

ISSN 2307-6348

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



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬЯНС

Том 9, № 4, 2021

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

Редакционная коллегия:

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

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

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

Редакционный совет:

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012

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

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

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

Редактор Т.В. Руксина

Корректор Н.П. Першакова

Дизайн обложки Н.В. Мелёшкина

Дизайн и верстка Е.Л.Ткаленко

Подписано в печать 30.12.2021. Формат 60×90¹/₈. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 12,5. Тираж 3000 экз. № заказа 22010428

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

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

© Национальная ассоциация фтизиатров, 2021

ISSN 2307-6348

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



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

MEDICAL ALLIANCE

Volume 9, N 4, 2021

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

Editorial Board:

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

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

G.S. Balasanajnc, DMedSci, professor (St. Petersburg); M.G. Biron, PhD (Moscow); D.V. Vakhrusheva, PhD (Ekaterinburg);

A.A. Vizel, DMedSci, professor (Kazan); T.I. Vinogradova, DMedSci, professor (St. Petersburg); L.M. Grinberg, DMedSci, professor (Ekaterinburg);

G.L. Gurevich, DMedSci, professor, corresponding member of Belarus Academy (Belarus); V.V. Dantsev, DMedSci (St. Petersburg);

I.F. Dovgaluk, DMedSci, professor (St. Petersburg); Z.M. Zagdyn, PhD (St. Petersburg); E.K. Zilber, DMedSci (St. Petersburg);

A.O. Karelin, DMedSci, professor (St. Petersburg); S. Constantinoi, DMedSci, professor (Romania); C. Lange, PhD, professor (Germany);

R. Di Lenarda, professor (Italy); O.V. Lukina, DMedSci (St. Petersburg); E.A. Lyadov (Novoaltaysk); E.E. Maslak, DMedSci, professor (Volgograd);

G.O. Minenkov, DMedSci, professor (Kyrgyzstan); O.V. Mironenko, DMedSci, professor (St. Petersburg); P.E. Musienko, DMedSci, professor (St. Petersburg);

A.Yu. Mushkin, DMedSci, professor (St. Petersburg); A.G. Obrezan, DMedSci, professor (St. Petersburg); V.V. Romanov, DMedSci, professor (Moscow);

A.F. Romanchishen, DMedSci, professor (St. Petersburg); D.U. Ruzanov, PhD (Gomel, Belarus); A.V. Sevbitov, DMedSci, professor (Moscow);

E.M. Skryagina, DMedSci (Belarus); E.G. Sokolovich, DMedSci, professor (St. Petersburg); N.A. Sokolovich, DMedSci (St. Petersburg);

A.A. Starshinova, DMedSci (St. Petersburg); M.S. Serdobincev, DMedSci, professor (St. Petersburg); O.N. Titova, DMedSci (St. Petersburg);

V.I. Trofimov, DMedSci, professor (St. Petersburg); I.E. Tyurin, DMedSci, professor (Moscow); V.A. Zinserling, DMedSci, professor (St. Petersburg);

N.V. Eismont, DMedSci (Moscow); Yu.V. Shubik, DMedSci, professor (St. Petersburg); A.A. Yakovlev, DMedSci, professor (St. Petersburg)

Editorial Council:

V.A. Aksenova, DMedSci, professor (Moscow); N.A. Belyakov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg);

I.A. Vasilieva, DMedSci, professor (Moscow); M.I. Voevoda, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk);

A.M. Dygai, DMedSci, MD, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); O.M. Drapkina, DMedSci, professor,

corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); R. Zaleskis (Latvia); J.-P. Zellweger, MD (Switzerland);

A.M. Karaskov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk); A.O. Maryandyshev, DMedSci, professor,

corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk); D. Migliori (Italy); T.I. Morozova, DMedSci, professor (Saratov);

V.A. Porhanov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Krasnodar); D.V. Ruzhkova, DMedSci, professor of the Russian Academy

of Sciences (St. Petersburg); S.N. Skornyakov, DMedSci, professor (Ekaterinburg); V.A. Shkurupy, DMedSci, professor, member of the Russian Academy

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

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012.

Founder/publisher National association of 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 E.L. Tkalenko

Signed print 30.12.2021. Format 60×90¹/₈. Offset printing. Paper coated. Pr. list 12.5. 3000 copies. N 22010428

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

Глубокоуважаемые коллеги!

25 и 26 ноября 2021 г. в Санкт-Петербурге прошел X юбилейный Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием. Соучредителями Конгресса выступили Министерство здравоохранения Российской Федерации, Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза и Ассоциация торакальных хирургов России. В связи с необходимостью строгого соблюдения противоэпидемических мер профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 конференция проходила в гибридном формате с использованием технологий широкополосного удаленного доступа.

Научная программа Конгресса носила междисциплинарный характер и включала широкий спектр актуальных проблем отечественной и мировой фтизиатрии, объединив врачей и ученых 35 специальностей. Обсуждались вопросы изменяющейся организации противотуберкулезной службы страны в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, раннего выявления, диагностики и лечения туберкулеза различных локализаций, практические и фундаментальные вопросы современных научных исследований, вызвавшие большой интерес у участников Конгресса. В рамках научной программы Конгресса было организовано 2 пленарных заседания, 12 симпозиумов, 4 круглых стола, 2 школы, было сделано 140 докладов.

Ставшее уже традиционным в период антиковидных ограничений интерактивное взаимодействие существенно расширило географию Конгресса. Российская аудитория Конгресса была представлена участниками от Петропавловска-Камчатского до Калининграда, от Мурманска до Дербента, прослушали доклады и лекции более 1200 человек. Кроме того, в Конгрессе приняли участие более 130 слушателей из Армении, Германии, Казахстана, Киргизии, Молдовы, Норвегии, Финляндии, Украины, включая ЛНР и ДНР. Онлайн-формат позволил его участникам эффективно планировать свое время — приоритетные доклады смотрели вживую, а остальные — в записи. Все видеозаписи выступлений архивированы, а значит, их можно будет пересмотреть в удобное время: записи выступлений 25 ноября (Зал Ученого совета) — <https://youtu.be/KB7vIW1rzJc>, 25 ноября (Большой зал) — <https://youtu.be/Mv0QraqY-jc>, 26 ноября (Зал Ученого совета) — https://youtu.be/u3lhUj_DZWY, 26 ноября (Большой зал) — <https://youtu.be/Z7lrKzLw3C4>. Общее количество персонально зарегистрированных участников превысило 1500 человек, среднее время подключения составило 237 минут.

X Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров России — это площадка для междисциплинарного профессионального общения, обмена знаниями и опытом, обсуждения перспектив и дальнейших совместных проектов, которая позволит фтизиатрам и врачам смежных специальностей на более высоком научно-методическом уровне выполнять свои профессиональные задачи по охране здоровья населения в современных непростых эпидемиологических условиях!

От всей души поздравляем с Новым годом и Рождеством Христовым! Желаем здоровья, счастья и дальнейших творческих и профессиональных успехов!

Редколлегия журнала «Медицинский альянс»

Содержание

Фтизиатрия, пульмонология

- 6** *С.Г. Щербак, Т.А. Камилова, А.С. Голота, О.В. Шнейдер, Д.А. Вологжанин*
Патогенез легочных осложнений COVID-19
- 26** *З. Загдын, А. Кулижская, Е. Туркин, Ю. Корнеев, И. Чжао, А. Зайцев, Д. Алексеев, Е. Зайцева, Г. Григорьева, С. Щедрин, Е. Шевырева, Л. Жеваго, З. Молодых, А. Синицын, И. Новицкая, Е. Соколович, П. Яблонский*
Барьеры системы здравоохранения при проведении совместных мероприятий по ВИЧ-инфекции и туберкулезу в России (мнение медицинских работников)
- 37** *М.И. Чушкин, Л.А. Попова, Е.А. Шергина, Н.Л. Карпина*
Вентиляционная функция легких и качество жизни пациентов после перенесенного туберкулеза легких
- 45** *А.В. Троицкий, Л.А. Черданцева, Т.Н. Быстрова, Е.Г. Новикова, Г.У. Ука, О.В. Гришин, Е.А. Лядов*
Перспективы применения окисленного декстрана для профилактики вирусных пневмоний и фиброза легких
- 54** *И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.В. Климчук, Д.В. Шадуру, Я.В. Дворянчиков, Е.Ю. Зяблицкая, Ю.Е. Куницкая, А.В. Голованов*
Влияние избыточной массы тела и ожирения на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-COV-2-поражении легких

- 62** *А.Н. Кузнецова*

Сложности диагностики туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Хирургия, ортопедия, травматология

