7]. С патофизиологических позиций, часто определяющих особенности клинических проявлений и эффективность лечебных мероприятий, боль может быть ноцицептивной, нейропатической или дисфункциональной. Нередки их сочетания или доминирование отдельного типа на фоне других [8].

Клиническая и патофизиологическая неоднородность может являться одной из причин значительного расхождения данных о распространенности боли при различных хирургических вмешательствах, факторах риска, эффективности терапевтических и превентивных мер [5]. Едиными диагностическими критериями для этого вида боли являются причина (операция) и время ее возникновения (послеоперационный период).

Распространенность

По окончании операции и восстановления сознания после наркоза на *острую боль* жалуются значительное

число пациентов, частота которой зависит от анатомической локализации оперативной зоны, типа проведенной операции и ряда других факторов [9]. Чаще всего она диагностируется после ортопедических (70%), гинекологических (54%), желудочно-кишечных (51%) и спинномозговых операций (49%) [10]. После торакотомии и мастэктомии постоянную послеоперационную боль могут испытывать около 50% пациентов [5]. Женщины чаще сообщают о боли после операций на грудной клетке, сердце и нейрохирургических вмешательствах [11].

Несмотря на отмеченную высокую частоту послеоперационной боли, с клинической точки зрения наиболее важна выраженность алгий, так как после перехода боли в категорию умеренной или сильной требуется назначение опиатных анальгетиков. Анализ медицинской документации свидетельствует о том, что в картах наблюдения информация об интенсивности послеоперационной боли часто отсутствует, что не позволяет объективно оценить обоснованность проводимой болеутоляющей терапии анальгетиками соответствующего класса. Так, в исследовании О.М. Fredheim и соавт. [12] показано, что информация об интенсивности послеоперационной боли содержалась только в 22% медицинских карт. При этом на запросы со стороны врачей оценить интенсивность боли по шкале указали лишь 52% больных, хотя 78% из них были опрошены о необходимости дополнительного обезболивания, а 74% об эффективности принимаемых лекарств.

Процедура диагностики силы боли по субъективным шкалам важна, так как в половине случаев ПОб носит выраженный характер [10]. Самым высоким процентом значений ВАШ в диапазоне 8–10 баллов (сильная и очень сильная боль) характеризуются пластические и нейрохирургические операции [13]. После кесарева сечения боли средней и тяжелой степени тяжести выявляются у 78,4% пациенток (95% ДИ 75,9–80,8%) [14].

Частота и сила болевых проявлений увеличиваются при каждой последующей плановой операции. При этом боль может ассоциироваться с другими негативными симптомами. Так, на примере больных остеоартрозом показано, что после первичной операции эндопротезирования коленного сустава на послеоперационные боли жаловались 19% больных и 47% после повторной. При этом боль часто приобретала хронический характер и при субъективной оценке пациентами описывалась как сильная или невыносимая. После повторной операции больные указывали на более высокую интенсивность боли в покое ($p=0,039$), при ходьбе ($p=0,008$) и в среднем за последние 24 ч ($p=0,050$) по сравнению с пациентами после первичной операции эндопротезирования. У пациентов после повторной

операции сократилась дистанция ходьбы ($p=0,001$), увеличилась частота использования вспомогательных средств при ходьбе ($p=0,015$) и усилилось общее снижение качества жизни ($p<0,001$) по сравнению с пациентами после первичной операции ЭПКС [15]. Эти данные подтвердили важность максимального контроля послеоперационной боли и в случае неэффективности мер высокую вероятность ее перехода в хроническую.

Хроническая послеоперационная боль (ХПОБ) — одно из частых отдаленных осложнений оперативного вмешательства (сохраняется в течение как минимум 3 мес) и по разным данным регистрируется не менее чем у 20–30% больных [16, 17], достигая в отдельных случаях 50% [18]. На нее приходится 20% консультаций в центрах обезболивания [16].

Возникновение хронической боли определяется многими факторами, часто ассоциировано с характером перенесенной операции. Вероятность ее развития после мастэктомии — 31,6% [17], гистерэктомии — 17–32% [19]. В первые 6 мес после кардиохирургических операций постоянная боль в области грудной клетки, чаще нейропатического характера, возникает у 37% пациентов [20], через год — у 35% [21], а у 17% она сохраняется более 2 лет [20]. После пластики паховой грыжи сеткой частота ХПОБ может составлять от 10–14% [22] до 51,6% [23].

Диагностика

В диагностике ПОб наиболее важны два формата — оценка выраженности (силы) боли и мнение пациента о том, является ли боль приемлемой или требуется усиление болеутоляющего эффекта [24]. В первом случае используются различные субъективные шкалы, чаще Нумерологическая оценочная шкала (НОШ) или Визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Во втором — учитывается мнение больного относительно необходимости проведения мер по контролю боли, что достигается повышением дозы или сменой анальгетика, проведения дополнительных процедур.

Критериями эффективности проводимых коррекционных мер по достижению достаточного болеутоляющего эффекта могут служить как субъективные оценки (жалобы на боли и их контроль), так и объективные признаки — уменьшение тревожности, беспокойства, в том числе проявляющихся в виде патологической двигательной активности, а также данные ЭЭГ, миографии и др. Важным признаком контроля боли также является длительность и качество сна, общее время засыпания [25].

Патофизиология

Хроническая ПОб — это один из многих видов боли, которые потенциально можно предотвратить [7], однако для этого требуется более глубокое понимание

причин и факторов ее возникновения, в том числе с учетом возможности персонифицированного подхода.

Переход острой ПОБ в хроническую представляет собой сложный и малоизученный процесс развития, включающий биологические, психологические и социально-экологические факторы [26].

В настоящее время концептуально предложено 5 классов гипотез, относящихся к боли. Они предполагают, что хроническая боль возникает в результате: 1) стойких вредных сигналов на периферии; 2) устойчивых неадаптивных нейропластических изменений в спинном мозге и/или высших структурах центральной нервной системы, отражающих множество факторов, включая периферические нейротрофические факторы и взаимодействия между нейронами и микроглией; 3) нарушения ингибирующей модуляции нервной системы, вредная передача сигналов в медуллярно-спинномозговых путях; 4) нисходящая стимулирующая модуляция; 5) неадаптивное изменение функций, структуры и связности головного мозга [27].

Нередко в клинической практике природа перехода от острой боли к хронической еще не поддается объяснению [27]. Однако при ретроспективной оценке в развитии ХПОБ часто можно выделить определенные предикторы.

Неврогенные повреждения и нейрогенная боль

Нейрогенный тип послеоперационной боли — один из наиболее частых клинических вариантов, описываемых пациентами, предъявляющими жалобы на боли, похожие на удар электрическим током, с ощущением «ползания мурашек», чувства покалывания/пощипывания, нарушением чувствительности по типу гипо- или гиперэстезии и др. При объективном осмотре указанные симптомы обычно ассоциированы с соответствующим дерматомом, что позволяет достаточно точно поставить диагноз и выявить зону поражения. В качестве дополнительного инструмента диагностики возможно использование специальных тестов (DN4) [16]. Помимо клинических симптомов к особенностям нейропатической боли относят отсутствие или минимальную реакцию на опиоиды [28], что затрудняет поиски и подбор эффективной терапии.

Среди причин данной боли чаще выступают травмы и/или полное пересечение нервов при хирургическом вмешательстве. При пластических операциях в качестве альтерационного агента, повреждающего нерв, могут выступать имплантируемые объекты. Так, хроническая боль по нейропатическому типу достаточно характерна после герниопластики сеткой. Это связано с повреждением нерва и/или его защемлением, существует также связь между частотой хронической боли и типом сетки, используемой для лечения грыжи [23].

Проявления нейропатической боли также встречаются достаточно часто при гистерэктомии, независимо от типа операции (абдоминальная или вагинальная). Однако считается, что в отличие от указанных выше операций, после гистерэктомии большее значение имеет не повреждение нервов, а индивидуальная восприимчивость женщин к боли, измененный вагинальный болевой порог и высокая интенсивность острой послеоперационной боли [19].

Дополнительными факторами, повышающими риск развития нейропатической боли, являются индивидуальные личностные особенности, сопутствующие заболевания у пациента, а также различные хирургические процедуры с их техническим подходом [16].

Травматичность операции

Тип операции является наиболее важным фактором, определяющим интенсивность и продолжительность ПОБ, а также риск ее хронизации.

Среди видов хирургических пособий список возглавляют операции по ампутации конечности, на грудной клетке и позвоночнике [29, 30], паховое грыжесечение, мастэктомия, ортопедические операции [6, 19, 31]. При этих вмешательствах высока вероятность повреждения нерва или его пересечения является непосредственным этапом оперативного лечения, что во многом объясняет послеоперационную симптоматику. Учитывая риск подобных осложнений, в качестве превентивных мер предлагаются специальные методики предоперационной подготовки, дополнительные инвазивные способы анальгезии (спинномозговая, проводниковая анестезия и др.) [19].

Внедрение в современную клиническую практику эндоскопических методов, таких как лапароскопическая хирургия, роботизированная торакоскопия/хирургия и других, привело к значительному снижению частоты и тяжести послеоперационной боли, снижению потребности в опиоидах в послеоперационном периоде, частоте хронической боли, но не исключило риск ее возникновения полностью [32, 33]. Это подтвердило наличие и других предикторов.

Депрессия и тревога

Эмоциональное состояние и его нарушения, а также характер реакции на оперативное вмешательство имеют важное значение в восприятии боли. Наличие тревоги и депрессии в предоперационном периоде обычно коррелирует с более низкими показателями алгометрии (снижение порога болевой чувствительности) [34] и послеоперационной болью как в ближайшем, так и в отдаленном периоде [35]. Предоперационное беспокойство увеличивает риск возникновения умеренной или сильной послеоперационной боли (до 78,4%) [14], требующей назначения

и/или повышения дозы опиатов. Эти психологические факторы могут приводить к феномену катастрофизации боли [18] и резко повышают риск ее перехода в хроническую [17]. Хронизации боли способствуют личностные качества пациента, проживание в одиночестве, физическая слабость, усиливающие негативный эмоциональный фон [21].

При целенаправленном опросе у пациентов с ПОБ можно выявить признаки депрессии (33%), тревоги (27%), связанные с предстоящей операцией, а также имеющейся ранее психической патологии — посттравматическое стрессовое расстройство, расстройства адаптации и др. Эти нарушения повышают риск катастрофизации боли, чувства ее усиления и беспомощности [36]. Чаще подобная связь диагностируется у оперированных женщин, пациентов более молодого возраста, что указывает на важность предоперационных консультаций, определения ожиданий в отношении послеоперационной боли [37, 38], оценки эмоционального состояния и его нарушений.

Предоперационная боль

Наличие боли в предоперационном периоде также имеет большое значение среди факторов риска, независимо от того, связаны ли данные алгические проявления с текущим заболеванием, по поводу которого осуществляется хирургическая помощь, или обусловлено другой патологией [39, 40]. Более высокая интенсивность боли до операции резко повышает вероятность того, что послеоперационная боль будет более выраженной [41]. Показано, что, чем дольше длится хроническая боль, тем чаще возникает острая послеоперационная боль от умеренной до тяжелой степени и тем большее количество анальгетиков требуется после операции [42, 43].

Наиболее часто боли в предоперационном периоде присутствуют у пациентов травматолого-ортопедических отделений (20%). При этом у каждого четвертого (26%) боль перед процедурой служит частичным препятствием для самообслуживания и физической активности [1], что обычно усиливает субъективное восприятие боли и снижает качество жизни.

Среди других заболеваний с высокой частотой предоперационной боли указываются операции на сердце [21], позвоночнике [6], эндопротезирования коленного сустава [41, 44]. В качестве независимого фактора может служить хроническая боль в пояснице, наличие которой повышает вероятность жалоб пациентов в послеоперационном периоде на боли умеренной и тяжелой степени [42].

Другие факторы

Риск острой и хронической ПОБ выше у женщин, лиц более молодого возраста [43, 13]. В отдельных

контингентах пациентов факторами риска могут выступать текущий или прошлый опыт потребления наркотических веществ [10, 45], психические расстройства в анамнезе [45].

Не было обнаружено значимой связи между ПОБ и уровнем образования, доходов [35].

Лечение и профилактика

Эффективное послеоперационное обезболивание важно для хорошего самочувствия и мобильности пациентов. Это сокращает продолжительность пребывания в больнице и снижает риск осложнений [12, 24].

Профилактика боли включает выявление факторов риска, соответствующую анестезиологическую поддержку и эффективное послеоперационное обезболивание [16].

Современные рекомендации по лечению ПОБ, как правило, «универсальны для всех» [5]. Преимущественно основаны на типе боли и включают в себя мультимодальную анальгезию с интервенционной обезболивающей терапией [16]. Базовыми анальгетиками остаются опиоиды, несмотря на убедительные доказательства их недостатков [5, 46], высокого риска злоупотребления и формирования зависимости [28].

У уязвимых групп пациентов эффективно периоперационное использование периферических анальгетиков (кеторолак), снижающих потребление опиоидов и их побочных действий [47].

Интервенционные методики широко используются в качестве дополнительных элементов лекарственной анальгетической терапии и доказали свою эффективность [5, 13, 19]. Однако, как показали исследования, эпидуральная анестезия по сравнению с общим обезболиванием снижает риск возникновения острой послеоперационной боли только в день операции [38] и не гарантирует защиты от развития хронической боли. Среди других методик описано интратекальное введение морфина с фентанилом [14], дексмететомидина, увеличивающих продолжительность послеоперационного обезболивания, уменьшающих интенсивность боли в течение 24 ч без усиления побочных эффектов [48]. Хорошей альтернативой для отдельных видов операций (например, ортопедические) являются периневральные методы, используемые в недостаточной степени [5].

С учетом того, что ПОБ — это субъективное понятие, которое может быть определено только самим человеком, испытывающим ее [49], важную роль в профилактике и лечении послеоперационной боли играет психологическая поддержка. Предлагается использовать психообразование, методы релаксации, психотехники изменения стратегий деструктивного мышления и поведения [50, 51].

Важную роль в этом процессе играет помощь лечащего хирурга, специалиста анестезиологической

службы, а также среднего медицинского персонала. Среди форм работы — образовательные программы по вопросам послеоперационной боли [49], внедрение улучшенных протоколов восстановления после хирургического пособия любого уровня с регулярным контролем качества послеоперационных результатов [5].

Заключение

Послеоперационная боль представляет для практического здравоохранения достаточно сложную проблему. Несмотря на широкий выбор современных методов и средств обезболивания, многие больные сообщают о недостаточном болеутоляющем эффекте в остром послеоперационном периоде и имеют риск хронизации алгических проявлений, нередко устойчивых к традиционным методам лечения.

Приведенные в данном обзоре данные указывают на необходимость согласованных стратегических усилий, направленных на интеграцию клинической эпидемиологии, фундаментальных научных исследований и современной теории о механизмах боли, чтобы ускорить прогресс в понимании, лечении и профилактике стойкой острой послеоперационной боли, условий ее перехода в хроническую [27].

С клинической точки зрения важны образовательные меры, направленные на работу с пациентами, медицинским персоналом. В организационном плане — развитие в хирургических стационарах службы боли и подготовка профильных специалистов.

Работа выполнена в рамках внутриуниверситетского гранта Тюменского ГМУ «Способ персонализированного подбора анальгетиков при резистентном хроническом болевом синдроме на основе определения мутаций опиоидных и ассоциированных рецепторов».