- 68** *А.И. Горбунов, А.Н. Муравьев, А.А. Горелова, П.К. Яблонский*
Изменения уродинамики нижних мочевыводящих путей у больных туберкулезным спондилитом в раннем послеоперационном периоде
- 75** *И.Ю. Земцова, А.С. Петров, М.А. Атюков, О.А. Жемчугова-Зеленова, П.К. Яблонский*
Прогностическая роль индексов системного воспаления у больных, оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого I–II стадии
- 82** *В.В. Подольский, Е.А. Каменева, Е.А. Подольская, Т.С. Милостная, У.С. Станоевич*
Вклад работы кабинетов эндоультрасонографии в морфологическую верификацию лимфаденопатии средостения
- 87** *Д.Б. Маламашин, А.Ю. Мушкин*
Множественный хондроматоз костей (болезнь Оллье) с поражением реберного каркаса у детей (анализ малой клинической серии)

Content

Phthiology, pulmonology

- 6** *S. Shcherbak, T. Kamilova, A. Golota, O. Schneider, D. Vologzhanin*
Pathogenesis of pulmonary complications COVID-19
- 26** *Z. Zagdyn, A. Kulizskaya, E. Turkin, Yu. Korneev, Y. Zhao, A. Zaytsev, D. Alekseev, E. Zaytseva, G. Grigoreva, S. Schedrina, E. Schevyreva, L. Zhevago, Z. Molodych, A. Synitsyn, I. Novitskaya, E. Sokolovich, P. Yablonskiy*
Health system barriers to collaborative HIV/TB activities in Russia (health providers' opinion)
- 37** *M. Chushkin, L. Popova, E. Shergina, N. Karpina*
Ventilation function of lung and quality of life after cured pulmonary tuberculosis
- 45** *A. Troitskiy, L. Cherdantseva, T. Bystrova, E. Novikova, G. Uka, O. Grishin, E. Lyadov*
Prospects for the use of oxidized dextran for the prevention of viral pneumonia and pulmonary fibrosis
- 54** *I. Yatskov, V. Beloglazov, A. Klimchuk, D. Shaduro, Ya. Dvoryanchikov, E. Zyablitskaya, Yu. Kunitskaya, A. Golovanov*
Effects of excess body weight and obesity on endotoxemia and systemic inflammation in acute SARS-COV-2-associated lung injury

- 62** *A. Kuznetsova*
Lung TB diagnosing difficulties in HIV-infected patients

Surgery, orthopedics, traumatology

- 68** *A. Gorbunov, A. Muraviov, A. Gorelova, P. Yablonskiy*
Urodynamic of lower urinary tract in spinal tuberculosis after surgery
- 75** *I. Zemtsova, A. Petrov, M. Atyukov, O. Zhemchugova-Zelenova, P. Yablonskiy*
Prognostic role of inflammation index in patients with resected I–II stages of non-small-cell lung cancer
- 82** *V. Podolskiy, E. Kameneva, E. Podolskaya, T. Milostnaya, U. Stanoevich*
The contribution of endo-ultrasonography rooms to the morphological verification of mediastinal lymphadenopathy
- 87** *D. Malamashin, A. Mushkin*
Multiple bone chondromatosis (Ollier's disease) affected the chest in children (small clinical series)

Патогенез легочных осложнений COVID-19

С.Г. Щербак^{1,2}, Т.А. Камилова¹, А.С. Голота¹, О.В. Шнейдер¹,
Д.А. Вологжанин^{1,2}

¹Городская больница № 40, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет

Pathogenesis of pulmonary complications COVID-19

S. Shcherbak^{1,2}, T. Kamilova¹, A. Golota¹, O. Schneider¹,
D. Vologzhanin^{1,2}

¹City Hospital N 40, St. Petersburg

²St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

В основе COVID-19 лежит инфекция коронавируса SARS-CoV-2. COVID-19-ассоциированная пневмония — заболевание со сложным патогенезом: трахеобронхит, диффузное альвеолярное повреждение и повреждение сосудов, приводящее к необычным клинико-патологическим проявлениям, таким как ранняя боль в груди, инфаркт легкого, легочная и системная тромбоэмболия, патогенетически связанная с обширным капиллярным, артериолярным и венолярным тромбозом. Тромбоцитарные и/или фибриновые капиллярные микротромбы присутствуют в большинстве случаев. Раннее появление участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», обнаруженных при компьютерной томографии (КТ) и напоминающих инфаркты легких, связано с тромбоэмболией легочной артерии. Оно указывает на новую сосудистую патологию при COVID-19. Хотя большинство пациентов с COVID-19 выздоравливают, у значительного числа пациентов развиваются серьезные осложнения. Двусторонняя пневмония, в которой преобладает острый респираторный дистресс-синдром, является признаком тяжелой формы COVID-19, но поражение других органов и систем организма, сердца и сосудов, почек, печени и нервной системы происходит как минимум в половине случаев COVID-19 со смертельным исходом. Помимо дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции легких, у пациен-

тов с тяжелой формой COVID-19 часто наблюдаются внутрисосудистая коагулопатия, проявления системного воспаления, а также диффузные микрососудистые поражения, обнаруживаемые после смерти. В этом обзоре рассматриваются патофизиологические механизмы, которые могут объяснить, как проникновение вируса может вызвать COVID-19-ассоциированные пневмонию, системное воспаление, тромбоз и дисфункцию сосудов. Мы также анализируем роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в контексте COVID-19. Все эти наблюдения подчеркивают комплексный характер заболевания COVID-19, охватывающего несколько отделов, от верхних дыхательных путей (трахея, бронхи) до паренхимы легких и сосудистого русла. Предложена трехкомпонентная модель легочной и системной патологии при тяжелой форме COVID-19, которая охватывает известные патологические и клинические особенности тяжелой формы COVID-19. Более глубокое понимание будет способствовать совершенствованию диагностики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19-ассоциированная пневмония, диффузное альвеолярное повреждение, острый респираторный дистресс-синдром, системное воспаление, трехкомпонентная модель тяжелой формы COVID-19, тромбоз, фиброз

Summary

Basically, COVID-19 is a coronavirus SARS-CoV-2 infection. COVID-19-associated pneumonia is a heterogeneous disease (tracheobronchitis, diffuse alveolar injury and vascular injury) that leads to unusual clinico-pathological manifestations such as early-onset chest pain, pulmonary infarction, pulmonary and systemic thromboembolism, pathogenetically linked to extensive capillary, arteriolar and venular thrombosis. Platelet and/or fibrin capillary microthrombi were present in most cases. Early ground glass opacities, detected by computed tomography, resembling lung infarctions associated with pulmonary embolism, indicate new vascular pathology in COVID-19. Although most COVID-19 patients recover, a significant number of patients develop serious complications. Bilateral pneumonia, with prevailing acute respiratory distress syndrome, is a sign of severe COVID-19 disease, but the involvement of other organ systems, namely the cardiovascular system, kidneys, liver and central nervous system, occurs in at least half of fatal COVID-19 cases. Besides respiratory failure requiring mechanical ventilation, patients with severe COVID-19 often have intravascular coagulopathy, manifestations of systemic inflammation,

and diffuse microvascular lesions found postmortem. In this review, the authors analyze the pathophysiological mechanisms that may explain how the virus when entering the body can cause COVID-19-associated pneumonia, systemic inflammation, thrombosis, and vascular dysfunction. The authors also review the role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the context of COVID-19. All these observations highlight the high complexity of COVID-19 disease, involving several compartments, from upper airways (trachea, bronchi) to lung parenchyma, and the vascular bed. A tricompartamental model of pulmonary and systemic pathology in severe COVID-19 is proposed, which covers the known pathological and clinical features of severe COVID-19. A deeper understanding and better knowledge of the pathogenetic changes in COVID-19 will lead to more appropriate diagnostic and therapeutic approaches for clinical management.

Key words: COVID-19, coronavirus, SARS-COV-2, COVID-19-associated pneumonia, diffuse alveolar injury, acute respiratory distress syndrome, systemic inflammation, coagulation disorders, tricompartamental model of severe COVID-19, thrombosis, fibrosis

Введение

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (coronavirus disease-19) пандемией. За время пандемии COVID-19 коронавирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) заразил 247 968 227 человек во всем мире (по состоянию на 04.11.2021) с зарегистрированной смертностью 5 020 204 человек [1]. Около 5% больных с COVID-19 имеют тяжелые симптомы, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), септический шок и дисфункцию органов, в то время как у большинства пациентов симптомы легкие или отсутствуют [2]. В 70% случаев смерть от COVID-19 вызвана дыхательной недостаточностью из-за ОРДС [3].

Клинические особенности COVID-19

Развитие инфекции. Клиническое течение инфекции SARS-CoV-2 можно разделить на три стадии: ранняя инфекция, легочная фаза и гипервоспалительная фаза [4]. На первой стадии вирус поражает клетки реснитчатого эпителия бронхов. Легочная фаза характеризуется развитием вирусной пневмонии, лимфопенией и повышением уровней воспалительных биомаркеров. На этом этапе большинству пациентов

требуется госпитализация. На третьей, самой тяжелой, стадии заболевания интенсивное системное воспаление («цитокиновый шторм») переходит в острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и пациенты обычно нуждаются в интенсивной терапии [5].