Список литературы

- Lewandowska A., Filip R., Mucha M. Postoperative pain combating and evaluation of patient's satisfaction from analgesic treatment. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2013; Спец no. 1: 48–51. PMID: 25000842.
- Любов Е.Б., Магурдумова Л.Г. Суицидальное поведение и рак. Часть I. Эпидемиология и факторы риска. *Суицидология* 2015; 6 (4): 3–21. [Lyubov E.B., Magurdumova L.G. Suicidal behavior and cancer. Part I. Epidemiology and risk factors. *Suicidology* 2015; 6 (4): 3–21 (In Russ.)].
- Зотов П.Б. «Болевое поведение» при хроническом болевом синдроме в паллиативной онкологии. *Девиантология* 2017; 1 (1): 36–41. [Zotov P.B. «Pain behavior» in chronic pain syndrome in palliative Oncology. *Deviant Behavior (Russia)* 2017; 1 (1): 36–41 (In Russ.)].
- Coluzzi F., Mattia C., Savoia G. et al. Postoperative Pain Surveys in Italy from 2006 and 2012: (POPSI and POPSI-2). *Jr. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015 Nov; 19 (22): 4261–4269. PMID: 26636512.
- Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J. Anaesthesiol.* 2016 Mar; 33 (3): 160–171. doi: 10.1097/EJA.0000000000000366. PMID: 26509324.
- Beaussier M. Frequency, intensity, development and repercussions of postoperative pain as a function of the type of surgery. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1998; 17 (6): 471–493. doi: 10.1016/s0750-7658(98)80034-8. PMID: 9750788.
- Lopes A., Menezes S.M., Moreira de Barros A.G. Chronic postoperative pain: ubiquitous and scarcely appraised: narrative review. *Braz J. Anesthesiol.* 2021 Nov-Dec; 71 (6): 649–655. doi: 10.1016/j.bjane.2020.10.014. PMID: 34715995.
- Данилов А.Б. Типы и патофизиологические механизмы боли — значение для клинической практики. *Manage Pain* 2014; 1: 4–8. [Danilov A.B. Types and pathophysiological mechanisms of pain — importance for clinical practice. *Manage Pain* 2014; 1: 4–8 (In Russ.)].
- Tighe P.J., Le-Wendling L.T., Patel A. et al. Clinically derived early postoperative pain trajectories differ by age, sex, and type of surgery. *Pain* 2015 Apr; 156 (4): 609–617. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460352.07836.0d. PMID: 25790453.
- Lappalainen E., Ruohoaho U.M., Kokki H. et al. Postoperative pain in a prospectively assessed surgical short-stay cohort: A subgroup analysis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2022 Nov; 66 (10): 1193–1201. doi: 10.1111/aas.14139. PMID: 36054341.
- Pereira M.P., Pogatzki-Zahn E. Gender aspects in postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015 Oct; 28 (5): 546–558. doi: 10.1097/ACO.0000000000000226. PMID: 26308516.
- Fredheim O.M., Kvarstein G., Undall E. et al. [Postoperative pain in patients admitted to Norwegian hospitals]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011 Sep 20; 131 (18): 1763–1767. doi: 10.4045/tidsskr.10.1129. PMID: 21946593.
- Cabedo N., Valero R., Alcón A., Gomar C. Prevalence and characterization of postoperative pain in the postanesthesia care unit. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2017 Aug-Sep; 64 (7): 375–383. doi: 10.1016/j.redar.2016.11.006. PMID: 28363327.
- Borges N.C., Pereira L.V., de Moura L.A. et al. Predictors for Moderate to Severe Acute Postoperative Pain after Cesarean Section. *Pain Res Manag.* 2016; 2016: 5783817. doi: 10.1155/2016/5783817. PMID: 27956847.
- Petersen K.K., Simonsen O., Laursen M.B. et al. Chronic postoperative pain after primary and revision total knee arthroplasty. *Clin. J. Pain.* 2015 Jan; 31 (1): 1–6. doi: 10.1097/AJP.0000000000000146. PMID: 25485953.
- Cachemaille M., Blanc C. [Chronic postoperative pain]. *Rev. Med. Suisse.* 2016 Jun 22; 12 (524): 1225–1226, 1228–1229. PMID: 27506066.
- Aliyev D., Asik I. Postoperative chronic pain syndrome and risk factors in patients with breast surgery. *J. Coll Physicians Surg Pak.* 2023 Jun; 33 (6): 609–615. doi: 10.29271/jcpsp.2023.06.609. PMID: 37300253.
- Dimova V., Lautenbacher S. [Chronic postoperative pain. Epidemiology and psychological risk factors]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2010 Jul; 45 (7-8): 488–493; quiz 494. doi: 10.1055/s-0030-1262478. PMID: 20665360.
- Brandsborg B. Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspects. *Dan. Med. J.* 2012 Jan; 59 (1): B4374. PMID: 22239844.
- Guimarães-Pereira L., Reis P., Abelha F. et al. Persistent postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review

- with meta-analysis regarding incidence and pain intensity. *Pain*. 2017 Oct; 158 (10): 1869-1885. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000997. PMID: 28767509.
21. *Arends B.C., Timmerman L., Vernooij L.M. et al.* Preoperative frailty and chronic pain after cardiac surgery: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2022 Jul 1; 22 (1): 201. doi: 10.1186/s12871-022-01746-x. PMID: 35778674.
 22. *Widder A., Reese L., Lock J.F. et al.* *World J. Surg.* 2023 Oct; 47 (10): 2436–2443. doi: 10.1007/s00268-023-07074-6. PMID: 37248322.
 23. *Nikkolo C., Lepner U.* Chronic pain after open inguinal hernia repair. *Postgrad Med*. 2016 Jan; 128 (1): 69–75. doi: 10.1080/00325481.2016.1121090. PMID: 26567717.
 24. *Van Boekel R.L.M., Warlé M.C., Nielen R.G.C. et al.* Relationship between postoperative pain and overall 30-day complications in a broad surgical population: an observational study. *Ann. Surg.* 2019 May; 269 (5): 856–865. doi: 10.1097/SLA.0000000000002583. PMID: 29135493.
 25. *Miller A., Roth T., Roehrs T., Yaremchuk K.* Correlation between sleep disruption on postoperative pain. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015 May; 152 (5): 964–968. doi: 10.1177/0194599815572127. PMID: 25715354.
 26. *Katz J., Seltzer Z.* Transition from acute to chronic post-surgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev. Neurother.* 2009 May; 9 (5): 723–744. doi: 10.1586/ern.09.20. PMID: 19402781.
 27. *Chapman C.R., Vierck C.J.* The Transition of acute post-operative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms. *J. Pain*. 2017 Apr; 18 (4): 359.e1–359.e38. doi: 10.1016/j.jpain.2016.11.004. PMID: 27908839.
 28. *Glare P., Aubrey K.R., Myles P.S.* Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet* 2019 Apr 13; 393 (10180): 1537–1546. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30352-6. PMID: 30983589.
 29. *Муратбаева А.М., Абдурасулова кизи Д.У., Аскарлов М.А., Григолашвили М.А.* Оценка качества жизни оперированных после грыжи межпозвоночных дисков. Научный форум. Сибирь 2024; 10 (1): 43–45. [*Muratbaeva A.M., Abdurasulova kizi D.U., Askarov M.A., Grigolashvili M.A.* Assessment of the quality of life of intervertebral disc herniated patients. *Scientific Forum. Siberia* 2024; 10 (1): 43–45 (In Russ.)].
 30. *Смирнов А.В.* Ведущие клинические проявления у больных с посттравматической ампутацией голени. Академический журнал Западной Сибири 2013; 9 (5): 34–36. [*Smirnov A.V.* The leading clinical manifestations in patients with posttraumatic amputation of the lower leg. *Academic Journal of West Siberia* 2013; 9 (5): 34–36 (In Russ.)].
 31. *Korsik E., Meineri M., Zakhary W.Z.A. et al.* Persistent and acute postoperative pain after cardiac surgery with anterolateral thoracotomy or median sternotomy: A prospective observational study. *J. Clin. Anesth.* 2022 May; 77: 110577. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110577. PMID: 34799229.
 32. *Ho C.N., Fu P.H., Hung K.C. et al.* Prediction of early post-operative pain using sleep quality and heart rate variability. *Pain Pract.* 2024 Jan; 24 (1): 82–90. doi: 10.1111/papr.13288. PMID: 37615236.
 33. *Razi S.S., Stephens-McDonnough J.A., Haq S. et al.* Significant reduction of postoperative pain and opioid analgesics requirement with an Enhanced Recovery After Thoracic Surgery protocol. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 May; 161 (5): 1689–1701. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.137. PMID: 32386754.
 34. *Palanisami D.R., Reddy D.A., Huggi V. et al.* Assessing preoperative pain sensitivity predicts the postoperative analgesic requirement and recovery after total knee arthroplasty: a prospective study of 178 patients. *J. Arthroplasty.* 2020 Dec; 35 (12): 3545–3553. doi: 10.1016/j.arth.2020.07.029. PMID: 32773269.
 35. *Ocalan R., Akin C., Disli Z.K., Kilinc T., Ozlugedik S.* Preoperative anxiety and postoperative pain in patients undergoing septoplasty. *B-ENT*. 2015; 11 (1): 19–23. PMID: 26513943.
 36. *Miller B.T., Scheman J., Petro C.C. et al.* Psychological disorders in patients with chronic postoperative inguinal pain. *Hernia* 2023 Feb; 27 (1): 35–40. doi: 10.1007/s10029-022-02662-2. PMID: 35960385.
 37. *Moss C., Pandya P.R., Yanek L. et al.* *Int. Urogynecol. J.* 2023 Jul; 34 (7): 1551–1557. doi: 10.1007/s00192-022-05423-y. PMID: 36542143.
 38. *Gramke H.F., de Rijke J.M., van Kleef M. et al.* Predictive factors of postoperative pain after day-case surgery. *Clin. J. Pain.* 2009 Jul-Aug; 25 (6): 455–460. doi: 10.1097/AJP.0b013e31819a6e34. PMID: 19542791.
 39. *Phoowanakulchai S., Ida M., Naito Y., Kawaguchi M.* Persistent incisional pain at 1 year after craniotomy: a retrospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2023 Apr 6; 23 (1): 115. doi: 10.1186/s12871-023-02068-2. PMID: 37024782.
 40. *Gerbershagen H.J., Pogatzki-Zahn E., Aduckathil S. et al.* Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology* 2014 May; 120 (5): 1237–1245. doi: 10.1097/ALN.000000000000108. PMID: 24356102.
 41. *Chou L.B., Wagner D., Witten D.M. et al.* Postoperative pain following foot and ankle surgery: a prospective study. *Foot Ankle Int.* 2008 Nov; 29 (11): 1063–1068. doi: 10.3113/FAI.2008.1063. PMID: 19026197.
 42. *Qian M.P., Dong M.R., Li J., Kang F.* The duration of chronic low back pain is associated with acute postoperative pain intensity in lumbar fusion surgery: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2022 Apr 29; 22 (1): 129. doi: 10.1186/s12871-022-01674-w. PMID: 35488208.
 43. *Tomasson A.M., Jakobsdóttir H., Gudnason H.M., Karason S., Sigurdsson M.I.* Postoperative pain at Landspítali: A prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2024 Jul; 68 (6): 830–838. doi: 10.1111/aas.14408. PMID: 38462497.
 44. *Sideris A., Malahias M.A., Birch G. et al.* Identification of biological risk factors for persistent postoperative pain after total knee arthroplasty. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2022 Mar; 47 (3): 161–166. doi: 10.1136/rapm-2021-102953. PMID: 34921052.
 45. *Ross J.D.W., Cole C.M.W., Lo W, Ura M.* Postoperative Pain in Thoracic Surgical Patients: An Analysis of Factors Associated With Acute and Chronic Pain. *Heart Lung Circ.* 2021; 30 (8): 1244–1250. doi: 10.1016/j.hlc.2020.12.001. PMID: 33461917.
 46. *Агапова М.С., Коваленко Ю.А., Фадеева А.И., Шмальц Е.А.* Опиоид-индуцированная рвота у пациентов с болевым синдромом. Академический журнал Западной Сибири 2020; 16 (5): 35–36. [*Agapova M.S., Kovalenko Yu.A., Fadeeva A.I., Shmalts E.A.* Opioid-induced vomiting in patients with pain syndrome. *Academic Journal of West Siberia*. 2020; 16 (5): 35–36 (In Russ.)].
 47. *Maslin B., Lipana L., Roth B., Kodumudi G., Vadivelu N.* Safety Considerations in the Use of Ketorolac for Postoperative Pain. *Curr Drug Saf.* 2017; 12 (1): 67–73. doi: 10.2174/1574886311666160719154420. PMID: 27440142.
 48. *Paramasivan A., Lopez-Olivo M.A., Foong T.W. et al.* Intrathecal dexmedetomidine and postoperative pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Pain* 2020; 24 (7): 1215–1227. doi: 10.1002/ejp.1575. PMID: 32333825.
 49. *Büyükyılmaz F.E., Aşti T.* Postoperative pain characteristics in Turkish orthopedic patients. *Pain Manag Nurs.* 2010 Jun; 11 (2): 76–84. doi: 10.1016/j.pmn.2009.01.003. PMID: 20510837.
 50. *Зотов П.Б., Гарагашева Е.П.* «Микростратегии» преодоления нарушений приверженности лечению у пациентов с хронической болью. Академический журнал Западной Сибири 2024; 20 (1): 45–50. [*Zotov P.B., Garagasheva E.P.*

«Microstrategies» for overcoming treatment adherence disorders in patients with chronic pain. Academic Journal of West Siberia 2024; 20 (1): 45–50 (In Russ.)] doi: 10.32878/sibir.24-20-01(102)-45-50.

51. Gorsky K., Black N.D., Niazi A. et al. Psychological interventions to reduce postoperative pain and opioid consumption: a narrative review of literature. Reg. Anesth. Pain Med. 2021 Oct; 46 (10): 893–903. doi: 10.1136/rapm-2020-102434. PMID: 34035150.

Поступила в редакцию: 23.09.2024 г.

Сведения об авторах:

Зотов Павел Борисович — доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: note72@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1826-486X; SPIN-код 5702-4899; Researcher ID: U-2807-2017;

Гарагашев Георгий Гияевич — ассистент кафедры паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: e.p.note@mail.ru; ORCID 0000-0002-4122-1243; SPIN-код 8431-4609;

Матейкович Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент, директор Института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: mat-maxim@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2612-7339; SPIN-код: 5864-8031;

Сахаров Сергей Павлович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: sacharov09@mail.ru; ORCID 0000-0003-1737-3906; SPIN-код 9850-0460;

Бухна Анастасия Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: Buhna_Andrey@mail.ru; ORCID 00000002-5856-9174;

Куцева Татьяна Викторовна — заведующая отделением анестезиологии ГАУЗ ТО «Медицинский город»; 625041, Тюмень, Барнаульская ул., д. 32; ORCID 0009-0006-4336-6530; SPIN-код 3111-4920;

Братова Ольга Викторовна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; главный врач ГБУЗ ТО «Родильный дом № 3»; 625032, Тюмень, ул. Баумана, д. 31; AuthorID: 1248596; SPIN-код: 1900-0031;

Легалова Татьяна Владимировна — заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ ТО «Перинатальный центр»; 625002, Тюмень, Даудельная ул., д. 1.

Бессимптомная пневмония, туберкулез или физиологическая реакция легких? Ошибки тактики ведения пациента и их последствия (клинический случай)

А.В. Синицына^{1,2}, Н.Ю. Колпина^{1,2}, А.В. Синицын², П.В. Гаврилов³

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

²Противотуберкулезный диспансер № 16, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Asymptomatic pneumonia, tuberculosis, or a physiological lung reaction? Errors in patient management tactics and their consequences (clinical case)

A. Sinitsyna^{1,2}, N. Kolpina^{1,2}, A. Sinitsyn², P. Gavrilov³

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University

²Tuberculosis Dispensary No. 16, St. Petersburg

³St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

В данной статье представлен клинический случай ошибочной диагностики туберкулеза у подростка, что вызвало излишние организационные решения и ненужные расходы на противоэпидемические мероприятия. Основная сложность диагностики туберкулеза у детей заключается в том, что, несмотря на нарастание туберкулиновых проб, наличие или отсутствие симптомов острой или хронической респираторной инфекции, воспалительных изменений в легких, главный критерий в постановке диагноза «туберкулез» — это определение микобактерии туберкулеза (МБТ). В случае, если МБТ не получена, остальные признаки ставятся под сомнение и должны подтверждаться косвенными признаками с логичным дополнением друг друга. Разумеется, все альтернативные причины выявленных изменений должны быть исключены достоверно. В описанном случае у подростка с сомнительными туберкулиновыми

пробами были обнаружены воспалительные очаги в легких без клинических проявлений пневмонии. Обнаружение кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) в мокроте акцентировало необходимость исключения именно туберкулезной воспалительной реакции. Однако в первую очередь должна быть исключена реакция легких на нетуберкулезный раздражитель и проведена верификация КУМ. Сочетание данных признаков нередко ставит в сложное положение врачей-диагностов, поскольку диагностика реактивных изменений в легких не имеет четко установленного алгоритма, а представление, что КУМ — это чаще всего микобактерия туберкулеза, не имеет научного обоснования. Ошибочная диагностика туберкулеза приводит к затратным мероприятиям — напрасному обследованию контактных лиц, которые должны быть проведены в краткие сроки, а именно в течение двух недель. В случае необходимости обследования контактных лиц

в количестве, превышающем возможные мощности учреждения, создается угроза несоблюдения временных сроков обследования. В связи с вышеизложенным в процессе постановки диагноза туберкулеза должны учитываться только неопровержимые данные, что позволит избежать ненужных экономических затрат и оптимизировать процесс диагностики. Чем больше специалистов будут осведомлены о различиях между реактивными изменениями и туберкулезом, тем меньше вероятность ненужных обследований и тревог для пациентов и их близких.