Разнообразные проявления COVID-19 связаны с широким органотропизмом коронавируса SARS-CoV-2, на что указывает присутствие вирусных компонентов (ПНК, белки) во многих органах человека, включая легкие. В первую очередь вирус SARS-CoV-2 поражает легкие, вызывая у части пациентов ОРДС и дыхательную недостаточность, которые являются одной из основных причин смерти пациентов с COVID-19 [6]. Максимальное число копий SARS-CoV-2 на клетку обнаружено в дыхательных путях [7]. Вирус SARS-CoV-2 инфицирует клетки с помощью гликопротеина вирусного шипа (S-белок), который связывается с полифункциональным мембраносвязанным клеточным рецептором ACE2 (angiotensin-converting enzyme-2). Клеточная серинпротеаза TMPRSS2 (transmembrane proteaseserine 2) расщепляет вирусный S-белок и рецептор ACE2 и способствует этим слиянию вируса с клеточной мембраной и интернализации вируса в клетку-мишень. Экспрессия ACE2 и TMPRSS2 широко распространена на клетках многих тканей, включая клетки верхних дыхательных путей и альвеолярные эпителиальные клетки типа 2 [8].

Данные секвенирования указывают на присутствие РНК SARS-CoV-2 в ключевых типах клеток, включая секреторные, бокаловидные и пролиферирующие цилиарные эпителиальные клетки дыхательных путей. При этом количество клеток, экспрессирующих ACE2, было низким в легких (<2,6%), а самым высоким — в сосудах (эндотелиальных и бокаловидных клетках) [9]. Экспрессия ACE2 идентифицирована иммуногистохимически в базальном слое эпителия носоглотки и на клетках альвеолярного эпителия типа I и II нормальных легких [10]. Эндотелий артериальных и венозных сосудов легких имеет самые высокие пропорции ACE2-экспрессирующих клеток. Дисфункция ACE2, который является важной частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способствует адгезии и агрегации тромбоцитов и увеличивает риск тромбоза во многих органах, включая легкие, мозг, сердце, почки и т.д. Именно поэтому эндотелиальная экспрессия ACE2 может быть связана с коагуляцией и полиорганной дисфункцией, развивающимися у многих пациентов с COVID-19 [11]. В эпителии дыхательных путей экспрессию гена ACE2 стимулирует интерферон [12]. При COVID-19 вирусная инфекция агрегированных альвеолярных макрофагов посредством взаимодействия с рецептором ACE2 присутствует на всех стадиях инфекции [13, 14]. Эти наблюдения указывают на то, что инфицированные альвеолярные макрофаги могут иметь решающее значение в патологических изменениях у пациентов с крайне тяжелыми проявлениями заболевания, поскольку агрегация и активация этих клеток ведет к «цитокиновому шторму», включая чрезмерную секрецию IL-6, повреждению легких и сердца, а также полиорганной недостаточности [13].

ACE2 является центральным негативным регулятором РААС [15]. Проникая в клетку, вирус устраняет ACE2 с поверхности клетки, ослабляет активность и защитные функции рецептора [8], что приводит к дисбалансу РААС. Следовательно, кроме легочных последствий, таких как ОРДС, инактивация ACE2 играет важную роль в ухудшении функционального состояния сердечно-сосудистой системы [16]. Низкая экспрессия ACE2, вызванная различными причинами (пожилой возраст, диабет, гипертензия), увеличивает тяжесть инфекции SARS-CoV-2 [17]. Это согласуется с эпидемиологической статистикой, показывающей, что большинство больных с серьезными и фатальными проявлениями COVID-19 составляют пожилые люди и пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [18].

Помимо РААС, ACE2 связан с калликреин-кининовой системой, активация которой приводит к высвобождению брадикинина и играет важную роль в воспалительном процессе [19]. Брадикинин является

одним из самых мощных медиаторов воспаления, способным стимулировать продукцию супероксидных радикалов, оксида азота, гистамина, арахидоновой кислоты, простагландина E₂, простаглицлина, воспалительных цитокинов IL-1, TNF-α, IL-6 и тканевого активатора плазминогена (t-PA). Этот молекулярный механизм получил название «брадикининовый шторм». Вызванное «брадикининовым штормом» накопление жидкости в легких в сочетании с избытком гиалуроновой кислоты приводит к образованию гелеобразного вещества, которое нарушает газообмен в легких пациентов с тяжелой формой COVID-19. Брадикинин активирует ассоциированные с ним сигнальные пути, что приводит к расширению и увеличению проницаемости сосудов, развитию отеков, гипотензии, боли, лихорадке — типичным клиническим признакам COVID-19. Таким образом, «брадикининовый шторм» может быть ответственным за наиболее серьезные симптомы COVID-19. M.R. Garvin и соавт. считают, что патология COVID-19 является результатом скорее «брадикининового шторма», нежели «цитокинового шторма», хотя эти два явления не являются взаимоисключающими [20]. Действительно, только около 30% случаев летального исхода вызваны сепсисоподобным «цитокиновым штормом», связанным с полиорганной недостаточностью [3]. Блокирование продукции брадикинина или его рецепторов может открыть новое терапевтическое окно для лечения ОРДС, вызванного COVID-19, особенно до того, как заболевание перейдет в необратимую стадию [19]. Экспрессия ACE2, по-видимому, защищает легкие от повреждения тем, что инактивирует активный метаболит брадикинина. Низкая активность ACE2 в легких способствует воспалению и быстрой инфильтрации легких нейтрофилами, усиливающей воспаление. Рецепторы брадикинина B1 (B1R) активируются во время инфекции и активируют воспалительные реакции в легких. SARS-CoV-2 ингибирует защитную функцию ACE2 [21]. Дисфункция ACE2 приводит к аномальной активации РААС и системному эндотелииту, который ассоциирован с аномальной коагуляцией и сепсисом. Таким образом, ответ врожденного иммунитета и воспаление участвуют в дисфункциональной коагуляции, которая является одним из важных факторов риска тяжелого течения COVID-19 и смерти пациентов [11].

На роль брадикинина в патогенезе COVID-19 указывают некоторые клинические особенности, наблюдаемые у пациентов. F.L. van de Veerdonk и соавт. [22] полагают, что ангионевротический отек легких, вызванный активацией рецепторов брадикининов B1R и B2R на эндотелиальных клетках легких, является важной особенностью COVID-19 и что блокирование этих рецепторов на ранних стадиях заболевания может предотвратить ОРДС. Рецептор B1R на эндотелиоци-

тах активируется провоспалительными цитокинами. Потеря активности ACE2 при остром повреждении легких приводит к усилению V1R-зависимого сигналинга, повышению сосудистой проницаемости и ангионевротическому отеку. Последний является симптомом уже ранней стадии заболевания и может объяснить типичные КТ и ощущение пациентов, что они тонут. Когда ACE2 во время инфекции соединяется с SARS-CoV-2 и интернализируется в клетку, внеклеточные уровни и функции фермента снижаются и брадикининный сигналинг переходит в режим перегрузки [21].

Некоторые пациенты с COVID-19 выздоравливают без дополнительной поддержки, кроме кислородной. Состояние других внезапно ухудшается с развитием ОРДС, который возникает при скоплении жидкости в альвеолах и ассоциирован с сепсисом. Уровень насыщения крови кислородом резко падает, развивается одышка. На КТ их легких выявляется симптом «матового стекла». Обычно этим пациентам требуется ИВЛ, и их смертность высока. Вскрытие показало, что альвеолы заполнены жидкостью и мертвой тканью легких [23].

Легочная сосудистая сеть. Нарушение регуляции коагуляции. К основным причинам смерти, связанным с COVID-19, относятся повреждения легочных сосудов и тромбоз, изменяющие легочный кровоток с последующим расширением правых отделов сердца и правожелудочковой недостаточностью. Пациенты с COVID-19 относятся к группе высокого риска тромботических окклюзий артерий и вен. У большинства пациентов с тяжелым COVID-19 коагуляция усиливается, приводя к тромбозу микрососудов [24]. Инфекция SARS-CoV-2 связана с артериальными и венозными тромботическими осложнениями. Прямая вирусная инфекция эндотелиальных клеток с плотной периваскулярной инфильтрацией Т-клеток наряду с аберрантной активацией макрофагов, гибелью воспалительных клеток и тромботической микроангиопатией приводит к повреждению многих органов, включая легкие, посредством таких механизмов, как разрушение эндотелиальных клеток и обструктивный ангиогенез, и гистопатологически отличает COVID-19 от других респираторных вирусов [25].