Ключевые слова: рентгенография, компьютерная томография, физиологическая реакция легких, реактивные изменения легких, туберкулез, инфекция вирусная, инфекция бактериальная, хронические заболевания верхних дыхательных путей, каннабиноиды, пневмония, кислотоустойчивые микроорганизмы, микобактерия туберкулеза

Summary

This article presents a clinical case of erroneous diagnosis of tuberculosis in a teenager, which caused unnecessary organizational decisions and unnecessary expenses for anti-epidemic measures. The main difficulty in diagnosing tuberculosis in children is that despite the increase in tuberculin samples, the presence or absence of symptoms of acute or chronic respiratory infection, inflammatory changes in the lungs, the main criterion for diagnosing tuberculosis is the detection of mycobacterium tuberculosis (MBT). If the MBT is not identified, the remaining signs are questioned and must be confirmed by indirect signs with a logical complement to each other. Of course, all alternative causes of the identified

changes must be reliably excluded. In the described case, in a teenager with questionable tuberculin tests, inflammatory foci were found in the lungs, without clinical manifestations of pneumonia. The detection of acid-resistant microorganisms (CUM) in sputum emphasized the need to exclude a tuberculous inflammatory reaction. However, first of all, the reaction of the lungs to a non-tuberculous irritant and the verification of KUM should be excluded. The combination of these signs often puts diagnosticians in a difficult position, since the diagnosis of reactive changes in the lungs does not have a well-established algorithm, and the idea that KUM is most often mycobacteria tuberculosis has no scientific justification. An erroneous diagnosis of tuberculosis leads to costly measures, namely, unnecessary examination of contact persons, which must be carried out in a short time, namely within two weeks. If it is necessary to examine a number of contact persons that exceeds the possible capacity of the institution, it poses a threat of non-compliance with the time limits of the examination. In connection with the above, only irrefutable data should be taken into account in the process of diagnosing tuberculosis, which will help to avoid unnecessary economic costs and optimize the diagnostic process. The more specialists are aware of the differences between reactive changes and tuberculosis, the less likely unnecessary examinations and anxiety for patients and their near and dear.

Keywords: radiography, computed tomography, physiological lung reaction, reactive lung changes, tuberculosis, viral infection, bacterial infection, chronic upper respiratory tract diseases, cannabinoids, pneumonia, acid-resistant microorganisms, *Mycobacterium tuberculosis*

Введение

Рентгенологические и другие инструментальные методы визуализации могут выявлять изменения в легких, но это не всегда свидетельствует о течении туберкулезного воспалительного процесса [1]. Этот вопрос особенно актуален, если у пациента нет клинической симптоматики [2, 3]. Положительные результаты иммунологических проб, таких как пробы Манту или IGRA, могут указывать на наличие контакта с возбудителем туберкулеза, но они не всегда определяют активную форму заболевания [3, 4]. Ошибочная диагностика туберкулеза может приводить не только к ненужным расходам на противоэпидемические мероприятия, но и к серьезным последствиям для здоровья пациентов, которых могут неправильно лечить или изолировать. Кроме того, излишняя диагностика ложных случаев

туберкулеза может привести к перегрузке медицинских учреждений, отвлечению ресурсов от реальных случаев заболевания и уменьшению доверия к системе здравоохранения в целом.

Картина лучевых изображений не есть микробиологические или морфологические виды исследования. Доказательная медицина лежит непосредственно в плоскости определения субстрата патологоанатомических, микробиологических изменений [3, 5]. Логично, что возникает вопрос: всегда ли возможна такая диагностика, ведь неспецифическая инфекция длится довольно коротко и, как выясняется, далеко не всегда имеет клиническую картину, а протекает латентно? [5]. Конечно, в подобных случаях нет необходимости в инвазивных методах исследования. Однако как же тогда определить тактику ведения пациента, если имеется факт случайного выявления изменений

на рентгенограммах, компьютерных томограммах в сочетании с выделением КУМ из мокроты на фоне удовлетворительного самочувствия пациента? Данный факт не противоречит клиническим рекомендациям в определении диагноза «туберкулез» [3]. Это сочетание является крайне значимым и требует незамедлительного внимания и активных действий со стороны врачей для подтверждения или исключения диагноза.

Клиническое наблюдение

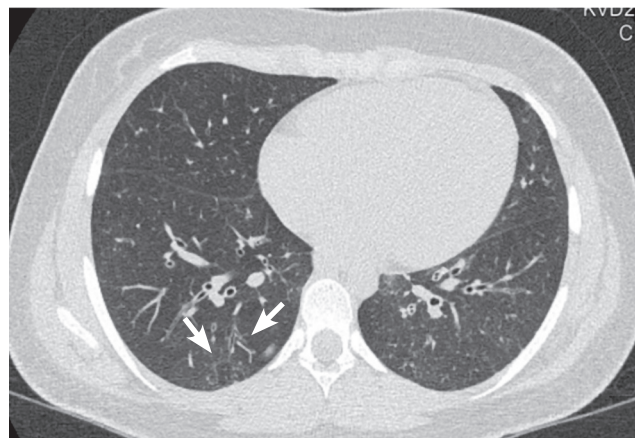
Девочка К., 15 лет. Из анамнеза известно, что в январе 2024 г. появились жалобы на малопродуктивный кашель, усиливающийся в горизонтальном положении, и боли в спине. Кашель сухой, до позывов ко рвоте. Температура поднималась до субфебрильных цифр, при симптоматическом лечении кашель не проходил. С 22.02.2024 по 28.02.2024 находилась в стационаре, где был выставлен диагноз: хронический декомпенсированный тонзиллит. Лечение проводилось цефтриаксоном внутримышечно. Была выписана с клиническим выздоровлением. Состояние ребенка

оценивалось как удовлетворительное с остаточными изменениями в виде кашля. Однако мать была крайне обеспокоена затяжным кашлем и самостоятельно повела ребенка на КТ-диагностику. На КТ от 20.03.2024 визуализировались очаги в верхушке правого легкого. Девочка госпитализирована в общесоматический стационар для дообследования по поводу заболевания легких. Выполнен анализ мокроты от 05.04.2024, где определены кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ). На основании полученных результатов был выставлен диагноз: первичный туберкулезный комплекс (ПТК) S1–S2 справа, МБТ+. Соответственно пациентка была направлена в противотуберкулезное учреждение.

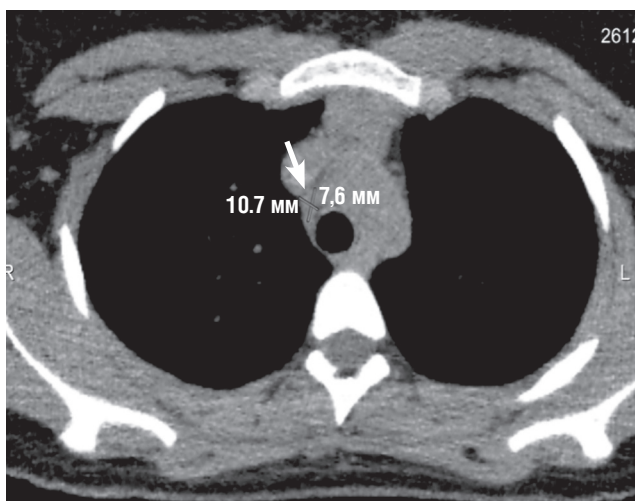
Согласно СанПиН [6], вследствие регистрации туберкулеза с выделением микобактерии туберкулеза в течение двух недель должно быть проведено первичное обследование контактных лиц. В описываемом случае число контактных лиц, в том числе школьники, составило 600 человек. Важно отметить, что в условиях массового скопления людей всегда существует риск возникновения панических настроений, что может



а



б



в

Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной клетки от 28.03.2024. Аксиальная проекция: а — мелкий «экссудативный» очаг в верхушке правого легкого (стрелка); б — выделение стенок бронхов, очаги по типу «дерева в почках» (стрелки); в — паратрахеальный лимфатический узел справа, не превышающий допустимые нормальные значения (стрелка)

негативно сказаться на психоэмоциональном состоянии как детей и их родителей, так и сотрудников школ. Такие шоковые ситуации, с которыми сталкиваются профильные учреждения, требуют определенного внимания. Возможные мощности учреждения могут превышать, что ставит под угрозу нормальное функционирование учреждений. Паралич плановой работы создает атмосферу неопределенности, где врачи ежедневно сталкиваются с перегрузками, что не может не сказаться на качестве оказываемой помощи.

В апреле 2024 г. пациентка прошла углубленное обследование в противотуберкулезном диспансере. Установлено, что реакция Манту выполнялась нерегулярно. Заподозрено нарастание по реакции Манту (с 2010 по 2017 г., нарастание с 2 до 9 мм).

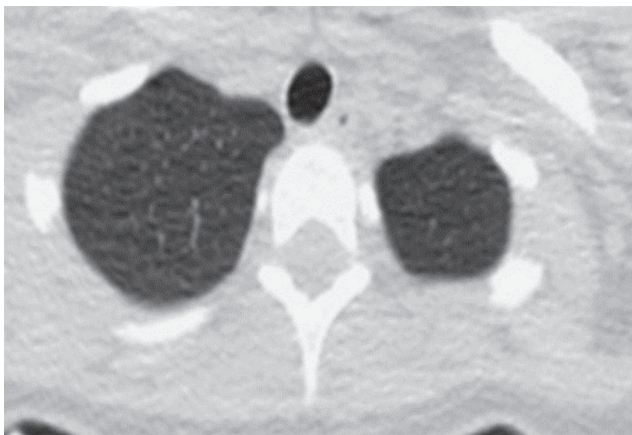
Из анамнеза жизни известно, что ребенок рос и развивался по возрасту. Рубчик БЦЖ-М 2 мм слева. Профилактические прививки — по возрасту. Аллергоанамнез спокойный. Генеалогический анамнез — без особенностей. Контакт с другими инфекционными заболеваниями отрицает. Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит, употребление каннабиноидов с развитием психических и поведенческих расстройств.

При оценке объективного статуса выявлены следующие показатели: рост — 157 см, масса тела — 69 кг, ИМТ — 28 (превышение показателя), гиперстениче-

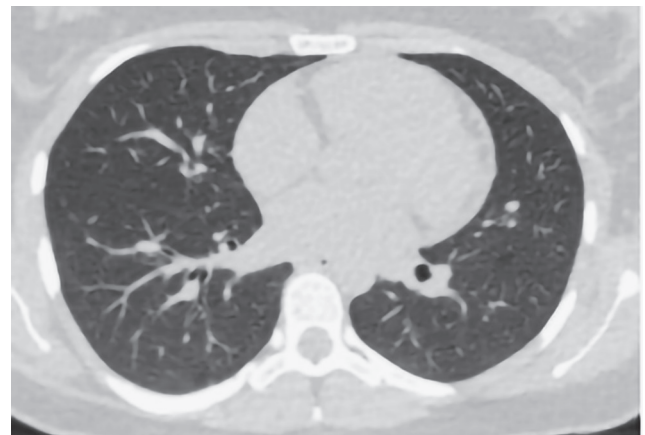
ский тип конституции. Жалоб не предъявляет, повышение температуры тела не отмечается. При аускультации легких — дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 12.04.2024 в передней прямой и правой боковой проекциях без видимых патологических изменений. По результатам клинического анализа крови от 04.04.2024 регистрировались нейтропения — 39% (норма 46–72%), лимфоцитоз 46,3% (норма 29–37%), эозинофилия 8% (норма 0–5%).

Пересмотр микроскопии на КУМ от 12.04.2024 — отрицательная, ПЦР на ДНК МБТ от 12.04.2024 — отрицательная. Микробиологическое исследование мокроты на жидких питательных средах на микобактерии туберкулеза от 09.04.2024, 10.04.2024 — роста нет. Анализ мокроты на флору от 12.04.2024 — выявлен рост сапрофитной микрофлоры, стрептококк группы *Viridans*. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) от 12.04.2024 — отрицательная.

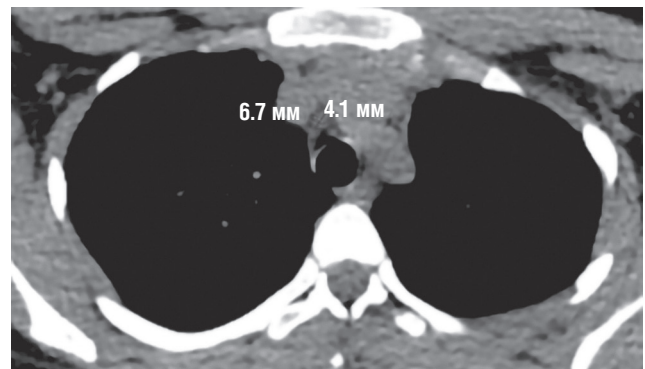
При пересмотре КТ ОГК от 28.03.2024 зафиксированы «экссудативные» очаги в верхушке правого легкого, очаговые изменения по типу «деревя в почках» в S6 справа с выделением стенок бронхов. Лимфатический узел справа паратрахеально — 7×10 мм, без признаков патологической перестройки структуры.



а



б



в

Рис. 2. Компьютерные томограммы органов грудной клетки от 11.04.2024. Аксиальная проекция: а — полное рассасывание очага, патологических изменений не определяется; б — нормализация легочного рисунка, рассасывание очагов; в — уменьшение паратрахеального лимфатического узла справа

С учетом анамнеза и вероятности развития нетуберкулезных изменений было рекомендовано провести дифференциальную диагностику с неспецифическим процессом, несмотря на отсутствие клинической картины пневмонии (в том числе отсутствие каких-либо жалоб со стороны пациента).

При повторной компьютерной томографии от 11.04.2024 зафиксирован полный регресс ранее определяемых изменений — рассасывание очаговых и интерстициальных изменений, уменьшение размеров паратрахеального узла справа до 4х6 мм.

На основании полученных результатов сделано заключение: данных, свидетельствующих о туберкулезе органов дыхания, не получено. Учету в противотуберкулезном диспансере не подлежит. Пациент выписан с диагнозом: внебольничная пневмония неуточненная.

Обсуждение результатов

При анализе данного клинического случая есть необходимость разъяснения таких вопросов, как: 1) закономерна ли постановка диагноза «пневмония»; 2) какова причина возникновения воспалительных изменений в легких; 3) какова закономерность регистрации диагноза первичного туберкулезного комплекса с выделением микобактерии туберкулеза.

1. Внебольничная пневмония — острое инфекционное заболевание легких различной, преимущественно бактериальной, этиологии, развившееся вне стационара или в первые 48–72 ч пребывания ребенка в стационаре, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель, физикальные данные), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [1]. Из этого описания следует, что пневмония всегда имеет клинические симптомы, на основании которых проводится рентгенологическая диагностика. Следовательно, согласно нормативным документам, обоснований для диагноза «пневмония» не было.

Действительно, данные анамнеза этого ребенка подтверждают факт неспецифической инфекции, но клиническая картина не позволяла заподозрить поражение нижних дыхательных путей с развитием общей клинической картины. Антигены, присутствующие в верхних дыхательных путях, действительно могут проникать в нижние отделы респираторного тракта, включая легкие [7–9]. Это происходит по нескольким механизмам — ингаляционным, гематогенным или лимфогенным путем. В легочной ткани происходит альтерация, воспалительная гиперемия, выражающаяся в расширении, переполнении кровью капилляров, располагающихся в альвеолярных перегородках и набухания клеток альвеолярного эпителия. За этим следует выделение экссудата в полость альвеол. Таким обра-

зом возникает воспалительный очаг. Распространение воспалительного процесса в легких бывает разным: от очаговых до тотального поражения легких. Такое «разное» распространение воспалительного процесса зависит от общей реактивности организма и причины, вызвавшей реакцию легочной ткани [10]. Клинически реактивность организма может обусловить гипоэргическое течение заболевания. Такое течение заболевания может наблюдаться как при нарушениях иммунного ответа, так и нормальном иммунологическом статусе. В то же время изменение реактивности, которое превышает физиологические границы, приводит к проявлению болезни в виде клинической симптоматики (патологическая реактивность) [11]. Таким образом, изменения в легких без проявления патологической реактивности, а именно клинической картины заболевания, может лишь указывать, что есть реакция легких на внедрение антигена, которая описана как адаптационная физиологическая реакция организма [11].

2. Указанные проявления «банальной» инфекции в легких в описанном случае не имели самостоятельного значения, поскольку не являются ведущими и значимыми. По этой причине в обычной жизни такие изменения не выявляются или чаще всего выявляются при скрининговых обследованиях либо, как в данном случае, при самостоятельном принятии решения о выполнении КТ органов грудной клетки, как случайная находка. Именно поэтому теперь зачастую приходится говорить о визуализации физиологической реакции легких, а не о развитии туберкулезного воспалительного процесса [2, 12]. Выявление таких изменений при рентгенологических исследованиях чаще отмечается в эндемичный период и не может отрицать начало дифференциальной диагностики [8].

Фактически у описанного пациента были зафиксированы единичные очаги в верхушке правого легкого и центрилобулярные очаги с Y-образными изменениями бронхов — изменения по типу «деревя в почках» («Tree — in bud») в S6 справа. Сопоставляя рентгенологическую картину с данными анамнеза, мы четко представляем, что в S6 справа имел место бронхиальный механизм распространения инфекции, а в S1, S2 справа, — скорее всего, гематогенного. Не вызывает вопросов механизм поражения бронхов и происхождение центрилобулярных очагов — картина «деревя в почках». Напротив, механизм образования очагов в верхушках легких требует уточнения, поскольку сегменты S1, S2, S6 — это «излюбленная» локализация туберкулезной палочки, что существенно суживает дифференциально-диагностический ряд заболеваний. Верхушечные сегменты легких имеют высокое вентиляционно-перфузионное отношение, что является одним из факторов, обеспечивающих микобактериям более благоприятные условия для роста [13]. При этом

гематогенное распространение любых других антигенов не подразумевает какой-либо закономерности и в том или ином объеме может визуализироваться диффузно, «без правил» [9]. Кроме того, в период вытягивания ребенка, значительные изменения претерпевают именно верхушки легких. Распределение кровотока в легких в вертикальном положении тела неравномерное. Базальные отделы легких кровоснабжаются значительно лучше, чем в апикальных. В период роста ребенка кровотоки верхушек легких значительно снижается, что может приводить к дистрофическим изменениям с формированием плевроапикального фиброза [13], а при возникновении воспалительных очагов заживление их закономерно будет замедлено. Дополнительно необходимо учитывать анамнез ребенка, а именно употребление каннабиноидов [14]. У каннабиноидных наркоманов развивается антифосфолипидный синдром (АФС). Патогенетической основой АФС является его высокая ангиотропность и тромбогенность. В легких образуются микротромбы с развитием окклюзии сосудов. При длительном употреблении каннабиноидов страдают все паренхиматозные органы, но в большей степени легкие, где наблюдается венозный тромбоз в 90% случаев. У данного пациента не зафиксирован длительный прием каннабиноидов, но нарушение микроциркуляции в сосудах верхних отделов легких могло привести к затяжному инфекционному процессу.

Таким образом, действительно, неспецифическая инфекция, попадающая транзиторно и кратковременно гематогенным путем в легкие, может иметь локализацию «без правил» и по статистике встречается гораздо чаще туберкулезного воспалительного процесса [15].

3. Регистрация диагноза туберкулеза производится согласно нормативным документам. При этом алгоритм обследования на туберкулез, согласно клиническим рекомендациям, у взрослых и детей, вступает в противоречие [3, 16].

В диагностический минимум обследования взрослых [16] на этапе до консультации фтизиатра входят оценка изменений рентгенологической картины, возможных клинических проявлений, оценка иммунологических проб, исследование трех проб мокроты методом микроскопии, а также молекулярно-генетическое исследование с целью возможного получения КУМ и/или ДНК МБТ. В случае положительного результата пациент направляется в противотуберкулезное учреждение. При этом в предварительном диагнозе отражается положительный результат на КУМ и/или нахождение ДНК МБТ в мокроте. Определение КУМ помогает диагностировать туберкулез, однако тоже может дать ложноположительный результат. Окончательную этиологическую принадлежность КУМ определяют в специализированной службе, когда справед-

ливо и с необходимостью происходит регистрация бактериовыделения МБТ.

У детей с подозрением на развитие туберкулеза на этапе до специализированной противотуберкулезной помощи оцениваются результаты иммунодиагностики, изменения на рентгенологических изображениях, наличие клинических симптомов, подозрительных на туберкулез. Также рекомендуется микроскопическое исследование мокроты на МБТ. Однако эта методика не обеспечивает абсолютную точность диагностики, определяя только КУМ. Основная бактериологическая этиологическая диагностика происходит на этапе специализированной противотуберкулезной службы [3]. Таким образом, регистрация выделения МБТ на основе только микроскопического обнаружения КУМ в мокроте без специализированного обследования действительно была неправомерной.

Изменения рентгенологической картины могут указывать на туберкулез, но они также могут быть связаны с другими заболеваниями. Как ни странно, но в большей степени это относится к изображениям на компьютерных томограммах, поскольку на классических рентгенограммах эти изменения часто не видны, а интерпретация найденных изменений на КТ порой приобретает необоснованные заключения. Тем не менее необходимо решить вопрос: насколько выявленные изменения в описанном случае были специфичны именно для туберкулезного воспалительного процесса? Для начала необходимо разобраться, какие изменения в ОГК могут представлять сложность для дифференциальной диагностики.

На первое место выходят неспецифические заболевания легочной ткани при субклиническом течении, которые закономерно встречаются чаще остальных, особенно в эндемичный период [17–19]. Их признаки могут выявляться на рентгенологических изображениях [1, 20] и на практике преимущественно определяются в виде усиления легочного рисунка за счет интерстициального компонента [21], симптома «матового стекла», перибронхиальных, перивазальных интерстициальных изменений, расширения плевры (ее утолщение или неровность контура любой локализации говорит об оттоке к плевре межплевральной жидкости), реакции внутрилегочных лимфатических узлов (увеличение размера, отсутствие четкости контура), очаговых изменений или инфильтрации легочной ткани [22, 23]. Для лучшего понимания процесса можно провести аналогию с акне или локальным участком ожога кожи, где фокус воспалительной инфильтрации не имеет общей патологической клинической картины, а также чаще всего не будет отображаться в лабораторных показателях. К сожалению, в подобных случаях врач далеко не всегда может определить этиологический фактор выявленных изменений в легких, а клиническая картина

и изменения лабораторных показателей могут отсутствовать. В таких случаях определенный диагноз уходит на второе место. Между тем видимые изменения в легких — это непосредственно рентгенологическое отображение реакции легочной ткани на внедрение антигена. В случае если мы определяем возбудителя, как, например, при COVID-19, то термин «реакция легочной ткани» закономерно уходит [8, 24]. И поэтому можно точно сказать, что нет необходимости сразу воспринимать процесс как туберкулезный при отсутствии клинической картины и клинических лабораторных показателях, поскольку вероятность возникновения туберкулеза значительно реже, чем «банальных» неспецифических процессов [18, 19].

Представленный клинический случай показывает, что при первичном выявлении изменений на рентгенологических изображениях обязательно проведение дифференциальной диагностики. Более того, дифференциальная диагностика при сомнительных рентгенологических данных должна быть обязательной, схематичной, определяться алгоритмическим подходом к любому пациенту для отграничения неспецифических реактивных изменений легочной ткани и текущих проявлений туберкулезного или иного процесса, в том числе на начальных этапах воспалительной реакции тканей! [25, 26] Действительно, туберкулез у детей зачастую протекает достаточно благоприятно, без выраженной клинической симптоматики или бессимптомно [3, 27]. Необходимо добавить, что начальные проявления любой инфекции не имеют специфичности патологоанатомически, а следовательно, и их рентгенологическая картина будет абсолютно идентична [25, 26, 28].

Таким образом, в данном клиническом разборе постановка диагноза «первичный туберкулезный комплекс» однозначно была преждевременной, что при контроле рентгенологических изображений в сочетании с выполненным клиническим минимумом по диагностике туберкулеза не вызывало сомнений.

Заключение

1. Получение неспецифической рентгенологической картины требует введения алгоритма действий по дифференциальной диагностике во всех клинических рекомендациях.

2. Неспецифические воспалительные изменения в легочной ткани могут не иметь клинической симптоматики. Необходимо учитывать, что организм человека может переживать контакт с антигеном на уровне адаптационных возможностей иммунной реакции. Таким образом, термин «реактивные изменения» в легочной ткани необходимо применять более широко, и в случае если диагноз не может быть поставлен, термин «реактивные изменения» должен быть ведущим.

3. Реактивные изменения легочной ткани должны подвергаться дифференциальной диагностике. Разработка алгоритмов диагностики поможет избежать ошибок в интерпретации результатов. Важно помнить о необходимости дополнительных исследований и соблюдения принципов доказательной медицины для предотвращения ненужного лечения, и минимизации побочных эффектов. Только такой комплексный подход позволит достичь высокой степени точности в диагностике туберкулеза и обеспечить эффективное лечение пациентов.

4. Из-за ложноположительных диагнозов могут проводиться ненужные карантинные, изоляционные и дезинфекционные процедуры. Это приводит к экономическим потерям для государства и общества. Кроме того, больные и их семьи могут испытывать психологический дискомфорт из-за ошибочной диагностики, что также влияет на общее качество жизни пациентов. Неправильная диагностика туберкулеза может привести к избыточному количеству больных, считающихся инфицированными. Это вызывает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения и социальную сферу.

Список литературы

1. Пневмонии у детей. Клинические рекомендации / утв. Российским респираторным обществом; 2021: 133. [Pneumonia in children. Clinical guidelines / approved. Russian Respiratory Society; 2021. 33 (In Russ.)].
2. Патент RU 2802672 C1 Рос. Федерация, МПК А61В 6/00 (2006.01). Способ диагностики туберкулеза: № 2022113657: заявл. 20.05.2022: опубл. 30.08.2023 / Синицына А.В., Колпина Н.Ю., Гаврилов П.В. 1–6. [Patent RU 2802672 C1 Ros. Federaciya, МПК А61В 6/00 (2006.01). Sposob diagnostiki tuberkuleza: № 2022113657: zayavl. 20.05.2022: opubl. 30.08.2023 / Sinicyna A.V., Kolpina N.Yu., Gavrilov P.V. 1–6 (In Russ.)].
3. Туберкулез у детей. Клинические рекомендации. 2022–2023–2024. Утверждены Минздравом России 31.05.2022: 83 [Tuberculosis in children. Clinical recommendations. 2022–2023–2024. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation 31.05.2022: 83 (In Russ.)].
4. Данцев В.В., Иванов В.В., Карпущенко В.Г., Мучаидзе Р.Д., Харитонов М.А., Кицышин В.П., Шитов Ю.Н. Проблемы дифференциальной диагностики туберкулеза легких и внебольничной пневмонии у военнослужащих. Вестник Российской военно-медицинской академии 2015; 4 (52): 32–37. [Dancev V.V., Ivanov V.V., Karpushhenko V.G., Muchaidze R.D., Haritonov M.A., Kicyshin V.P., Shitov Ju.N. Problems of differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia in military personnel. Bulletin of the Russian Military Medical Academy 2015; 4 (52): 32–37 (In Russ.)].
5. Тимченко В.Н., Быстрякова Л.В., Анненкова И.Д. Инфекционные болезни у детей: учебник для студентов медицин-

- ских вузов / ред. В. Н. Тимченко. 5-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит; 2023: 10–13. [Timchenko V.N., Bystrjakova L.V., Annenkova I.D. Infectious diseases in children: a textbook for medical students / red. V.N. Timchenko. 5-e izd., ispr. i dop. SPb.: SpecLit; 2023: 10–13 (In Russ.).]
6. Санитарные правила и нормы «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4. «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (с изменениями на 25 мая 2022 года) п. 853. [Sanitary rules and regulations “Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases.” Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 No. 4. “On approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 “Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases” (as amended on May 25, 2022) p. 853 (In Russ.).]
 7. Тюрин И.Е. Рентгенодиагностика тяжелой пневмонии и гриппа. Лучевая диагностика и терапия 2016; 1: 13–16. [Tjurin I.E. X-ray diagnosis of severe pneumonia and influenza. Radiation diagnostics and therapy 2016; 1: 13–16 (In Russ.). doi: 10.22328/2079-5343-2016-1-13-16.
 8. Тюрин И.Е., Струтынская А.Д. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные). Пульмонология 2020; 30 (5): 658–670. [Tjurin I.E., Strutyenskaja A.D. Visualization of changes in the lungs during coronavirus infection (literature review and own data). Pulmonology 2020; 30 (5): 658–670 (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670.
 9. Николаева И.В., Хамитов Р.Ф., Ахметзянова А.И. Ветряночная пневмония у взрослого пациента. Практическая медицина 2019; 17 (8): 136–138. [Nikolaeva I.V., Hamitov R.F., Ahmetzyanova A.I. Chickenpox pneumonia in an adult patient. Practical medicine 2019; 17 (8): 136–138 (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2019-8-136-138.
 10. Абрикосов А.И., Струков А.И. Патологическая анатомия. Часть 1. Общепатологические процессы. М.: Государственное издательство медицинской литературы МЕДГИЗ; 1953: 162. [Abrikosov A.I., Strukov A.I. Pathological anatomy. Part 1. General pathological processes. Moscow: State Publishing House of Medical Literature MEDGIZ; 1953: 162 (In Russ.).]
 11. Зайко Н.Н., Быць Ю.В. и др. Патологическая физиология. Элиста: АОЗТ «Эсен»; 1994: 74. [Zajko N.N., Byc' Ju.V. et al. Pathological physiology. Jelista AOZT «Jesen»; 1994: 74 (In Russ.).]
 12. Колпина Н.Ю., Сеницына А.В., Заиграева В.А., Андреева Н.В., Синельникова Е.В. Физиологическая реакция легких у ребенка с подозрением на туберкулез (клинический случай). Визуализация в медицине 2023; 5 (3): 21–25. [Kolpina N.Yu., Sinicyna A.V., Zaigraeva V.A., Andreicheva N.V., Sinel'nikova E.V. Physiological reaction of the lungs in a child with suspected tuberculosis (clinical case). Imaging in Medicine 2023; 5 (3): 21–25 (In Russ.). URL: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/visual-med/article/view/5866>.
 13. Уэст Дж.Б. Патофизиология органов дыхания: научное издание / Дж.Б. Уэст; пер. с англ. по общ. ред. док. мед. наук, проф. А.И. Синопальникова. М.: Бином; 2008: 232. [Ujest Dzh.B. Pathophysiology of the respiratory system: scientific publication / J.B. West; lane from English in general ed. doc. honey. sciences, prof. A.I. Sinopalnikova. Moscow: Binom; 2008: 232 (In Russ.).]
 14. Косторная И.В., Ермакова О.М. Патоморфологическая характеристика патологии легких при длительном употреблении каннабиса (курение марихуаны). МНИЖ 2013; 4–3 (11): 59–61. [Kostornaya I.V., Ermakova O.M. Pathomorphological characteristics of lung pathology with long-term use of cannabis (smoking marijuana). MNIZh 2013; 4–3 (11): 59–61 (In Russ.).]
 15. Колпина Н.Ю., Сеницына А.В., Синельникова Е.В. Информативность лучевых методов диагностики реактивных изменений легких у детей с подозрением на туберкулез. Тезисы докладов/сообщений научной конференции. Лучевая диагностика и терапия 2023; 14 (15): 72–73 [Kolpina N.Ju., Sinicyna A.V., Sinel'nikova E.V. Informativeness of radiation methods for diagnosing reactive changes in the lungs in children with suspected tuberculosis. Abstracts of reports/communications of a scientific conference. Radiation diagnostics and therapy 2023; 15 (14): 72–73 (In Russ.).]
 16. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2024–2025–2026. Утверждены Минздравом России; 15.05.2024: 117. [Clinical recommendations. Tuberculosis in adults. 2024–2025–2026. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation; 15.05.2024: 117 (In Russ.).]
 17. Клинические рекомендации. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). 2022–2023–2024. Утверждены Минздравом России; 13.09.2022: 27 [Clinical recommendations. Acute respiratory viral infection (ARVI). 2022–2023–2024. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation; 13.09.2022:27 (In Russ.).]
 18. Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, Dr Tereza Kasaeva; World Health Organization. Global tuberculosis report 2023: 2.
 19. Информационное агентство ТАСС. Роспотребнадзор: почти четверть населения России переболела ОРВИ в 2023 году. URL: <https://tass.ru/obschestvo/20965635> (дата обращения 13.09.2024) [TASS Information Agency. Rospotrebnadzor: almost a quarter of the Russian population suffered from ARVI in 2023. URL: <https://tass.ru/obschestvo/20965635> (data obrashhenija 13.09.2024) (In Russ.).]
 20. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. 2021–2022–2023. Утверждены Минздравом России; 25.08.2021: 3. [Clinical recommendations. Community-acquired pneumonia in adults. 2021–2022–2023. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation; 25.08.2021: 3 (In Russ.).]
 21. Пестерева М.Л., Пестерев Л.Г., Картавова В.А., Синельникова Е.В. Методические рекомендации для интернов, клинических ординаторов, врачей-рентгенологов. Тезисы лекций и практикум по рентгенологии. СПб.: СпецЛит; 2017: 169–170. [Pestereva M.L., Pesterev L.G., Kartavova V.A., Sinel'nikova E.V. Methodological recommendations for interns, clinical residents, radiologists. Lecture abstracts and workshop on radiology. St. Petersburg: SpecLit; 2017: 169–170 (In Russ.).]
 22. Мартинес-Хименес С., Розадо-де-Кристенсон М.Л., Картер Б.В. Лучевая диагностика. КТBP легких. Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова; 2022: 142–146; 156–160. [Martines-Himenes S., Rozado-de-Kristenson M.L., Carter B.W. HRCT of the lung. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; 2022: 142–146; 156–160 (In Russ.).]
 23. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2003: 319. [Tjurin I.E. Computed tomography of the chest organs. St. Petersburg: JelBI-SPb; 2003: 319 (In Russ.).]
 24. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023): 19–29. [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 18 (26.10.2023): 19–29 (In Russ.).]
 25. Пузик В.И. Проблема иммуноморфологии туберкулеза. М.: Медицина; 1966: 8–9, 26. [Puzik V.I. The problem of