COVID-19-ассоциированное поражение легких с ОРДС характеризуется снижением эластичности и увеличением массы легких, причем когда поражение легких сопровождается высокими концентрациями D-димера, 28-дневная смертность увеличивается вдвое (56%) по сравнению со смертностью пациентов с низким содержанием D-димера (27%). КТ также выявляет дефекты наполнения или окклюзию легочной сосудистой сети, которые были более заметными у пациентов с высокими концентрациями D-димера (у 94% пациентов с повышенными концентрациями

D-димера имелись двусторонние диффузные области гипоперфузии, что соответствовало наличию тромбов или эмболов). Эти наблюдения убедительно доказывают, что тромбоз легочных сосудов может быть основной причиной смерти, связанной с COVID-19. На ранней стадии COVID-19 часто наблюдается дисфункция сердечно-сосудистой системы. Диффузная микроангиопатия и тромбоз могут возникать из-за воспаления в сосудистой системе. Неблагоприятное воздействие COVID-19 на сердечно-сосудистую систему приводит к опасному для жизни повреждению легочных сосудов. В этой связи важно иметь информацию о давлении в легочной артерии, так как из-за нарушений легочного кровообращения взаимодействие сердце-легкие участвует в развитии опасной для жизни дисфункции правого желудочка [26]. Эхокардиография выявила повышенное давление в легочной артерии почти у 70% пациентов с COVID-19 [27]. Дилатация правого желудочка, выявленная у более чем 30% госпитализированных пациентов, в многофакторном анализе оказалась единственной переменной, ассоциированной со смертностью. Уровни D-димера, эластичность дыхательной системы, легочная гипоперфузия, давление в легочной артерии, а также правостороннее расширение и дисфункция сердца, и особенно часто игнорируемый правый желудочек, требуют повышенного внимания. Переносные портативные эхокардиографические устройства, которых достаточно для оценки правосторонних изменений и дисфункции сердца, могут существенно улучшить ведение пациентов с симптоматическим COVID-19 и снизить высокие показатели смертности [26].

Микротромбы способствуют усилению респираторной дисфункции [15]. По сравнению с больными гриппом у пациентов с COVID-19 было в 9 раз больше микротромбов альвеолярных капилляров [25]. Цитокины и вирусные частицы активируют эндотелиальные клетки, которые продуцируют адгезионные молекулы и хемоаттрактанты, привлекающие активированные моноциты. Активированные эндотелиоциты привлекают также нейтрофилы, секретирующие внеклеточные нейтрофильные ловушки (сети внеклеточной нейтрофильной ДНК), которые, в свою очередь, стимулируют коагуляцию, активируя тромбоциты [28]. Тяжелая форма COVID-19 характеризуется спонтанным образованием внутри микрососудов и агрегацией внеклеточных нейтрофильных ловушек, приводящих к нарушению микроциркуляции и повреждению органов и вносящих свой вклад в формирование протромботической среды [29]. На вскрытии пациентов с COVID-19 в легких обнаружены признаки микрососудистого иммунотромбоза, внеклеточные нейтрофильные ловушки и нейтрофильно-тромбоцитарные агрегаты. Агрегация тромбоцитов происходила при более

низких, чем ожидалось, концентрациях тромбина [30]. Степень системного воспаления и респираторной недостаточности при COVID-19 коррелирует с распространенностью тромботических осложнений [31]. Присутствие PHK SARS-CoV-2 в тромбоцитах и высокий уровень цитокинов тромбоцитарного происхождения (эотаксин, IFN- γ , IL-1 β , TGF- β) в крови подтверждены у пациентов с разными формами COVID-19 [32].

Гистопатологическое исследование легких пациентов с тяжелым заболеванием показывает не только ОРДС, но и окклюзию мелких кровеносных сосудов фибрином [33]. Существует несколько возможно синергических механизмов, с помощью которых инфекция SARS-CoV-2 может привести к макро- и микрососудистому тромбозу: «цитокиновый шторм», который активирует лейкоциты, эндотелиоциты и тромбоциты; гипоксическая вазоокклюзия; прямая активация иммунных и сосудистых клеток вирусной инфекцией [34].

В серии аутопсий обнаружена связь между увеличением тромбоза и экспрессией ACE2. Тромботическая микроангиопатия не наблюдалась в тканях, не экспрессирующих ACE2, зато множественный тромбоз обнаружен в паренхиматозных капиллярах легких и головного мозга, экспрессирующих ACE2 [35]. Лечение антикоагулянтами снижает смертность пациентов с COVID-19, что подчеркивает значение тромбоза как критического поворотного момента в инфекции SARS-CoV-2 [36].

Преобладающие результаты КТ легких — это двусторонние, периферические и базальные уплотнения в виде «матового стекла», симптом «булыжной мостовой» (crazy-paving pattern), консолидация, часто все эти признаки вместе, а ультразвуковое исследование демонстрирует интерстициальный синдром легких [21]. Эти результаты согласуются с повреждением легких, характеризующимся повышенной проницаемостью кровеносных сосудов и отеком, и подтверждены гистопатологическими исследованиями легких пациентов, умерших от COVID-19, которые показывают диффузное альвеолярное повреждение с некрозом клеток альвеолярной выстилки, гиперплазией пневмоцитов 2-го типа, гиалиновыми мембранами, гетерогенным разрастанием пневмоцитов и фибробластов, внутриальвеолярным отложением фибрина и увеличением массы легких из-за альвеолярного отека; кроме того, наблюдались тромбы в легочных артериях диаметром 1–2 мм без полной непроходимости просвета и массивный микротромбоз альвеолярных капилляров [25, 37]. Такой паттерн реакции альвеолярной системы может быть вызван различными патогенными факторами, в том числе вирусной инфекцией, включая SARS-CoV-2, гипоксией, токсичными ингалянтами и лекарственными препаратами. Наиболее примечательным открытием во всех случаях была закупорка легочных артерий

тромботическим материалом как на макроскопическом, так и на микроскопическом уровне. В большинстве случаев это ключевое открытие связано с паренхиматозным кровотечением легкого и геморрагическим инфарктом легкого. Инфаркт легкого в большинстве наблюдений был очаговым, но в половине случаев осложнился бронхопневмонией. По-видимому, эмфизема, которая в той или иной степени обнаруживалась у всех пациентов, усугубила течение COVID-19. Сочетание альвеолярных и сосудистых изменений может объяснить быстрое клиническое ухудшение, наблюдаемое в крайне тяжелых случаях COVID-19 [37].

Тромбоз малых и средних легочных артерий, обнаруженный у всех пациентов, предположительно стал непосредственной причиной острой легочной гипертензии и прекращения легочного кровообращения, приведших к смерти. Исследование аутопсии, проведенное D. Wichmann и соавт. [38], показало высокую частоту венозного тромбоза и обнаружило, что легочная эмболия является причиной трети случаев смерти. Однако S.F. Lax и соавт. считают, что двустороннее диффузное альвеолярное повреждение вызвано скорее тромбозом, нежели тромбозом эмболией легочной артерии (ТЭЛА), потому что большинство сосудов полностью закупорены тромботическим материалом, с вовлечением малых артерий диаметром менее 1 мм [37]. Во всех случаях, исследованных D. Wichmann и соавт., наблюдался микротромбоз легких [38].

По-видимому, существует причинно-следственная связь диффузного альвеолярного повреждения с воспалительными и репаративными процессами, поскольку тромбы часто обнаруживаются в мелких легочных артериях. Отложение альвеолярного фибрина при диффузном альвеолярном повреждении может влиять на тонкий местный баланс фибринолиза и коагуляции. Сочетание альвеолярного повреждения с повреждением эндотелия мелких сосудов может сопровождаться микроваскулярным тромбозом легких, который затем распространяется на более крупные сосуды. Микротромбы в небольших легочных артериолах описаны при COVID-19, но вовлечение крупных сосудов встречается редко и диагностируется радиологически с помощью КТ-ангиографии [39]. Уровни D-димера выше 2500 мкг/л выявляют у пациентов с ТЭЛА и тромбозом сегментарных или субсегментарных легочных артерий. Для тяжелой легочной формы COVID-19 предложено название MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome), но этот термин не учитывает клинически важную особенность — поражение легочных сосудов среднего и крупного размера, со всеми гемодинамическими и респираторными последствиями [40].

COVID-19-ассоциированная коагулопатия с признаками диссеминированного внутрисосудистого свертыва-

вания крови (ДВС-синдрома) и тромботической микроангиопатии у пациентов с тяжелой формой COVID-19, приводящая к распространенному микроваскулярному тромбозу, связана с плохим прогнозом. Лечение антикоагулянтами снижает смертность, но тромбоз может развиваться, несмотря на профилактическое лечение этими препаратами. Комбинация диффузного альвеолярного повреждения с тромбозом субсегментарных и сегментарных легочных артерий может объяснить быстрое клиническое ухудшение при тяжелой форме COVID-19-ассоциированной пневмонии и потребовать расширенной антикоагулянтной или даже тромболитической терапии [37].