- immunomorphology of tuberculosis. Moscow: Medicina; 1966: 8–9, 26 (In Russ.).
26. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. М.: Медицина; 1984: 4–5. [Zemskova Z.S., Dorozhkova I.R. Latent tuberculosis infection. Moscow: Medicina; 1984: 4–5 (In Russ.).]
27. 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. Patologicheskaja anatomija: uchebnik. pod red. V. S. Paukova. 6-e izd., pererab i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 880 (In Russ.).]
28. Применение системы LUNG-RADS в скрининге рака легкого. Методические рекомендации № 3 (адаптированная версия классификационной системы Американского радиологического общества для описания, обработки и стандартизации данных при низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки LUNG-RADS). Москва; 2020: 15. [Application of the LUNG-RADS system in lung cancer screening. Guidelines No. 3 (adapted version of the American Radiological Society classification system for describing, processing and standardizing data from low-dose computed tomography of the chest LUNG-RADS). Moscow; 2020: 15 (In Russ.).]

Поступила в редакцию: 13.09.2024 г.

Сведения об авторах:

Синицына Анастасия Вячеславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; врач-рентгенолог, заведующая отделением лучевой диагностики СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 16»; 198099, Санкт-Петербург, Оборонная ул., д. 33; e-mail: asicyn@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2724-4596;

Колпина Наталья Юрьевна — ассистент кафедры лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; врач-рентгенолог СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 16»; 198099, Санкт-Петербург, Оборонная ул., д. 33; e-mail: tusy_provoroova@bk.ru; ORCID 0000-0002-2440-9199;

Синицын Александр Валерьевич — врач-фтизиатр, главный врач СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 16»; 198099, Санкт-Петербург, Оборонная ул., д. 33; e-mail: asicyn@yandex.ru; ORCID 0009-0009-2037-7968;

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

Обзор современных методов диагностики, направленных на выявление непереносимости конструкционных материалов зубных протезов (обзор)

А.Р. Крупа, Ю.Т. Керимов, Е.О. Курова, Е.И. Манина, А.В. Давыдова

Российский университет медицины, Москва

Review of modern diagnostic methods aimed to identify intolerance to structural materials of dentures (review)

A. Krupa, Yu. Kerimov, E. Kurova, E. Manina, A. Davydova

Russian Medical University, Moscow

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Введение. На сегодняшний день отмечается рост пациентов с жалобами, характерными для непереносимости конструкционных материалов зубных протезов. При этом существует ряд заболеваний и состояний, которым свойственны схожие симптомы. **Цель исследования:** оценка современного взгляда на проблемы диагностики непереносимости, вызванной конструкционными материалами зубных протезов. **Материалы и методы.** Проведен систематический обзор современных исследований, посвященных проблеме диагностики непереносимости конструкционных материалов зубных протезов, а также заболеваний и состояний, имеющих схожую симптоматику. **Результаты.** Проанализировано 547 современных источников литературы, представленных в электронной библиотеке eLIBRARY, освещающих проблематику диагностики непереносимости конструкционных материалов, на основании чего было отобрано 58 публикаций, основные результаты которых представлены в данной статье. Выявлено, что пациенты пожилого и старческого возраста наиболее подвержены возникновению симптомов, характерных для непереносимости, и в большей степени при наличии зубных протезов из разнородных сплавов, что отражается на показателях разности элект-

рохимических потенциалов, скорости саливации и pH смешанной слюны. Современные устройства и методы диагностики позволяют провести качественную дифференциальную диагностику непереносимости конструкционных материалов зубных протезов от иных патологических состояний, обусловленных общесоматическими заболеваниями, приемом лекарственных препаратов, и подобрать оптимальные материалы для дальнейшего ортопедического стоматологического лечения. **Заключение.** Знание соответствующих патологий и применение их в клинической деятельности поможет уменьшить число конфликтных ситуаций между врачами и пациентами, что повысит уровень качества оказанного стоматологического лечения.

Ключевые слова: непереносимость конструкционных материалов зубных протезов, проявления общесоматической патологии во рту

Summary

Rationale for the study. Today, there is a growing number of patients with complaints of intolerance to the structural materials of dentures. However, there are a number of diseases and conditions that have similar symptoms. **The purpose** of the present study was to evaluate the current

view on the problems of diagnosing intolerance caused by the structural materials of dentures. **Materials and methods.** A systematic review of modern studies devoted to the problem of diagnosing intolerance to structural materials of dentures, as well as diseases and conditions with similar symptoms, was carried out. **Results.** We have analyzed 547 modern literary sources presented in the electronic eLIBRARY, covering the problems of diagnosing intolerance to structural materials, on the basis of which 58 publications were selected, the main results are presented in this article. It was revealed that elderly and senile patients are most susceptible to the occurrence of symptoms of intolerance and to a greater extent in the presence of dentures made of dissimilar alloys, which is reflected in the indicators of the difference in electrochemical potentials, the rate of

salivation and the pH of mixed saliva. Modern devices and diagnostic methods make it possible to conduct a high-quality differential diagnosis of intolerance to the structural materials of dentures from other pathological conditions caused by general somatic diseases, or medications, and select the optimal materials for further prosthodontic treatment. **Conclusion.** Knowledge of relevant pathologies and their application in clinical practice will help to reduce the number of conflict situations between doctors and patients, which will increase the level of quality of dental treatment provided.

Keywords: intolerance to the structural materials of dentures, manifestations of general somatic pathology in the mouth

Введение

Для устранения дефектов зубных рядов используются съемные и несъемные зубные протезы, которые изготавливаются из различных конструкционных материалов. В ряде случаев в связи с неоднократным лечением в полости рта пациентов могут находиться стоматологические ортопедические конструкции из сплавов с отличным друг от друга элементным составом, что является этиологическим фактором возникновения непереносимости зубных протезов, обусловленной гальванизмом. Значительное количество ортопедических стоматологических конструкций изготавливается из полимерных материалов, в частности съемные протезы как при полном, так и при частичном отсутствии зубов, временные коронки и мостовидные протезы, цельнолитые с пластмассовой облицовкой. Полимерные материалы могут способствовать развитию аллергических и токсико-химических реакций.

Для явлений непереносимости конструкционных материалов зубных протезов характерна следующая симптоматика: нарушение саливации, изменение вкуса, в том числе дис- и авгезия, жжение слизистой оболочки рта, присутствие парестезий и т.д.

Вместе с тем существует множество общесоматических заболеваний и состояний, а также лекарственных препаратов, имеющих сходные с непереносимостью проявления в полости рта.

В связи с этим требуется проведение дифференциальной диагностики вышеперечисленных патологий для оказания качественной стоматологической помощи.

Цель работы

Оценить современный взгляд на проблемы диагностики непереносимости, вызванной конструкционными материалами зубных протезов.

Материалы и методы исследования

Нами проведен анализ современных источников литературы, представленных в электронной библиотеке eLIBRARY, освещающих проблематику диагностики непереносимости конструкционных материалов. Проанализировано 547 источников, из которых отобраны 58 публикаций, дающих наиболее обобщающую информацию по данной проблематике, в частности измерение электрохимических потенциалов на металлических включениях разных видов зубных протезов, рН-метрия, индивидуальный подбор конструкционных материалов, используемых для изготовления зубных протезов, оценка скорости саливации у пациентов с различной общесоматической патологией в анамнезе, а также принимающих широкий спектр лекарственных препаратов. Полученные результаты тщательно проанализированы и систематизированы.

Результаты исследования

На сегодняшний день все большее количество врачей-стоматологов на первичном приеме сталкиваются с пациентами, предъявляющими жалобы, характерные для симптомокомплекса непереносимости, о чем свидетельствуют данные, представленные рядом авторов [1–4]. Распространенность непереносимости конструкционных материалов среди населения РФ составляет от 4 до 43% [5, 6]. Как правило, пациенты, страдающие данными патологическими состояниями, жалуются на металлический привкус, жжение слизистой оболочки рта, сухость, наличие парестезий, которые носят периодический или постоянный характер [7–10]. Так, проведенный анализ жалоб у пациентов с явлениями непереносимости зубных протезов с опорой на дентальные имплантаты выявил, что жжение в полости рта отмечали 55,6% обследованных, изменение вкусовой

чувствительности — 44,4%, сухость — 33,3%, а парестезии — 18,5% [9].

Врачи-стоматологи в своей практической деятельности применяют разные приборы и методы исследования для оценки электрохимических процессов в полости рта, которые постоянно совершенствуются. Так, рядом авторов проводилась сравнительная оценка приборов, предназначенных для измерения электрохимических потенциалов на металлических включениях зубных протезов. Результаты, полученные приборами БПМ-03 и ЭКСПЕРТ-001, практически не отличались и находились в пределах $\pm 3\%$ [11–13]. Вместе с тем существует адаптированное устройство в виде современного цифрового мультиметра СЕМ DT-9939 [14], которое включает в себя вольтметр с беспроводной связью для передачи данных на персональный или планшетный компьютер, а также встроенную память для сохранения данных. Разработанное устройство позволяет повысить точность измерения, безопасность проведенных манипуляций, а также улучшить качество проведения измерений. Наряду с этим известно устройство для измерения электрохимических потенциалов в различных участках слизистой оболочки рта для оптимизации диагностики гальванического синдрома. Техническим результатом данной полезной модели является расширение арсенала технических средств для измерения электрохимических потенциалов в полости рта [15]. Кроме того, на сегодняшний день разработано устройство, которое предназначено для диагностики электрогальванической непереносимости, предназначенное для измерения не только электрохимических потенциалов, но и pH смешанной слюны, а также температурного показателя слизистой оболочки полости рта, которые изменяются при наличии гальванических процессов [16]. Полученные данные исследований возможно сохранять в базе данных с последующим анализом и динамическим контролем. Наряду с этим сравнительная оценка измерений электрохимических потенциалов, полученных данным прибором относительно ранее используемого «БПМ-03», не выявила значительных отличий, среднее отклонение которых составляло $\pm 0,9$ мВ [17].

Следует отметить, что помимо разработки приборов, усовершенствуются методы и способы проведения диагностики непереносимости электрогальванической природы [18]. Рядом авторов была предложена методика, направленная на регистрацию водородных показателей десневой жидкости, повышение разности которых более 0,6 свидетельствует о наличии гальванизма [19]. Одновременно с этим известен способ измерения электрохимических потенциалов, заключающийся в регистрации показателей с учетом поверхности, а также вида смыкания зубов для получения более объективных цифровых данных с участков

зубных протезов, в большей степени подвергшихся деструктивным воздействиям [20].

Анализ источников литературы показал, что гальванические процессы в большей степени возникают при наличии зубных протезов, изготовленных из разнородных сплавов. Так, проведенное исследование *in vitro* в двух средах (pH 4,5; pH 7,0) 8 благородных и неблагородных сплавов, используемых для изготовления зубных протезов, показало, что целесообразно сочетать сплав на основе титана с никельхромовыми сплавами, а также с благородными, особенно со сплавами на основе золота, так как показатели разности электрохимических потенциалов могут превышать допустимый предел практически в 3 раза [17, 21, 22]. В случае изготовления комбинированных зубных протезов из благородных сплавов рационально применять в качестве материала для несъемных ортопедических конструкций золотоплатиновые сплавы, а для съемных — сплав на основе золота для бюгельных протезов в связи с минимальными значениями показателя разности электрохимических потенциалов, который составляет 6 мВ [23, 24]. Наряду с этим рядом авторов были проведены исследования по оценке электрохимической совместимости стоматологических сплавов при изготовлении зубных протезов с опорой на дентальные имплантаты. Результаты исследования показателей разности электрохимических потенциалов между стандартным титановым абатментом фирмы «MIS» и рядом распространенных стоматологических сплавов («Плагодент», «Суперпал», «Голхадент», «ПД-250», «КХС», «НХС», «ВТ-14», «ВТ-1-0-М») при значениях pH 4,0, полученных с помощью прибора БПМ-03, свидетельствуют о наилучшей совместимости в агрессивной среде с титановыми сплавами, а также на основе кобальтохрома [25, 26]. Аналогичные результаты были получены и при сравнительной оценке показателей разности электрохимических потенциалов между имплантатами разных фирм-производителей и конструкционными материалами в условиях, имитирующих агрессивную среду ротовой жидкости [27].

В современных литературных источниках, по данным отечественных исследователей, частота выявления гальванических пар металлических конструкций в разных возрастных подгруппах составляет от 18 до 26%, что, как правило, взаимосвязано с количеством металлических включений в полости рта [28].

Повышение показателя разности электрохимических потенциалов у пациентов с зубными протезами, изготовленными из разнородных сплавов, способствует развитию заболеваний слизистой оболочки рта [29]. Так, при глоссалгии превышение показателя разности электрохимических потенциалов отмечается у 33%, в то время как у пациентов с эрозивно-язвенной

формой красного плоского лишая и веррукозной формой лейкоплакии в 78-87% случаев [30].

Проведенная клинико-экспертная оценка состояния зубных протезов, изготовленных из разнородных сплавов, у 120 пациентов в возрасте от 57 до 74 лет с общесоматической патологией в анамнезе показала, что у 60,8% обследованных показатели разности электрохимических потенциалов превышали допустимое значение 80 мВ, у 11,7% находились в пограничной зоне, а у 27,5% соответствовали норме [31], с возрастом данные явления прогрессируют и могут достигать 75% [32, 33].

Следует отметить, что при наличии в полости рта амальгамовых пломб в сочетании с зубными протезами, изготовленными из сплавов, показатели электрохимических потенциалов значительно возрастают, что влияет на весь организм в целом [34].

В свою очередь, у 80–85% пациентов с зубными протезами, изготовленными из разнородных сплавов, с опорой на дентальные имплантаты наблюдалось увеличение значений относительно допустимого предела [35, 36]. Между тем рядом авторов была выявлена взаимосвязь наличия патогенной микрофлоры, в частности *Candida*, с присутствием гальванических процессов в полости рта [37].

Как правило, у пациентов с жалобами, характерными для явлений непереносимости, происходит изменение слюноотделительной функции, которое сопровождается в большей степени развитием гипосаливации, а также смещением показателя pH смешанной слюны в сторону кислой среды. При изучении скорости слюноотделения и pH слюны у 508 пациентов разного возраста с общесоматическими заболеваниями и жалобами на непереносимость материалов зубных протезов установлена четкая взаимосвязь показателей скорости слюноотделения и значений pH, при этом скорость слюноотделения с возрастом сокращается, а pH смещается в кислую сторону [38]. В свою очередь, проведенное исследование, направленное на оценку скорости саливации у пациентов пожилого возраста с симптомами непереносимости и зубными протезами с опорой на дентальные имплантаты разных фирм-производителей, выявило снижение скорости саливации, средний показатель которой находился в пределах $0,22 \pm 0,09$ мл/мин, в то время как значения нормы составляют от 0,31 до 0,6 мл/мин [39]. Кроме того, у данной категории лиц изменяется качественный и количественный состав смешанной слюны с непосредственным образованием эксклюзивных белков [40].

Наряду с этим наличие общесоматической патологии, прием лекарственных препаратов, обладающих побочными проявлениями со стороны тканей и органов рта, имеют схожую симптоматику с неперено-

симостью конструкционных материалов зубных протезов, а при наличии последней способствуют развитию более выраженной клинической картины [41, 42]. Так, практически у половины пациентов с гипотиреозом в анамнезе, предъявляющих жалобы, характерные для явлений непереносимости конструкционных материалов зубных протезов, показатели разности электрохимических потенциалов находятся в допустимом пределе [43]. Вместе с тем характерная для непереносимости симптоматика может отмечаться и у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, в частности при хроническом панкреатите и холецистите. Рядом авторов было установлено, что непереносимость электрогальванической природы у данной категории лиц отмечается от 37,5 до 44,4%, при этом средние значения показателей разности электрохимических потенциалов составляют 139 ± 45 мВ, а pH смешанной слюны — $5,93 \pm 0,24$ [44–46]. При наличии коморбидной и полиморбидной патологии у пациентов отмечается более выраженная клиническая картина, особенно в пожилом и старческом возрасте. В результате проведенного исследования рядом авторов было выявлено, что у данной категории пациентов жалобы на наличие жжения полости рта встречались у 73,7% обследованных, сухость отмечали 36,8% лиц, металлический привкус — 26,3%, изменение вкуса — 10,5%. При этом в 78,9% случаев одновременно присутствовали несколько симптомов, что сопровождалось значительным уменьшением скорости саливации — $0,18 \pm 0,05$ мл/мин [47].

В свою очередь, постковидный синдром сопровождается как изменением слюноотделительной функции, так и нарушением вкусовой чувствительности. По данным многочисленных литературных источников отечественных авторов, у лиц, перенесших COVID-19, с жалобами, характерными для непереносимости электрогальванической природы, только в 28,1% случаев отмечается превышение показателей разности электрохимических потенциалов в результате присутствия в полости рта разнородных зубных протезов. В связи с этим требуется проведение дифференциальной диагностики постковидного синдрома с непереносимостью конструкционных материалов для профилактики и минимизации врачебных ошибок при постановке соответствующего диагноза [48, 49]. При проведении сравнительной оценки слюноотделительной функции у пациентов разного возраста, перенесших COVID-19, с характерными для непереносимости жалобами, было выявлено, что у лиц среднего возраста показатель скорости саливации находился в пределах $0,27 \pm 0,1$ мл/мин, а у пожилых — $0,15 \pm 0,08$ мл/мин. Полученные данные исследования свидетельствуют о нарушении гомеостаза полости рта, что сопровождалось снижением скорости саливации и способствовало развитию более

выраженной симптоматики на протяжении длительного периода времени [50].

Следует уделять внимание и принимаемым лекарственным препаратам, которые могут иметь побочные проявления со стороны тканей и органов рта, схожие с явлениями непереносимости. Таким образом, врачу-стоматологу необходимо знать о лекарственных препаратах, вызывающих идентичные симптомы [51–53].

Следует отметить, что на первичном стоматологическом приеме не всегда врачи в полном объеме уделяют внимание повышенному стиранию зубов, приводящему к снижению высоты нижнего отдела лица, в то время как данное патологическое состояние может сопровождаться ксеростомией, жжением слизистой оболочки рта и наличием парестезий [54, 55].

У пациентов с симптомами, присущими непереносимости, целесообразно осуществлять индивидуальный подбор конструкционных материалов, особенно при наличии аллергической патологии в анамнезе [56]. Так, у пациентов разного возраста с отягощенным аллергоанамнезом при сравнительной оценке индивидуального подбора сплавов, используемых для изготовления зубных протезов, было выявлено, что лучшую совместимость в молодом и среднем возрасте показали сплавы «Голхадент», «ПД-250», «ВТ-14» и «КХС» [57, 58]. В случае изготовления зубных протезов

с опорой на дентальные имплантаты у данной категории пациентов следует использовать сплавы на основе титана, а применение благородных сплавов нецелесообразно [59].

А между тем от 45,8 до 62,5% врачей-стоматологов (в зависимости от профиля специализации) оказывают стоматологическую помощь, которая является неэффективной и в недалеком будущем приводит к неудовлетворительным результатам [60].

Заключение

Таким образом, жалобы, характерные для непереносимости, не всегда возникают вследствие стоматологического ортопедического лечения с применением разнородных сплавов, а могут быть следствием иных патологических заболеваний и состояний. В связи с этим для минимизации данных проявлений при изготовлении зубных протезов следует применять индивидуально подобранные материалы, обладающие лучшей совместимостью с организмом. Знание соответствующих патологий и применение их в клинической деятельности поможет уменьшить число конфликтных ситуаций между врачами и пациентами, что повысит уровень качества оказанного стоматологического лечения.

Список литературы

1. Манин О.И., Ромодановский П.О., Дубова Л.В. и др. Клинико-экспертная оценка состояния зубных протезов у пациентов с жалобами на явления непереносимости. Судебная медицина 2022; 8 (3): 67–75. [Manin O.I., Romodanovskij P.O., Dubova L.V. et al. Clinical and expert assessment of the state of dental prostheses in patients with complaints of intolerance: cases from expert practice. Sudebnaja medicina 2022; 8 (3): 67–75. (In Russ.)]. doi: 10.17816/fm697.
2. Манин О.И., Дубова Л.В., Ромодановский П.О. и др. Клинико-экспертная оценка зубных протезов, изготовленных из разнородных сплавов у пациентов пожилого возраста. Российская стоматология 2020; 13 (2): 70–71. Режим доступа: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2020/2/ (Доступно на 05.07.2024). [Manin O.I., Dubova L.V., Romodanovskij P.O. et al. Clinical and expert evaluation of dental prostheses made of dissimilar alloys in elderly patients. Rossijskaya stomatologiya 2020; 13 (2): 70–71. Access mode: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2020/2/ (Available on 05.07.2024) (In Russ.)].
3. Манин О.И., Дубова Л.В., Ромодановский П.О. и др. Сравнительная оценка показателя качества жизни у пациентов пожилого возраста с жалобами на явления непереносимости до и после проведенного комплексного стоматологического лечения. Российская стоматология 2024; 17 (3): 51–52. Режим доступа: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2024/3/ (Доступно на 25.11.2024). [Manin O.I., Dubova L.V., Romodanovskij P.O. et al. Comparative assessment of the quality of life indicator in elderly patients with complaints of intolerance phenomena before and after complex dental treatment. Rossijskayastomatologiya 2024; 17 (3): 51–52. Access mode: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2024/3/ (Available on 25.11.2024) (In Russ.)].
4. Дубова Л.В., Рудакова А.М., Самойленко Р.В. и др. Оценка показателей электрогнатогграфии у пациентов со снижением высоты нижнего отдела лица и симптомами, характерными для непереносимости конструкционных материалов зубных протезов. Медицинский алфавит 2024; 18: 96–99. [Dubova L.V., Rudakova A.M., Samojlenko R.V. et al. Evaluation of electrognathography parameters in patients with decreased height of the lower part of the face and symptoms characteristic of intolerance to the structural materials of dental prostheses. Medicinskij alfavit 2024; 18: 96–99. (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2024-18-96-99.
5. Казарина Л.Н., Гущина О.О., Гулян У.Г. и др. Современные аспекты непереносимости металлических ортопедических конструкций. В сборнике: Теоретические и практические вопросы клинической стоматологии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Под ред. В.В. Никитенко, В.А. Железняк. СПб.; 2021: 82–86. [Kazarina L.N., Gushchina O.O., Gulyan U.G. et al. Modern aspects of intolerance to metal orthopedic structures. V sbornike: Teoreticheskie i prakticheskie voprosy klinicheskoy stomatologii. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Pod redakciej V.V. Nikitenko, V.A. Zheleznyaka. St. Petersburg 2021: 82–86 (In Russ.)].
6. Верховский А.Е., Аболмасов Н.Н. Клинико-правовые особенности курации пациентов с симптомокомплексом «непереносимости» стоматологических материалов. Современная

- наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки 2019; 11 (2): 108–112. [Verhovskij A.E., Abolmasov N.N. Clinical and legal features of the care of patients with a symptom complex of «intolerance» to dental materials. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki*. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki 2019; 11 (2): 108–112 (In Russ.).]
7. Манин О.И. Применение нового золотого бескадмиевого сплава-припоя для зубных протезов: дис. М.: Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 2002: 155. [Manin O.I. Application of new cadmium-free gold solder alloy for dental prosthesis: dis. Moscow: Moskovskij gosudarstvennyj mediko-stomatologicheskij universitet im. A.I. Evdokimova; 2002: 155 (In Russ.).]
 8. Манин О.И., Рудакова А.М., Керимов Ю.Т. Анализ жалоб, характерных для явлений непереносимости конструкционных материалов зубных протезов, у пациентов, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2023; 22 (S6): 118–119. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/3568/2692> (Доступно на 05.07.2024). [Manin O.I., Rudakova A.M., Kerimov Yu.T. Analysis of complaints characteristic of intolerance to structural materials of dental prostheses in patients who have had COVID-19. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2023; 22 (S6): 118–119. Access mode: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/3568/2692> (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 9. Манин О.И., Золотницкий И.В., Романенко М.В. и др. Анализ жалоб у пациентов с явлениями непереносимости зубных протезов с опорой на дентальные имплантаты. *Российская стоматология* 2022; 15 (3): 52–53. Режим доступа: www.medi-asphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2022/3/ (Доступно на 05.07.2024). [Manin O.I., Zolotnickij I.V., Romanenko M.V. et al. Analysis of complaints in patients with intolerance to dental prostheses supported by dental implants. *Rossiyskaya stomatologiya* 2022; 15 (3): 52–53. Access mode: www.medi-asphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2022/3/ (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 10. Манин А.И., Манин О.И. Изучение явлений гальванизма у пациентов с конструкциями из разнородных сплавов с помощью измерения электрохимических потенциалов. *Dental Forum* 2011; (3): 81. Режим доступа: www.elibrary.ru/download/elibrary_16364572_68684518.pdf (Доступно на 05.07.2024). [Manin A.I., Manin O.I. Study of galvanism phenomena in patients with structures made of dissimilar alloys using measurements of electrochemical potentials. *Dental Forum* 2011; (3): 81. Access mode: www.elibrary.ru/download/elibrary_16364572_68684518.pdf (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 11. Манин О.И., Коломейцев А.А., Урусов К.Х. Сравнительная оценка показателей разности электрохимических потенциалов, полученных с помощью приборов БПМ-03 и ЭКСПЕРТ001. *Российский стоматологический журнал* 2008; (2): 5–6. [Manin O.I., Kolomejcev A.A., Urusov K.X. Comparative assessment of the indicators of the difference in electrochemical potentials obtained using the BPM-03 and EXPERT001 devices. *Rossiyskij stomatologicheskij zhurnal* 2008; (2): 5–6 (In Russ.).]
 12. Манин О.И., Савельев В.В. Изучение изменения электрохимических потенциалов у пациентов с однородными сплавами с помощью аппарата «ЭКСПЕРТ-001» в зависимости от изменения кислотности в полости рта. VII Всероссийская научно-практическая конференция «Образование, наука и практика в стоматологии» по объединенной тематике «3D-технологии» — новое развитие в стоматологии» 3D — «Думать. Действовать. Достигать», Москва, 08–12 февраля 2010 года. Москва: ООО «Человек» 2010: 76. [Manin O.I., Savel'ev V.V. Study of changes in electrochemical potentials in patients with homogeneous alloys using the EXPERT-001 device depending on changes in acidity in the oral cavity. VII Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Образование, наука и практика в стоматологии» по объединенной тематике «3D-технологии» — новое развитие в стоматологии» 3D — «Думать. Действовать. Достигать», Moscow, 08–12 fevralya 2010 goda. Moscow: ООО «Chelovek» 2010: 76 (In Russ.).]
 13. Манин О.И. Сравнительная оценка разности электрохимических потенциалов у пациентов с конструкциями из однородных и разнородных сплавов с помощью компьютеризированного анализатора «ЭКСПЕРТ-001». VIII Всероссийская научно-практическая конференция «ОБРАЗОВАНИЕ, НАУКА И ПРАКТИКА В СТОМАТОЛОГИИ» по объединенной тематике «Здоровый образ жизни с раннего возраста. Новые подходы к диагностике, профилактике и лечению кариеса зубов», Москва, 14–16 февраля 2011 года. Москва: ООО «Человек» 2011: 92–93. [Manin O.I. Comparative assessment of the difference in electrochemical potentials in patients with structures made of homogeneous and dissimilar alloys using the computerized analyzer «EXPERT-001». VIII Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «ОБРАЗОВАНИЕ, НАУКА И ПРАКТИКА В СТОМАТОЛОГИИ» по объединенной тематике «Zdorovyy obraz zhizni s rannego vozrasta. Novye podhody k diagnostike, profilaktike i lecheniyu kariessa zubov», Moscow, 14–16 fevralya 2011 goda. Moscow: ООО «Chelovek» 2011: 92–93 (In Russ.).]
 14. Патент № 2782295 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/053, А61С 19/04. Способ измерения биопотенциалов в полости рта и устройство для его осуществления: № 2022108670: заявл. 31.03.2022: опубл. 25.10.2022 / Н.А. Цаликова, Г.Ф. Мамедова, Т.Г. Исакова. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49784621_63597848.PDF (Доступно на 05.07.2024). [Patent № 2782295 С1 Rossiyskaya Federaciya, МПК А61В 5/053, А61С 19/04. Method for measuring biopotentials in the oral cavity and device for its implementation: № 2022108670: zayavl. 31.03.2022: opubl. 25.10.2022 / N.A. Calikova, G.F. Mamedova, T.G. Isakova. Access mode: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49784621_63597848.PDF (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 15. Патент на полезную модель № 214859 U1 Российская Федерация, МПК А61В 5/0533, А61В 5/0534, А61С 19/04. Устройство для измерения электрохимических потенциалов в полости рта: № 2022118996: заявл. 12.07.2022: опубл. 17.11.2022 / И.М. Макеева, А.Г. Волков, Н.Ж. Дикопова и др.; заявитель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49787237_22098367.PDF (Доступно на 05.07.2024). [Patent na poleznuyu model' № 214859 U1 Rossiyskaya Federaciya, МПК А61В 5/0533, А61В 5/0534, А61С 19/04. Device for measuring electrochemical potentials in the oral cavity: № 2022118996: zayavl. 12.07.2022: opubl. 17.11.2022 / I.M. Makeeva, A.G. Volkov, N.ZH. Dikopova et al.; zayavitel' federal'noe gosudarstvennoe avtonomnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya Pervyj Moskovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet imeni I.M. Sechenova Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. Access mode: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49787237_22098367.PDF (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 16. Патент на полезную модель № 220903 U1 Российская Федерация, МПК А61С 19/04, А61В 5/0534, G01N 27/30. Устройство