Эндотелиальная дисфункция при COVID-19.

Вирус SARS-CoV-2 может напрямую вызывать эндотелиальную дисфункцию, инфицируя эндотелиоциты в различных органах у пациентов с COVID-19, что сопровождается усилением воспаления и апоптозом эндотелиальных клеток. Вирусные частицы в эндотелиальных клетках и диффузное повреждение эндотелиальных клеток сосудов обнаружены в легких [41]. Z. Varga и соавт. [42] описали лимфоцитарный эндотелиит легких и других органов. Системное воспаление, индуцированное вирусом SARS-CoV-2, со значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α и хемоаттрактантов в кровотоке усиливает воспаление сосудистой стенки, способствуя привлечению лейкоцитов [15]. Высокие уровни хемоаттрактантов макрофагов CXCL10/IP-10 и CCL2/MCP-1 и нейтрофильных хемоаттрактантов CXCL2 и CXCL8 способствуют миграции этих иммунных клеток к месту инфекции, что согласуется с наличием инфильтратов мононуклеарных клеток в тканях легких у пациентов с COVID-19 [43].

COVID-19-ассоциированная пневмония. Патология легких при COVID-19 имеет уникальные особенности. Патологические признаки в образцах легочных тканей умерших больных COVID-19 включали обширное поражение альвеолярных эпителиальных клеток I типа и атипичную гиперплазию альвеолярных клеток II типа с образованием гиалиновых мембран, очаговым кровоизлиянием, экссудацией и отеком легких, а также легочной консолидацией. Наблюдалась перибронхиолярная метаплазия с интерстициальной фиброзной гиперплазией, но без инвазивного роста атипичных клеток. Характерными отклонениями были слизистые пробки с фибринозным экссудатом в альвеолах и дисфункция альвеолярных макрофагов. Альвеолярные эпителиальные клетки и макрофаги типа II в альвеолах и лимфоидной ткани ворот легкого были инфицированы SARS-CoV-2. При COVID-19 слизистые пробки обнаружены во всех дыхательных путях, терминальных бронхиолах и легочных альвеолах, что не было описано при инфекции SARS-CoV-1. Избыточная

секреция слизи с серозным и фибринозным экссудатом усугубляет нарушение вентиляционной функции. Эти поражения играют определенную роль в нарушении дренажа мокроты и гипоксемии у очень тяжелых пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. При аутопсии в альвеолах наблюдались гиалиновые мембраны и утолщение стенок альвеол с пролиферацией коллагеновых волокон и инфильтрацией лимфоцитов. Очаговые или пятнистые кровоизлияния с фибринозным экссудатом видны в альвеолярных полостях и интерстициальных пространствах. Разорванные стенки альвеол, покрытые массивным геморрагическим выпотом, образовали «озеро крови». Эндотелиальные клетки мелких легочных артерий набухли и отделились от сосудистой стенки. В мелких венах присутствовали смешанные тромбы. Утолщение альвеолярных стенок и расширение интерстициальных тканей сопровождалось инфильтрацией лимфоцитов и пролиферацией фибробластов. Были видны бронхиальные пробки в сочетании с отслойкой эпителия [13].

Быстрая инфильтрация и активация альвеолярных макрофагов при COVID-19 связаны со сдвигом классически активированного фенотипа (M1) к альтернативно активированному фенотипу (M2) этих клеток, который способствует воспалительным повреждениям и фиброзу дыхательных путей. Альвеолярные макрофаги заполняли часть альвеолярных полостей вместе с рассеянными нейтрофилами и лимфоцитами. Специфический макрофагальный маркер CD68 обильно экспрессировался в альвеолярных макрофагах. CD68+ макрофаги присутствовали в различных формах, включая агрегацию в небольшие кластеры, диффузное распределение, одиночные клетки, демонстрирующие фагоцитоз, ацидофильные гиалиновые тельца или гемофагоцитоз, и многоядерные гигантские клетки. Кроме того, в альвеолярных макрофагах умеренно экспрессируются IL-6 и TNF- α и обильно — IL-10 и иммуноингибирующая молекула PD-L1 (programmed death-ligand 1). Особо следует отметить экспрессию ACE2 гиперпластическими альвеолярными эпителиальными клетками II типа и альвеолярными макрофагами. Макрофаги в кортикальных синусах лимфатических узлов ворот легкого также экспрессируют ACE2, вследствие чего все эти клетки инфицирует SARS-CoV-2. S-белок коронавируса взаимодействует с моноцитами/макрофагами CD68+. Данные о взаимодействии между S-белком SARS-CoV-2 и рецептором ACE2 на иммунных клетках, выделенных из тканей легких, подтверждают прямое проникновение вируса в моноциты/макрофаги и указывают на роль aberrантно активированных макрофагов как клеток-мишеней SARS-CoV-2 в механизме патогенеза COVID-19. Степень инфильтрации лимфоцитов была

ниже, чем макрофагов, хотя присутствовали и очаговые лимфоцитарные инфильтраты. В-лимфоциты CD20+ составляли большую часть лимфоцитов, тогда как Т-лимфоциты CD3+, включая цитотоксические Т-клетки CD8+ и хелперные Т-клетки CD4+, составляли небольшую долю. Естественные клетки-киллеры (natural killer cells, NK) в воспалительных инфильтратах не обнаружены. Патологоанатомическое исследование легких пациентов с COVID-19 выявило тотальную лимфоцитарную инфильтрацию; при этом субпопуляции Т-клеток CD4+ были увеличены, а субпопуляции Т-клеток CD8+ уменьшены. Возможно, уменьшение количества Т-клеток в периферической крови на всем протяжении болезни является результатом массивной инфильтрации этих клеток в ткани легких и других органов в раннем ответе на действие цитокинов и последующего апоптоза, учитывая негативную корреляцию между степенью Т-лимфоцитопении и повышенными уровнями IL-6 и IL-8 в сыворотке крови при тяжелой форме COVID-19 [13].

Острый респираторный дистресс-синдром.

Одной из наиболее частых причин госпитализации и смерти пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, является ОРДС, клинический синдром, характеризующийся острым воспалением и отеком легких вследствие повышенной проницаемости легочных капилляров и повреждения альвеолярно-капиллярного барьера. Это центральный признак наиболее тяжелой формы пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 и требующей инвазивной механической вентиляции легких, к которой приводит глубокая гипоксия [44].

В исследовании J.M.F. Gonçalves и соавт. [45] критериям ОРДС соответствовали более 13% случаев. ОРДС диагностировали у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в течение 72 ч после поступления в больницу, с использованием стандартных лабораторных тестов (число лимфоцитов, уровни ферритина, лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка). Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) является общим индикатором повреждения тканей и считается маркером воспаления. Концентрация ЛДГ в сыворотке крови повышается при остром поражении легких. Обнаружена негативная корреляция между респираторной функцией пациентов, определяемой отношением SpO_2/FiO_2 (пульсовой оксиметрической насыщенности артериальной крови к фракционной концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе) и уровнями D-димера, ферритина и ЛДГ ($p=0,004$, $p=0,004$ и $p<0,0001$ соответственно). Ни один из дополнительно оцениваемых биомаркеров не коррелировал с отношением SpO_2/FiO_2 [45].

G. Grasselli и соавт. оценивали механику легких в первые 24 ч после поступления пациентов в отделение интенсивной терапии и сравнивали с данными пациентов с классическим ОРДС (термин «классиче-

ский ОРДС» используется для обозначения ОРДС, не связанного с COVID-19) [46]. Широкий разброс значений статической эластичности дыхательной системы и степень отека легких у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС аналогичны таковым у пациентов с классическим ОРДС. Уровни D-димера у пациентов с COVID-19 связаны с вентиляционно-перфузионным соотношением (отношением объема вентиляции к объему кровотока), которое является суррогатным показателем вентиляции мертвого пространства с диффузными микротромбами или эмболами легочного сосудистого русла. 28-дневная смертность пациентов с концентрациями D-димера выше медианы и статической эластичностью легких, равной или меньшей медианы, заметно больше, чем у пациентов с высоким уровнем D-димера и высокой эластичностью легких. Худшая выживаемость пациентов с высоким уровнем D-димера и низкой эластичностью легких предполагает, что комбинация нарушения регуляции коагуляции и фибринолиза с более тяжелым повреждением легких при COVID-19-ассоциированном ОРДС очень опасна, что подтверждает патофизиологическое значение микроваскулярного тромбоза легких при COVID-19-ассоциированном ОРДС. В этом состоянии положение пациента лежа на животе играет защитную роль [47].