- ство для диагностики электрогальванической непереносимости в полости рта: № 2023118873; заявл. 17.07.2023; опубл. 10.10.2023 / О.О. Янушевич, Л.В. Дубова, О.И. Манин и др.; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Общество с ограниченной ответственностью «ТРИУМФУС-ТРЕЙД». Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_54675768_77404916.PDF (Доступно на 05.07.2024). [Patent na poleznuyu model' № 220903 U1 Rossijskaya Federaciya, MPK A61C 19/04, A61B 5/0534, G01N 27/30. Device for diagnosing electrogalvanic intolerance in the oral cavity: № 2023118873; yayavl. 17.07.2023; opubl. 10.10.2023 / O.O. Yanushevich, L.V. Dubova, O.I. Manin et al.; zayavitel' Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Moskovskij gosudarstvennyj mediko-stomatologicheskij universitet im. A.I. Evdokimova» Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'yu «TRIUMFUS-TREJD». Access mode: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_54675768_77404916.PDF (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
17. Манин О.И., Дубова Л.В., Ромодановский П.О. и др. Сравнительная оценка показателей разности электрохимических потенциалов стоматологических сплавов, полученных новым отечественным прибором. Пародонтология 2023; 28 (3): 257–263. [Manin O.I., Dubova L.V., Romodanovskij P.O. et al. Comparative evaluation of the electrochemical potentials difference indicators of dental alloys obtained by a new domestic device. Parodontologiya 2023; 28 (3): 257–263 (In Russ.).] doi: 10.33925/1683-3759-2023-800.
 18. Волков А.Г., Дикопова Н.Ж., Аманатида Г.Е. и др. Способы определения электрохимических потенциалов металлических конструкций, находящихся во рту. Медицинский алфавит 2022; (22): 27–31. [Volkov A.G., Dikopova N.Zh., Amanatidi G.E. et al. Methods of determining the electrochemical potentials of metal structures in the oral cavity. Medicinskij alfavit 2022; (22): 27–31. (In Russ.).] doi: 10.33667/2078-5631-2022-22-27-31.
 19. Патент № 2805119 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/487. Способ выявления гальванических пар несъемных металлических конструкций, расположенных во рту: № 2023102006; заявл. 30.01.2023; опубл. 11.10.2023 / А.Г. Волков, И.М. Макеева, Н.Ж. Дикопова и др.; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_56005381_98324258.PDF (Доступно на 05.07.2024). [Patent № 2805119 С1 Rossijskaya Federaciya, MPK G01N 33/487. Method for detecting galvanic pairs of fixed metal structures located in the mouth: № 2023102006; yayavl. 30.01.2023; opubl. 11.10.2023 / A.G. Volkov, I.M. Makeeva, N.Zh. Dikopova et al.; zayavitel' Federal'noe gosudarstvennoe avtonomnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya Pervyj Moskovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet imeni I.M. Sechenova Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. Access mode: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_56005381_98324258.PDF (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 20. Патент № 2812580 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/053, G01N 27/26, А61С 19/04. Способ диагностики непереносимости электрогальванической природы методом измерения в полости рта электрохимических потенциалов на зубных протезах: № 2023117514; заявл. 03.07.2023; опубл. 30.01.2024 / О.И. Манин, Л.В. Дубова, Е.Р. Маджидова и др.; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_60787353_29838235.PDF (Доступно на 05.07.2024). [Patent № 2812580 С1 Rossijskaya Federaciya, MPK A61B 5/053, G01N 27/26, A61C 19/04. Method for diagnosing intolerance of electrogalvanic nature by measuring electrochemical potentials in the oral cavity on dental prostheses: № 2023117514; yayavl. 03.07.2023; opubl. 30.01.2024 / O.I. Manin, L.V. Dubova, E.R. Madzhidova et al.; zayavitel' Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Moskovskij gosudarstvennyj mediko-stomatologicheskij universitet im. A.I. Evdokimova» Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. Access mode: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_60787353_29838235.PDF (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 21. Манин О.И., Дубова Л.В., Ромодановский П.О. Сравнительная оценка совместимости благородных и неблагородных стоматологических сплавов в комбинации со сплавом на основе титана ВТ-14. Российская стоматология 2021; 14 (2): 51–52. Режим доступа: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2021/2/ (Доступно на 05.07.2024). [Manin O.I., Dubova L.V., Romodanovskij P.O. Comparative evaluation of compatibility of noble and non-noble dental alloys in combination with titanium-based alloy VT-14. Rossijskaya stomatologiya 2021; 14 (2): 51–52. Access mode: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2021/2/ (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 22. Рудакова А.М., Манин О.И. Сравнительная оценка совместимости благородных и неблагородных стоматологических сплавов в комбинации с золотосодержащим сплавом в средах, имитирующих смешанную слюну. Российская стоматология 2024; 17(3): 55–56. Режим доступа: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2024/3/ (Доступно на 25.11.2024). [Rudakova A.M., Manin O.I. Comparative evaluation of compatibility of noble and non-noble dental alloys in combination with gold-containing alloy in environments simulating mixed saliva. Rossijskaya stomatologiya 2024; 17 (3): 55–56. Access mode: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2024/3/ (Available on 25.11.2024) (In Russ.).]
 23. Тагильцев Д.И., Манин О.И., Максимов Г.В. Оценка совместимости отечественных благородных сплавов для изготовления несъемных зубных протезов в комбинации с бюгельными протезами из сплава на основе золота КАСДЕНТ-Б. Российская стоматология 2019; 12 (4): 60. Режим доступа: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2019/4/ (Доступно на 05.07.2024). [Tagil'cev D.I., Manin O.I., Maksimov G.V. Evaluation of compatibility of domestic noble alloys for the production of fixed dental prostheses in combination with clasp dentures made of gold-based alloy KASDENT-B. Rossijskaya stomatologiya 2019; 12 (4): 60. Access mode: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2019/4/ (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 24. Лебеденко И.Ю., Манин О.И., Тагильцев Д.И. и др. Подбор оптимального сплава на основе золота для изготовления коронок при комбинированном лечении с использованием бюгельных протезов из сплава Касдент. Цветные металлы 2009; 3: 31–32. [Lebedenko I.Yu., Manin O.I., Tagil'cev D.I. et al. Selection of the optimal gold-based alloy for the manufacture

- of crowns in combined treatment using clasp dentures made of Casdent alloy. *Cvetnye metally* 2009; 3: 31-32 (In Russ.).
25. Манин О.И., Манин А.И., Юматов А.Ю. Сравнительная оценка разности электрохимических потенциалов, возникающих при взаимодействии стандартного абатмента с благородными и неблагородными сплавами, используемыми для изготовления зубных протезов. *Российская стоматология* 2015; 8 (1): 61–62. Режим доступа: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2015/1/ (Доступно на 05.07.2024). [Manin O.I., Manin A.I., Yumatov A.Yu. Comparative assessment of the difference in electrochemical potentials arising from the interaction of a standard abutment with noble and non-noble alloys used for the manufacture of dental prostheses. *Rossiyskaya stomatologiya* 2015; 8 (1): 61–62. Access mode: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2015/1/ (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 26. Манин О.И., Манин А.И. Изучение разности электрохимических потенциалов между стандартным абатментом и неблагородными стоматологическими сплавами *in vitro*. *Российская стоматология* 2015; 8 (1): 93–94. Режим доступа: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2015/1/ (Доступно на 05.07.2024). [Manin O.I., Manin A.I. In vitro study of electrochemical potential difference between standard abutment and non-precious dental alloys. *Rossiyskaya stomatologiya* 2015; 8 (1): 93–94. Access mode: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2015/1/ (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 27. Романенко М.В., Манин О.И., Гиряев С.Г. Сравнительная оценка показателей разности электрохимических потенциалов между имплантатами разных фирм-производителей и конструкционными материалами в условиях, имитирующих агрессивную среду ротовой жидкости. *Российская стоматология* 2021; 14 (2): 61–62. Режим доступа: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2021/2/ (Доступно на 05.07.2024). [Romanenko M.V., Manin O.I., Giryayev S.G. Comparative assessment of the difference in electrochemical potentials between implants from different manufacturers and structural materials under conditions simulating the aggressive environment of oral fluid. *Rossiyskaya stomatologiya* 2021; 14 (2): 61–62. Access mode: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2021/2/ (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 28. Рагулин А.В., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж. и др. Частота обнаружения гальванических пар металлических конструкций, находящихся во рту, при отсутствии гальванического синдрома и патологических изменений слизистой оболочки рта. *Российский стоматологический журнал* 2023; 27 (1): 15–22. doi: 10.17816/dent173956. [Ragulin A.V., Volkov A.G., Dikopova N.Zh. et al. Frequency of detection of galvanic pairs of metal structures located in the mouth in the absence of galvanic syndrome and pathological changes in the oral mucosa. *Rossiyskij stomatologicheskij zhurnal* 2023; 27 (1): 15–22. doi: 10.17816/dent173956 (In Russ.).]
 29. Макеева И.М., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж. и др. Гальванические пары металлических конструкций при заболеваниях слизистой оболочки рта: учебное пособие. Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа» 2023: 64. [Makeeva I.M., Volkov A.G., Dikopova N.Zh. et al. Galvanic pairs of metal structures in diseases of the oral mucosa: a tutorial. Moscow: Obschestvo s ogranichennoj otvetstvennost'yu Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR-Media» 2023: 64. doi: 10.33029/9704-7502-7-GALP-2023-1-64 (In Russ.).]
 30. Волков А.Г., Дикопова Н.Ж., Аманатиди Г.Е. и др. Результаты частоты обнаружения гальванических пар металлических конструкций при заболеваниях слизистой оболочки рта. *Медицинский алфавит* 2022; (7): 27–30. [Volkov A.G., Dikopova N.Zh., Amanatidi G.E. et al. The results of the frequency of detection of galvanic couple of metal structures in of the oral mucosal diseases. *Medicinskij alfavit* 2022; (7): 27–30. (In Russ.).] doi: 10.33667/2078-5631-2022-7-27-30.
 31. Манин О.И., Дубова Л.В., Ромодановский П.О. и др. Клинико-экспертная оценка показателей разности электрохимических потенциалов у пациентов пожилого возраста с зубными протезами, изготовленными из разнородных сплавов. Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы: сборник статей. Под ред. А.И. Авдеева, И.В. Власюка, А.В. Нестерова. Вып. 18. Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет 2019: 147–149. [Manin O.I., Dubova L.V., Romodanovskij P.O. et al. Clinical and expert assessment of the electrochemical potential difference in elderly patients with dental prostheses made of dissimilar alloys. *Izbrannye voprosy sudebno-medicinskoj ekspertizy: Sbornik statej / Pod redakciej A.I. Avdeeva, I.V. Vlasjuka, A.V. Nesterova. Vypusk 18. Habarovsk: Dal'nevostochnyj gosudarstvennyj medicinskij universitet* 2019: 147–149 (In Russ.).]
 32. Дубова Л.В., Манин О.И., Манина Е.И. Сравнительная оценка разности электрохимических потенциалов у пациентов пожилого и старческого возраста с конструкциями из однородных и разнородных сплавов. Судебно-медицинская наука и практика: Материалы научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, Москва, 28 октября 2016 года / Кафедра судебной медицины и медицинского права ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Вып. II. Москва: Информационно-правовой центр «ЮрИнфоЗдрав» 2016: 35–36. [Dubova L.V., Manin O.I., Manina E.I. Comparative assessment of the difference in electrochemical potentials in elderly and senile patients with structures made of homogeneous and heterogeneous alloys. *Sudebno-medicinskaya nauka i praktika: Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenyh i specialistov, Moscow, 28 oktyabrya 2016 goda / Kafedra sudebnoj mediciny i medicinskogo prava FGBOU VPO «Moskovskij gosudarstvennyj mediko-stomatologicheskij universitet im. A.I. Evdokimova» Minzdrava Rossii. Vypusk II. Moscow: Informacionno-pravovoj centr «YUrInfoZdrav»* 2016: 35–36 (In Russ.).]
 33. Дубова Л.В., Манин О.И., Манина Е.И. Оценка показателей разности электрохимических потенциалов у пациентов пожилого и старческого возраста с зубными протезами из разнородных сплавов. *Dental Forum* 2016; (4): 27. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_27300206_38163125.pdf (Доступно на 05.07.2024). [Dubova L.V., Manin O.I., Manina E.I. Evaluation of electrochemical potential difference indicators in elderly and senile patients with dental prostheses made of dissimilar alloys. *Dental Forum* 2016; (4): 27. Access mode: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_27300206_38163125.pdf (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 34. Манин О.И., Золотницкий И.В., Прокопова М.А. Оценка показателей разности электрохимических потенциалов у пациентов с амальгамовыми пломбами. X Всероссийская научно-практическая конференция «образование, наука и практика в стоматологии» по единой тематике «стоматология и социально-значимые заболевания». Москва: ООО «Человек» 2013: 149–150. [Manin O.I., Zolotnickij I.V., Prokopova M.A. Evaluation of electrochemical potential difference parameters in patients with amalgam fillings. X Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «obrazovanie, nauka i praktika v stomatologii» po edinoj tematike «stomatologiya i social'no-znachimye zabolevaniya». Moscow: OOO «Chelovek» 2013: 149–150 (In Russ.).]

35. Романенко М.В., Манин О.И., Рудакова А.М. Влияние зубных протезов с опорой на дентальные имплантаты, изготовленных из разнородных сплавов, на электрохимические процессы и показатели слюны. *Российская стоматология* 2022; 15 (3): 56–57. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2022/3/> (Доступно на 05.07.2024). [Romanenko M.V., Manin O.I., Rudakova A.M. Effect of Dental Implant-Retained Dentures Made of Heterogeneous Alloys on Electrochemical Processes and Saliva Parameters. *Rossijskaya stomatologiya* 2022; 15 (3): 56–57. Access mode: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2022/3/> (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
36. Дубова Л.В., Манин О.И., Романенко М.В. и др. Оценка показателей разности электрохимических потенциалов у пациентов с непереносимостью к материалам зубных протезов с опорой на дентальные имплантаты. *Актуальные вопросы стоматологии: Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. Казань: Казанский государственный медицинский университет* 2021: 579–582. [Dubova L.V., Manin O.I., Romanenko M.V. et al. Evaluation of electrochemical potential difference parameters in patients with intolerance to dental implant-supported dental prosthesis materials. *Aktual'nye voprosy stomatologii: Sbornik nauchnyh trudov, posvyashchennyj osnovatelyu kafedry ortopedicheskoy stomatologii KGMU professoru Isaaku Mihajlovichu Oksmanu. Kazan': Kazanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet* 2021: 579–582 (In Russ.).]
37. Манин О.И., Отырба Р.Д., Прокопова М.А. Изучение гальванических явлений у пациентов с кандидозом полости рта. *Стоматология славянских государств: Труды VII Международной научно-практической конференции, Белгород, 31 октября 2014 года / Под ред. А.В. Цимбалистова, Б.В. Трифонова, А.А. Копытова. Белгород: Издательский дом «Белгород»* 2014: 248–250. [Manin O.I., Otyrba R.D., Prokopova M.A. Study of galvanic phenomena in patients with oral candidiasis. *Stomatologiya slavyanskih gosudarstv: Trudy VII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Belgorod, 31 oktyabrya 2014 goda / Pod redakciej A.V. Cimbalistova, B.V. Trifonova, A.A. Kopytova. Belgorod: Izdatel'skij dom «Belgorod»* 2014: 248–250 (In Russ.).]
38. Манин О.И. Оценка секреции и pH слюны у пациентов с явлениями непереносимости материалов зубных протезов. *Ортодонтия* 2021; 95 (3): 29–32. [Manin O.I. Evaluation of secretion and pH of saliva in patients with intolerance to dental prosthesis materials. *Ortodontiya* 2021; 95 (3): 29–32 (In Russ.).]
39. Романенко М.В., Манин О.И., Рудакова А.М. и др. Оценка показателей слюноотделительной функции у пациентов пожилого возраста с зубными протезами с опорой на дентальные имплантаты, предъявляющих жалобы, характерные для явлений непереносимости конструкционных материалов. *Российская стоматология* 2023; 16 (2): 64–65. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2023/2/> (Доступно на 05.07.2024). [Romanenko M.V., Manin O.I., Rudakova A.M. et al. Evaluation of salivary function indices in elderly patients with dental implant-supported dentures presenting complaints characteristic of intolerance to structural materials. *Rossijskaya stomatologiya* 2023; 16 (2): 64–65. Access mode: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2023/2/> (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
40. Манин О.И. Протеомный анализ слюны у пациентов с жалобами на явления непереносимости конструкционных материалов зубных протезов. *Российская стоматология* 2023; 16 (2): 60–61. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2023/2/> (Доступно на 05.07.2024). [Manin O.I. Proteomic analysis of saliva in patients with complaints of intolerance to structural materials of dental prostheses. *Rossijskaya stomatologiya* 2023; 16 (2): 60–61. Access mode: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2023/2/> (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
41. Дубова Л.В., Баринов Е.Х., Манин О.И. и др. Дифференциальная диагностика общесоматических заболеваний от гальванических процессов, вызванных разнородными сплавами. *Медицинская экспертиза и право* 2016; (2): 37–39. [Dubova L.V., Barinov E.H., Manin O.I. et al. Differential diagnostics of general somatic diseases from galvanic processes caused by heterogeneous alloys. *Medicinskaya ekspertiza i pravo* 2016; (2): 37–39 (In Russ.).]
42. Янушевич О.О., Абрамова М.Я., Золотницкий И.В. и др. *Геронтостоматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 360 с. doi: 10.33029/978-5-9704-8085-4-GRS-2024-1-360.* [Yanushevich O.O., Abramova M.Ya., Zolotnickij I.V. et al. *Gerontostomatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 360 p. doi: 10.33029/978-5-9704-8085-4-GRS-2024-1-360* (In Russ.).]
43. Дубова Л.В., Манин О.И., Мкртумян А.М. и др. Изучение электрохимических потенциалов у пациентов с гипотиреозом и явлениями непереносимости к конструкционным материалам зубных протезов. *Актуальные вопросы стоматологии: Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману, Казань, 15 февраля 2020 года. Казань: Казанский государственный медицинский университет* 2020: 146–149. [Dubova L.V., Manin O.I., Mkrtyunyan A.M. et al. Study of electrochemical potentials in patients with hypothyroidism and intolerance to structural materials of dental prostheses. *Aktual'nye voprosy stomatologii: Sbornik nauchnyh trudov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj osnovatelyu kafedry ortopedicheskoy stomatologii KGMU professoru Isaaku Mihajlovichu Oksmanu, Kazan', 15 fevralya 2020 goda. Kazan': Kazanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet* 2020: 146–149 (In Russ.).]
44. Манин О.И., Рудакова А.М. Оценка гальванических процессов у пациентов пожилого возраста с хроническим панкреатитом в анамнезе, предъявляющих жалобы характерные для явлений непереносимости к материалам зубных протезов. *Стоматология славянских государств: Сборник трудов XV Международной научно-практической конференции, посвященной 30-летию компании «ВладМиВа», Белгород, 09–11 ноября 2022 года / Под ред. А.В. Цимбалистова, Н.А. Авхачевой, Г.Г. Пахлеваняна. Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет* 2022: 136–139. [Manin O.I., Rudakova A.M. Evaluation of galvanic processes in elderly patients with a history of chronic pancreatitis, presenting complaints characteristic of intolerance to dental prosthesis materials. *Stomatologiya slavyanskih gosudarstv: Sbornik trudov XV Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj 30-letiyu kompanii «VladMiVa», Belgorod, 09–11 noyabrya 2022 goda / Pod redakciej A.V. Cimbalistova, N.A. Avhachevoj, G.G. Pahlevanyana. Belgorod: Belgorodskij gosudarstvennyj nacional'nyj issledovatel'skij universitet* 2022: 136–139 (In Russ.).]
45. Рудакова А.М., Манин О.И., Романенко М.В. и др. Оценка гальванических процессов у пациентов пожилого возраста с хроническим холециститом в анамнезе, предъявляющих жалобы характерные для явлений непереносимости к материалам зубных протезов. *Стоматологическая весна в Белгороде-2022: Сборник трудов Международной научно-практической конференции в рамках*

- международного стоматологического фестиваля «Площадка безопасности стоматологического пациента», посвященного 100-летию Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Белгород, 09 июня 2022 года. Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет 2022: 228–230. [Rudakova A.M., Manina E.I., Romanenko M.V. et al. Evaluation of galvanic processes in elderly patients with a history of chronic cholecystitis, presenting complaints characteristic of intolerance to dental prosthesis materials. Stomatologicheskaya vesna v Belgorode-2022: Sbornik trudov Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii v ramkah mezhdunarodnoy stomatologicheskogo festivalya «Ploshchadka bezopasnosti stomatologicheskogo pacienta», posvyashchennogo 100-letiyu Moskovskogo gosudarstvennogo mediko-stomatologicheskogo universiteta im. A.I. Evdokimova, Belgorod, 09 iyunya 2022 goda. Belgorod: Belgorodskij gosudarstvennyj nacional'nyj issledovatel'skij universitet 2022: 228–230 (In Russ.).]
46. Манин О.И., Рудакова А.М., Манина Е.И. Дифференциальная диагностика явлений непереносимости конструкционных материалов зубных протезов от схожих проявлений в полости рта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Российская стоматология 2023; 16 (2): 63–64. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2023/2/> (Доступно на 05.07.2024). [Manin O.I., Rudakova A.M., Manina E.I. Differential diagnostics of intolerance to structural materials of dental prostheses from similar manifestations in the oral cavity in diseases of the gastrointestinal tract. Rossijskaya stomatologiya 2023; 16(2): 63–64. Access mode: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2023/2/> (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 47. Дубова Л.В., Манин О.И., Рудакова А.М. Оценка показателей слюноотделительной функции у пациентов пожилого возраста с общесоматическими заболеваниями и жалобами на явления непереносимости к конструкционным материалам зубных протезов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2022; 21 (S2): 102. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49333921_69218728.pdf (Доступно на 05.07.2024). [Dubova L.V., Manin O.I., Rudakova A.M. Evaluation of salivary function indicators in elderly patients with general somatic diseases and complaints of intolerance to the structural materials of dental prostheses. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2022; 21 (S2): 102. Access mode: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49333921_69218728.pdf (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 48. Манин О.И., Керимов Ю.Т., Рудакова А.М. Оценка гальванических процессов в полости рта у пациентов с постковидным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2024; 23(S6): 76. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_65624067_33949868.pdf (Доступно на 05.07.2024). [Manin O.I., Kerimov Yu.T., Rudakova A.M. Evaluation of galvanic processes in the oral cavity in patients with post-COVID syndrome. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2024; 23 (S6): 76. Access mode: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_65624067_33949868.pdf (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 49. Рудакова А.М. Оценка показателей разности электрохимических потенциалов у пациентов с жалобами, характерными для явлений непереносимости конструкционных материалов зубных протезов, перенесших COVID-19. X Международный молодежный научный медицинский форум «белые цветы», посвященный 150-летию С.С. Зимницкого: Сборник тезисов, Казань, 12–14 апреля 2023 года. Казань: Казанский государственный медицинский университет 2023: 1099–1100. [Rudakova A.M. Evaluation of electrochemical potential difference indicators in patients with complaints characteristic of intolerance to dental prosthesis structural materials who have had COVID-19. X mezhdunarodnyj molodyozhnyj nauchnyj medicinskij forum «belye cvety», posvyashchennyy 150-letiyu S.S. Zimnickogo: Sbornik tezisov, Kazan', 12–14 aprelya 2023 goda. Kazan': Kazanskiy gosudarstvennyj medicinskij universitet 2023: 1099–1100 (In Russ.).]
 50. Манин О.И., Дубова Л.В., Рудакова А.М. и др. Сравнительная оценка слюноотделительной функции у лиц разных возрастных категорий, перенесших COVID-19, с жалобами, характерными для непереносимости конструкционных материалов зубных протезов. Российская стоматология 2023; 16(2): 61–62. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2023/2/> (Доступно на 05.07.2024). [Manin O.I., Dubova L.V., Rudakova A.M. et al. Comparative assessment of salivary function in individuals of different age categories who have had COVID-19, with complaints characteristic of intolerance to structural materials of dentures. Rossijskaya stomatologiya 2023; 16(2): 61–62. Access mode: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2023/2/> (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
 51. Лебедево И.Ю., Арутюнов С.Д., Манин О.И. и др. Гальванические процессы в стоматологии: Пособие для врачей стоматологов. М.: Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министрства здравоохранения Российской Федерации; 2012. 141 с. [Lebedenko I.Yu., Arutyunov S.D., Manin O.I. et al. Galvanic processes in dentistry: Posobie dlya vrachej stomatologov. M.: Moskovskij gosudarstvennyj mediko-stomatologicheskij universitet imeni A.I. Evdokimova Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2012. 141 p (In Russ.).]
 52. Манин О.И., Мкртумян А.М., Гиряев С.Г. Дифференциальная диагностика симптомов непереносимости к конструкционным материалам зубных протезов и побочных реакций в полости рта от приема препаратов для лечения общесоматической патологии. Стоматология славянских государств: Сборник трудов XII Международной научно-практической конференции, Белгород, 05–09 ноября 2019 года / Под ред. А.В. Цимбалистова, Н.А. Авхачевой. Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет 2019: 226–228. [Manin O.I., Mkrtyunyan A.M., Giryayev S.G. Differential diagnostics of symptoms of intolerance to structural materials of dentures and adverse reactions in the oral cavity from taking drugs for the treatment of general somatic pathology. Stomatologiya slavyanskih gosudarstv: Sbornik trudov XII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Belgorod, 05–09 noyabrya 2019 goda / Pod redakciej A.V. Cimbalistova, N.A. Avhachevoj. Belgorod: Belgorodskij gosudarstvennyj nacional'nyj issledovatel'skij universitet 2019: 226–228 (In Russ.).]
 53. Аксамит Л.А., Анисимова Е.Н., Летунова Н.Ю. и др. Стоматологическая помощь пациентам с сопутствующими заболеваниями. М.: Студия С. Рогова; 2020: 287. [Aksamit L.A., Anisimova E.N., Letunova N.Yu. et al. Dental care for patients with concomitant diseases. Moscow: Studiya S. Rogova; 2020: 287 (In Russ.).]
 54. Дубова Л.В., Рудакова А.М., Манин О.И. Оценка состояния зубных протезов у лиц пожилого возраста со снижением высоты нижнего отдела лица, предъявляющих жалобы на явления непереносимости конструкционных материалов для зубных протезов. Российская стоматология 2022; 15 (3): 43–44. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2022/3/> (Доступно на 05.07.2024). [Dubova L.V., Rudakova A.M., Manin O.I. Assessment of the condition of dentures in elderly individuals with a decrease in the

- height of the lower part of the face, complaining of intolerance to structural materials for dentures. *Rossijskaya stomatologiya* 2022; 15 (3): 43–44. Access mode: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2022/3/> (Available on 05.07.2024) (In Russ.).
55. Рудакова А.М., Манин О.И. Изучение слюноотделительной функции у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава на лечебно-диагностических этапах. *Российская стоматология* 2024; 17 (3): 56–57. Режим доступа: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2024/3/ (Доступно на 25.11.2024). [Rudakova A.M., Manin O.I. Study of salivary function in patients with temporomandibular joint dysfunction at the treatment and diagnostic stages. *Rossijskaya stomatologiya* 2024; 17 (3): 56–57. Access mode: www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2024/3/ (Available on 25.11.2024) (In Russ.).]
56. Рудакова А.М., Манин О.И., Гиряев С.Г. Изучение индивидуальной чувствительности к материалам зубных протезов у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом. *Российская стоматология* 2021; 14 (2): 62–63. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2021/2/> (Доступно на 05.07.2024). [Rudakova A.M., Manin O.I., Giryayev S.G. Study of individual sensitivity to dental prosthesis materials in patients with a burdened allergy history. *Rossijskaya stomatologiya* 2021; 14 (2): 62–63. Access mode: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2021/2/> (Available on 05.07.2024) (In Russ.).]
57. Дубова Л.В., Манин О.И., Рудакова А.М. и др. Сравнительная оценка индивидуального подбора благородных и неблагородных сплавов, используемых для изготовления зубных протезов, у лиц с отягощенным аллергоанамнезом разных возрастных категорий. Актуальные вопросы стоматологии: Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману, Казань, 15 февраля 2020 года. Казань: Казанский государственный медицинский университет 2020: 153–158. [Dubova L.V., Manin O.I., Rudakova A.M. et al. Comparative assessment of individual selection of noble and non-noble alloys used for the manufacture of dentures in individuals with a burdened allergy history of different age categories. *Aktual'nye voprosy stomatologii: Sbornik nauchnyh trudov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj osnovatelyu kafedry ortopedicheskoy stomatologii KGMU professoru Isaaku Mihajlovichu Oksmanu, Kazan', 15 fevralya 2020 goda. Kazan': Kazanskiy gosudarstvennyj medicinskij universitet* 2020: 153–158 (In Russ.).]
58. Гиряев С.Г., Манин О.И., Дубова Л.В. Сравнительная оценка индивидуальной чувствительности к сплавам, используемым для изготовления зубных протезов, у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом. Актуальные вопросы стоматологии: Сборник научных трудов, посвященный 90-летию юбилею Великого ученого и деятеля науки проф. В.Н. Копейкина, Москва, 18 марта 2019 года. Москва: Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации 2019: 38–42. [Giryayev S.G., Manin O.I., Dubova L.V. Comparative assessment of individual sensitivity to alloys used for the manufacture of dental prostheses in patients with a burdened allergic history. *Aktual'nye voprosy stomatologii: Sbornik nauchnyh trudov, posvyashchyonnyj 90 letnemu yubileyu Velikogo uchenogo i deyatelya nauki prof. V.N. Kopejkina, Moscow, 18 marta 2019 goda. Moscow: Moskovskij gosudarstvennyj mediko-stomatologicheskij universitet imeni A.I. Evdokimova Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii* 2019: 38–42 (In Russ.).]
59. Дубова Л.В., Манин О.И., Романенко М.В. Подбор оптимальных конструкционных материалов при изготовлении зубных протезов с опорой на дентальные имплантаты фирмы «Straumann», в зависимости от показателей pH рта. Актуальные вопросы стоматологии: Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману, Казань, 15 февраля 2020 года. Казань: Казанский государственный медицинский университет 2020: 150–153. [Dubova L.V., Manin O.I., Romanenko M.V. Selection of optimal construction materials for the manufacture of dental prostheses supported by dental implants from the company «Straumann», depending on the pH indicators of the mouth. *Aktual'nye voprosy stomatologii: Sbornik nauchnyh trudov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj osnovatelyu kafedry ortopedicheskoy stomatologii KGMU professoru Isaaku Mihajlovichu Oksmanu, Kazan', 15 fevralya 2020 goda. Kazan': Kazanskiy gosudarstvennyj medicinskij universitet* 2020: 150–153 (In Russ.).]
60. Манин О.И., Ромодановский П.О., Баринев Е.Х. и др. Оценка возникновения конфликтных ситуаций между врачами-стоматологами и пациентами в течение профессиональной карьеры, пути их разрешения. *Вятский медицинский вестник* 2022; 1 (73): 85–89. doi: 10.24412/2220-7880-2022-1-85-89. [Manin O.I., Romodanovskij P.O., Barinov E.H. Analysis of conflict situations between dentists and their patients, ways of conflict resolution. *Vyatskij medicinskij vestnik* 2022; 1 (73): 85–89. doi: 10.24412/2220-7880-2022-1-85-89 (In Russ.).]

Поступила в редакцию: 09.07.2024 г.

Сведения об авторах:

Крупа Анна Романовна — аспирант кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; e-mail: nutikkrupa@gmail.com; ORCID 0009-0009-0502-5382;

Керимов Юнус Тамерланович — аспирант кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; e-mail: yunus.kerimovym@mail.ru; ORCID 0009-0002-3745-3612;

Курова Елена Олеговна — врач стоматолог-ортопед Клиники ЦС и ЧЛХ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; e-mail: alenakurova@inbox.ru; ORCID 0009-0009-0502-024X;

Манина Елена Игоревна — кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; e-mail: work.kafedra@gmail.com; ORCID 0000-0002-3250-8955;

Давыдова Алена Владимировна — аспирант, старший лаборант кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; e-mail: bimba1997@mail.ru; ORCID 0000-0002-6093-6228.

Правила для авторов

Общие положения

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

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

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

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

Направление материалов в редакцию

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

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

пляться печатью учреждения. Направление подписывается всеми авторами статьи.

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

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

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

Правила оформления статей

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

Титульная страница должна содержать:

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

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

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

На последней странице статьи должны содержаться:

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

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

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

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

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

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

Список литературы

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

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

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>. Пример: Kämpfe M., Lisspers K., Ställberg B. et al. Determinants of uncontrolled asthma in a Swedish 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.



ФАРМАСИНТЕЗ

Создавая лекарства, сохраняем жизни!

Рейтинг

Входит в тройку самых быстрорастущих технологических компаний России

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

Входит в ТОП-10 ведущих производителей по объему госпитальных закупок

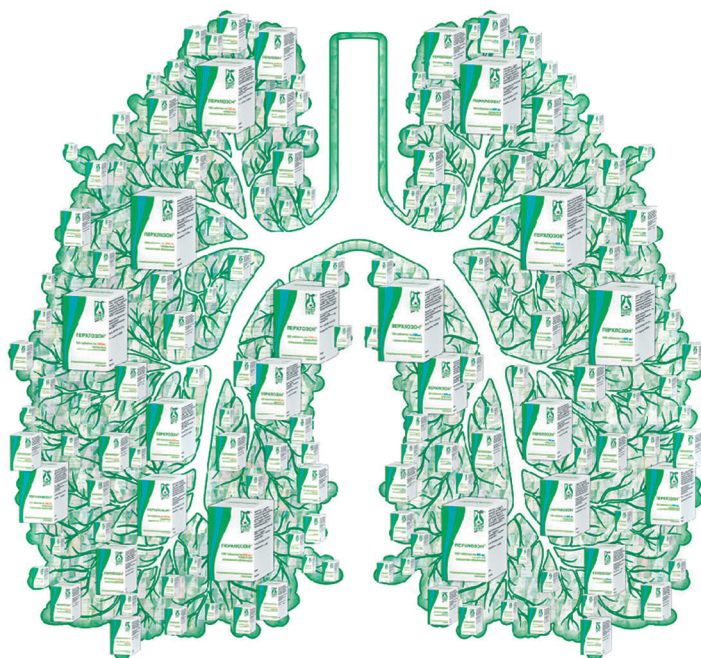
ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

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

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**

Реклама



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