По мере усиления гипоксемии статическая эластичность легких уменьшается при классическом ОРДС почти линейно, тогда как при COVID-19-ассоциированном ОРДС она остается неизменной, несмотря на снижение оксигенации [46]. По-видимому, на степень гипоксемии могут влиять дополнительные факторы, не связанные с альвеолярным отеком или коллапсом. Эластичность легких является маркером хорошо вентилируемого объема легкого [48]. Снижение оксигенации при сохранении механики легких — признак того, что альвеолы практически не повреждены, а это означает, что в первую очередь затронута диффузия [49].

Морфологически поражение легких при COVID-19-ассоциированным ОРДС аналогично таковому при классическом ОРДС и характеризуется пониженной растяжимостью и увеличением массы легких. У многих пациентов это поражение осложняется увеличением мертвого пространства. При низкой эластичности легких в сочетании с высокими концентрациями D-димера (измеренными в течение 24 ч после поступления в ОИТ) смертность была чрезвычайно высокой (56%). При увеличении мертвого пространства рекомендуется использовать более низкое положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), особенно у пациентов с большей эластичностью легких [46]. Более низкое ПДКВ при сохраненной эластичности легких могло бы уменьшить мертвое пространство, дополнительно улучшив статическую эластичность. При тяже-

лом COVID-19-ассоциированном ОРДС наблюдается почти нормальная статическая эластичность, в то время как снижение ПДКВ на 25% улучшает эластичность, уменьшая мертвое пространство [50]. Излишнее ПДКВ увеличивает транспульмональное давление, препятствуя венозному возврату и создавая мертвое пространство. Повышенное ПДКВ может способствовать гиперинфляции и гипоперфузии легких, главным образом в верхних и передних зонах легких. Исследование G. Grasselli и соавт. показало, что COVID-19-ассоциированный ОРДС — это альвеолярно-капиллярное состояние, которое значительно отличается от классического ОРДС и, вероятно, требует другого подхода к вентиляции относительно ПДКВ [46]. Более низкое ПДКВ, чем обычно используется при тяжелом ОРДС с низкими дыхательными объемами, может стать предпочтительным вариантом защиты легких для пациентов с COVID-19, чтобы избежать чрезмерного растяжения альвеол [48].

Хотя распространено мнение, что центральная патофизиологическая аномалия, связанная с тяжелой формой COVID-19, — это чрезмерная системная воспалительная реакция, или так называемый «цитокиновый шторм», гипотеза о «цитокиновом шторме» как главном механизме повреждения тканей все еще не доказана, и для фенотипирования COVID-19 требуется определение его биологической сигнатуры. В частности, P. Sinha и соавт. [51] интересовал вопрос, характерны ли гипервоспалительный и гиповоспалительный фенотипы классического ОРДС для COVID-19-ассоциированного ОРДС. Пациентов можно с высокой степенью уверенности классифицировать по этим двум фенотипам ОРДС, по-разному отвечающим на клинические вмешательства. Общая смертность пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС (44%) почти вдвое выше, чем с классическим ОРДС (24%). Распространенность гипервоспалительного фенотипа при COVID-19 составила 10–20% — ниже, чем в исторических данных об ОРДС (35%) [52]. Как и при классическом ОРДС, смертность при гипервоспалительном фенотипе COVID-19 значительно выше (63%), чем при гиповоспалительном фенотипе (39%), и при обоих фенотипах COVID-19-ассоциированного ОРДС смертность значительно выше, чем в исторических данных об ОРДС (39 и 17%), хотя уровни IL-6 в среднем ниже при COVID-19-ассоциированном ОРДС, чем при классическом ОРДС. По сравнению с выжившими умершие пациенты были старше и имели более низкие значения PaO_2/FiO_2 . Эти данные подвергают сомнению утверждение о том, что повышенная смертность при COVID-19-ассоциированном ОРДС всегда связана с активизацией воспалительных путей. Только гипервоспалительный фенотип связан с усиленным воспалением, о котором свидетельствуют значительно по-

вышенные уровни циркулирующих воспалительных биомаркеров, таких как IL-6, IL-8 и sTNFR1, и увеличение частоты полиорганной недостаточности и шока. Для идентификации фенотипов ОРДС в режиме реального времени у пациентов с COVID-19 разработаны экономичные модели классификаторов с тремя (IL-8, бикарбонат и протеин С) или четырьмя переменными (три переменных + использование вазопрессоров) [51]. Низкие уровни протеина С, зимогена с антикоагулянтными и противовоспалительными свойствами, независимо связаны с повышенной смертностью и неблагоприятными исходами при ОРДС. Низкие уровни бикарбоната в условиях острого воспаления действуют как суррогатный маркер метаболического ацидоза, который, в свою очередь, отражает гипоксию тканей и нарушение регуляции воспаления. Следовательно, оба эти маркера, протеин С и бикарбонат, имеют отрицательные коэффициенты в моделях, предсказывающих гипервоспалительный фенотип. Для прогнозирования результатов эти модели имеют дополнительное преимущество за счет использования значений этих переменных относительно друг друга. Таким образом, патофизиология COVID-19-ассоциированного ОРДС сложнее, чем просто избыточная продукция цитокинов: COVID-19-ассоциированный ОРДС так же гетерогенен, как классический ОРДС [44]. В целом сочетание более низких уровней системных воспалительных реакций с более высокими показателями смертности от COVID-19-ассоциированного ОРДС предполагают тяжесть патогенеза, не отраженную воспалительными биомаркерами [51].

Косвенные причины повреждения легких, такие как сепсис, связаны с более высокими уровнями эндотелиального повреждения, тогда как прямое повреждение легких — с более высокими уровнями маркеров повреждения эпителия. В двух сериях аутопсий единственной общей находкой у всех пациентов с тяжелой формой COVID-19 было диффузное альвеолярное повреждение [25, 53]. Тот факт, что только небольшая часть пациентов в исследовании P. Sinha и соавт. [51, 52] имели гипервоспалительный фенотип, поднимает вопрос, будет ли лечение противовоспалительными средствами (например, дексаметазоном), эффективное у некоторых пациентов с тяжелой COVID-19, одинаково полезным для всех пациентов с разными фенотипами COVID-19-ассоциированного ОРДС. Чтобы ответить на этот и другие вопросы, необходимо продолжать клинические исследования.

В тяжелых случаях COVID-19 развивается тип ОРДС, который характеризуется повреждением альвеол и фиброзом, что может быть связано с инфильтрацией легких иммунными клетками. Отложение фибрина может быть следствием гиперактивации макрофагов и Т-клеток в результате развития синдрома

активации макрофагов, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток и диффузному повреждению легких [54]. Подтверждая воспалительную гипотезу развития тромбоза, протеомный анализ сыворотки показал, что повышенный уровень IL-6 является маркером активации коагуляции у наиболее тяжелых пациентов с COVID-19 [55]. Тяжелая инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием ДВС-синдрома [54], умеренной тромбоцитопенией, повышением уровня D-димера [56]. В дополнение к гиперкоагуляции во время тяжелой инфекции SARS-CoV-2 происходит нарушение тромболизиса, указывающее на фибринолитическую недостаточность [57].

Иммунные реакции в легких пациентов с COVID-19. Чтобы получить представление о легочном иммунном ответе, A. Saris и соавт. [3] анализировали образцы крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) пациентов с тяжелой формой COVID-19. Макрофаги и Т-клетки были наиболее многочисленными клетками в БАЛ. Длительное пребывание в ОИТ (более 14 сут) связано со снижением доли активированных Т-клеток в периферической крови и особенно в БАЛ. Смертельный исход COVID-19 связан с активацией Т-лимфоцитов в крови, но не в БАЛ. Эти клетки обладают высокой цитолитической активностью с соответствующей высокой продукцией гранзима В. Количество гранзима В увеличено как в БАЛ, так и в плазме по сравнению с неинфицированным контролем. Уровни медиаторов воспаления повышены в БАЛ более значительно, чем в плазме. Поскольку характеристики системного иммунитета при ОРДС сильно отличаются от иммунных реакций в бронхоальвеолярном компартменте, исследования плазмы и клеток крови не могут выявить основной патологический признак COVID-19 — развитие тяжелого и прогрессирующего поражения легких. Жидкость БАЛ пациентов с COVID-19 обогащена транскриптами хемокинов CCL2/MCP-1 и CCL7, участвующих в рекрутировании воспалительных моноцитов CCR2+. Таким образом, исследование A. Saris и соавт. показало большое разнообразие иммунного ответа у пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ, со значительными различиями между иммунными клетками, выделенными из крови и БАЛ. Бронхоальвеолярный иммунный ответ при COVID-19 имеет уникальный локальный профиль, который сильно отличается от иммунного профиля периферической крови [3].

Высокая экспрессия хемотаксического рецептора моноцитов/макрофагов CCR2 (CC-chemokine receptor 2), особенно в легочной ткани, ассоциирована с крайне тяжелой COVID-19. Рецептор CCR2 способствует хемотаксису моноцитов/макрофагов к участкам воспаления, а в жидкости БАЛ из легких пациентов с COVID-19 во время ИВЛ наблюдается повышенная экс-

прессия канонического лиганда рецептора CCR2 — MCP1 (monocyte chemoattractant protein) [58]. Концентрация циркулирующего MCP1 также ассоциирована с более тяжелым течением COVID-19 [59]. Макрофаги, происходящие из воспалительных моноцитов (monocyte-like macrophages, mo/MQ), — доминирующий тип клеток в легких при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19. Резидентные Т-клетки CD8+ легких связывают со среднетяжелой COVID-19, тогда как воспалительные моноцитоподобные макрофаги более многочисленны в крайне тяжелых случаях. Статус активации периферических Т-лимфоцитов CD4+ положительно коррелирует с обычными (дубль-негативными) Т-клетками и отрицательно с количеством mo/MQ в жидкости БАЛ у пациентов с COVID-19 [3].

Выявлен значительный эффект продолжительности пребывания в ОИТ на состав иммунных клеток, особенно на Т-клетки в жидкости БАЛ. Активация нескольких субпопуляций Т-клеток негативно коррелирует с продолжительностью пребывания в ОИТ (в группах ≤ 14 дней и > 14 дней). Активация Т-клеток как в крови, так и в легких снижается при длительном (> 14 дней) пребывании в ОИТ, что согласуется с предположением об истощении Т-клеток при COVID-19. Мононуклеарные клетки крови, выделенные после 14 дней пребывания в ОИТ, также демонстрировали общую тенденцию к более низкой активации Т-клеток, но различия были менее выраженными, чем в легких. Примечательно, что при фатальном COVID-19 активация Т-клеток в легких снижена, а периферических Т-клеток увеличена, включая клетки с высокой цитолитической активностью (высокой продукцией гранзима В). Продукция гранзима В увеличена и в легких, и в плазме крови по сравнению с неинфицированным контролем. Повышенная активация Т-клеток в периферическом кровообращении ассоциирована со смертностью без каких-либо признаков их активации в легких. Уровни экспрессии CXCL10/IP-10 в плазме крови снижены при длительном пребывании в ОИТ. Активация различных субпопуляций Т-клеток в крови была увеличена у умерших пациентов по сравнению с выжившими приблизительно вдвое. Напротив, активация различных субпопуляций Т-лимфоцитов в легких имела тенденцию к снижению у умерших пациентов по сравнению с выжившими в 2–6 раз. Уровни IL-6, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, антител IgG против SARS-CoV-2, гранзима В, IL-2 и медиатора апоптоза TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) существенно не различались в плазме и легких у выживших пациентов по сравнению с умершими [3].

Считается, что тяжелая лимфопения вызвана гибелью активированных Т-клеток или их массовой миграцией к месту инфекции [60]. Отсутствие негативной корреляции относительного количества периферических Т-клеток с относительным количеством

Т-клеток в жидкости БАЛ делает массовую миграцию Т-клеток в легкие маловероятным объяснением лимфопении у пациентов с пролонгированным тяжелым течением COVID-19. Высокая экспрессия маркера апоптоза Fas во всех Т-клетках крови, за исключением наивных Т-клеток, указывает на апоптоз как на более вероятную причину Т-клеточной лимфопении при COVID-19. Экспрессия иммуноингибирующей молекулы PD-1 (programmed cell death protein 1) на Т-клетках увеличена при COVID-19. При сравнении БАЛ с кровью дифференцировка Т-клеток сильно искажена: 90% Т-клеток CD4+ и 96% CD8+ Т-клеток в легких имеют фенотип эффекторной памяти и экспрессируют более высокие уровни PD-1, чем в периферической крови. Таким образом, анализ жидкости БАЛ играет важнейшую роль для полного понимания патофизиологии COVID-19. Уровни многих цитокинов в легких выше, чем в плазме (несмотря на разведение, вызванное процедурой лаважа), указывая, что на поздней стадии COVID-19 имеет место локальный, а не системный «цитокиновый шторм». Вместе со сниженной активацией Т-клеток CD4 и CD8, особенно в легких, сравнение маркеров воспаления и мононуклеарных иммунных клеток в периферической крови и в легких у пациентов с поздней стадией крайне тяжелой формы COVID-19 выявило резкие различия в иммунных ответах в этих компартментах, которые необходимо учитывать при использовании клеток периферической крови в качестве суррогатного показателя иммунного ответа при COVID-19 [3].

Фиброз легких как осложнение COVID-19. Выпиской из больницы лечение не заканчивается, утверждают С. Zhang и соавт. [61] и призывают обратить внимание на фиброз легких, вызванный тяжелой формой COVID-19. Легочный фиброз был важным клиническим признаком инфекции SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), вызванной коронавирусом SARS-CoV-1. При этой патологии в отечной жидкости альвеолярной полости содержится больше компонентов клетчатки, а у пациентов с длительным течением заболевания наблюдалась пролиферация фибробластов в альвеолярной перегородке, которая приводит к интерстициальному фиброзу легких и снижению легочной функции у выживших пациентов с SARS. У пациентов, перенесших MERS (Middle-East respiratory syndrome), частота фиброза легких составляла 33%. Пациенты с фиброзом легких провели значительно больше времени в ОИТ (в среднем 19 дней против 9). Таким образом, у пациентов с SARS и MERS обнаружены различные степени легочного фиброза. Это клиническое проявление не только коронавирусной инфекции, но и частое осложнение у пациентов, выздоравливающих после гриппа, которое серьезно сказывается на качестве их жизни. Фиброз легких об-

наружен при легочной пункции и аутопсии больных COVID-19. На эту серьезную угрозу следует обратить внимание с самого начала. Косвенно на него указывает повышенный уровень цитокинов, связанных с фиброзом (TGF- β , TNF- α , IL-6 и др.), в периферической крови пациентов с тяжелой формой COVID-19 [61]. Согласно результатам метаанализа, ОРДС, который развился у 14,8% из 50 466 госпитализированных пациентов с COVID-19, — один из наиболее важных факторов риска вторичного фиброза легких. Сочетание правожелудочковой сердечной недостаточности с фиброзом легких способствует снижению перфузии легких и развитию гипоксического состояния [62].

На основании изучения SARS и действующих китайских рекомендаций по COVID-19 С. Zhang и соавт. [61] разделяют клинический процесс COVID-19 на три периода. 1-я стадия: SARS-CoV-2 только что проник в верхние дыхательные пути. Пациенты не испытывают особого дискомфорта, только кашель, повышенная утомляемость, боль в горле и другие симптомы ОРВИ, при визуализации нет пневмонии. Если в это время иммунитет пациента был достаточно сильным, он может справиться с заболеванием самостоятельно. 2-я стадия — стадия острой воспалительной реакции. У пациентов обычно наблюдаются лихорадка, явные симптомы со стороны дыхательных путей (одышка и др.) и другие симптомы (диарея). Большое количество воспалительных клеток (гранулоциты, макрофаги, лимфоциты и т.д.) инфильтрировано в легкие, КТ легких выявляет пневмонию. Небольшое количество фибробластов и миофибробластов пролиферирует, восстанавливая поврежденный альвеолярный эпителий (в основном альвеолярные эпителиоциты II типа). 3-я стадия — поздняя стадия воспаления или стадия выздоровления. Постепенно уменьшается воспаление легких. Однако из-за некроза большого количества клеток альвеолярного эпителия на предыдущей стадии организм иницирует механизмы восстановления повреждений — пролиферацию фибробластов и агрегацию внеклеточного матрикса (ВКМ), которые часто делают фиброз легких неизбежным. Стоит отметить, что 2-й и 3-й этапы часто не имеют строгих границ и протекают одновременно. Фиброз является конечным результатом почти всех хронических воспалительных заболеваний (легкие не исключение). В ответ на повреждение тканей фибробласты из множества источников (включая резидентные фибробласты, мезенхимальные клетки, циркулирующие фибробласты) могут иницировать заживление, изменяя внеклеточную среду, чтобы восстановить целостность ткани и способствовать замене погибших паренхиматозных клеток. Обычно этот профибротический процесс выключается, когда ткань заживает. Однако повторное повреждение и восстановление (у пациента с тяжелой формой

COVID-19) приведут к дисбалансу этого процесса и патологически чрезмерному отложению белков ВКМ, сопровождающемуся усилением активности фибробластов, что формирует хроническую воспалительную среду. Инфильтрация иммунных клеток сопровождается массивной секрецией провоспалительных и профибротических цитокинов, активируя сигнальные пути, связанные с фиброзом, в основном TGF-, WNT- и YAP/TAZ19-зависимые сигнальные пути [61].

Сигнальный путь TGF- β участвует в легочном фиброзе. Суперсемейство трансформирующих факторов роста TGF (transforming growth factor) состоит из белков, которые регулируют различные физиологические и патофизиологические процессы, такие как пролиферация и дифференцировка клеток, онкогенез, фиброз и др. При повреждении или воспалении фактор TGF- β связывается с рецептором TGFBR на клеточной мембране, активируя сигналы усиления экспрессии связанных с фиброзом генов (*COL1A1*, *COL3A1*, *TIMP1* и др.) и отложения ВКМ.

Сигнальный путь WNT участвует в легочном фиброзе. Гены семейства WNT (Wingless-Type mouse mammary tumor virus integration site family) кодируют большое семейство белковых факторов роста, которые играют разные роли в контроле клеточной пролиферации и миграции во время развития, в частности гликопротеины, которые тесно ассоциируются с ВКМ. В контексте воспаления и фиброза обсуждается роль наиболее изученного канонического пути WNT- β -катенин. Фактор WNT связывается с рецептором Frizzled, что приводит к накоплению β -катенина в цитоплазме и последующей транспортировке в ядро, где он взаимодействует со многими вспомогательными белковыми факторами, регулирующими транскрипцию генов-мишеней. Активированные гены (*MMP7*, *MMP14*, *RAS*, *FSP1* и др.) прямо или косвенно участвуют в формировании легочного фиброза.

Сигнальный путь YAP/TAZ участвует в легочном фиброзе. Транскрипционный кофактор YAP/TAZ (Yes-associated protein/transcriptional coactivator with PDZ-binding motif) — ключевой регулятор активации фибробластов и образования ВКМ. Его активность отражает клеточную адгезию и ответ на стимуляцию механическими сигналами ВКМ. Фосфорилированный YAP/TAZ связывается с сигнальным белком 14-3-3 и удерживается в цитоплазме, а затем транслоцируется в ядро, где взаимодействует с другими транскрипционными факторами, чтобы регулировать транскрипцию генов-мишеней. Путем активации генов-мишеней (*CTGF*, *AXL*, *BIRC5* и др.) он участвует в образовании ВКМ и развитии фиброза.

Между этими тремя сигнальными путями существуют сложные сети взаимодействия, которые в настоящее время выяснены не полностью [61].

Для лечения COVID-19-ассоциированного фиброза Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA) одобрило только два препарата — пирфенидон и нинтеданиб. Пирфенидон — это новый тип пиридона с широким спектром противовоспалительного и антифиброзного действия, который уменьшает пролиферацию фибробластов и накопление воспалительных клеток и ВКМ. Нинтеданиб — низкомолекулярный ингибитор множества рецепторных и нереперторных тирозинкиназ с антифиброзным и противовоспалительным действием. Оба препарата гепатотоксичны, включая тяжелое поражение печени и фатальные последствия. Именно поэтому следует проверять функцию печени до и раз в месяц во время лечения. Кроме того, пациенты, использующие нинтеданиб во время инфекции COVID-19, имеют высокий риск диареи. Слишком поспешное применение противодиарейных препаратов может замедлить выведение SARS-CoV-2 [61].

Связь повреждения легких и сердца. Отек и сильное воспаление легких приводят к снижению газообмена и системной гипоксемии, поражающей другие органы, в том числе сердце. Это респираторное расстройство, вызванное COVID-19, может привести к несоответствию между доставкой и потреблением кислорода и инфаркту миокарда [63].

Связь повреждения легких и почек. Острое повреждение почек (ОПП) часто встречается у пациентов с COVID-19, развивается быстро и варьируется от легкой протеинурии до тяжелого ОПП, связанного с дыхательной недостаточностью и плохим прогнозом [64, 65]. В самой большой серии госпитализированных пациентов США (n=5449) частота ОПП составила 36,6% [64]. Повреждение почек коррелирует с общей тяжестью COVID-19 — почечная недостаточность встречается в 4 раза чаще у пациентов в ОИТ по сравнению с госпитализированными пациентами, не нуждающимися в интенсивной терапии [66]. Анализ мочи при поступлении в больницу может быть использован для выявления синдрома повышенной проницаемости капилляров как предиктора перегрузки жидкостью, дыхательной недостаточности, необходимости интенсивной терапии и смерти. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с COVID-19, страдающими нефритом, на предмет выявления интерстициального отека легких из-за тяжелой перегрузки жидкостью, иммунной недостаточности из-за потери иммуноглобулинов почками и гипоальбуминемии [67].

Взаимовлияние между легкими и почками наблюдалось при ОРДС [68]. ОПП, вызванное ОРДС, может быть обусловлено многочисленными причинами, такими как нарушение газообмена, системное воспаление, высвобождение циркулирующих факторов, которые могут взаимодействовать с резидентными

клетками почек и повреждать их [69]. ИВЛ с дыхательным потоком 6 мл/кг массы тела может привести к гиперкапнии, респираторному ацидозу, повышенной потребности в вазопрессорах и ОПП. У этих пациентов экстракорпоральное удаление углекислого газа с низким потоком (400–500 мл/мин) или ЭКМО может помочь избежать прогрессирования клинической тяжести. В отсутствие специфических методов лечения инфекции SARS-CoV-2 поддерживающая терапия и последовательная экстракорпоральная терапия повышают вероятность благоприятного исхода для пациентов в критическом состоянии с признаками поражения почек [65].

Связь повреждения легких и нервной системы.

Атипичная форма ОРДС, вызванная инфекцией легких SARS-CoV-2, при которой у пациентов обычно наблюдается относительно хорошо сохранившаяся механика легких, не соответствующая тяжести гипоксемии, может быть связана с нарушением перфузии легких и гипоксической вазоконстрикцией центрального генеза [62]. При инфекционно-токсической энцефалопатии, обычно наблюдаемой при острых инфекциях, включая COVID-19, нарушение альвеолярного газообмена может привести к анаэробному метаболизму в клетках мозга и вызвать гипоксию ЦНС, повышенную кислотность мозга, набухание клеток, интерстициальный отек, обструктивную гидроцефалию и внутричерепную гипертензию, что приводит к изменению психического статуса и даже коме [70].

Гиперкоагуляция и увеличение частоты внутрисосудистых тромбозов при тяжелой COVID-19 приводят к ТЭЛА [71, 72].

Неврологические симптомы и признаки включают головокружение, головную боль, миалгию, утомляемость, нарушение сознания и спутанность сознания, агевзию, аносмию, невропатическую или корешковую боль, затылочную невралгию, нарушение зрения, судороги и атаксию (потерю координации движений) [73–75]. Неврологические симптомы и осложнения у пациентов с COVID-19 могут развиваться по-разному. 36% пациентов с COVID-19 в Ухане имели неврологические проявления, включая головокружение (16,8%), головную боль (13,1%), поражение скелетных мышц (миалгия с повышением креатининкиназы, 10,7%), нарушение сознания (7,5%), агевзию (5,6%), аносмию (5,1%), инсульт (2,8%), невралгию (2,3%), нарушение зрения (1,4%), судороги (0,5%) и атаксию (0,5%), причем значительно более высокая частота неврологических проявлений (в целом) и нарушения сознания, инсульта и поражения скелетных мышц (в частности) наблюдалась у пациентов с тяжелой COVID-19, чем у пациентов с нетяжелым течением инфекции. У 15% пациентов отмечено изменение психического статуса [74]. Во французской серии неврологические сим-

птомы присутствовали у 84% пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ. У всех пациентов, которым была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ), имелась двусторонняя лобно-височная гипоперфузия. В основе этих нарушений, судя по МРТ-изображениям, лежат гипоксия и сопровождающие ее нарушение гематоэнцефалического барьера и кортикальные микрокровоизлияния [76]. Эти проявления необходимо диагностировать как можно раньше, чтобы предотвратить или ограничить отдаленные последствия. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается больше неврологических симптомов, таких как острые нарушения мозгового кровообращения, нарушение сознания и повреждение скелетных мышц, по сравнению с пациентами с легкой инфекцией. Острая дыхательная недостаточность у пациентов с COVID-19 может быть отчасти связана с повреждением ствола мозга, вызванным SARS-CoV-2, в дополнение к прямому повреждению легких [77].

Энцефалит. Первый случай острого вирусного энцефалита, вторичного по отношению к SARS-CoV-2, зарегистрирован в феврале 2020 г. в Китае, когда у пациента возникли симптомы головной боли, общей усталости и лихорадки. РНК SARS-CoV-2 обнаружена в ликворе пациента с клинически подтвержденным менингоэнцефалитом [78] и в мазке из носоглотки пациентки с трехдневной историей лихорадки, кашля и измененного психического статуса [79]. На МРТ этой пациентки наблюдались поражения, соответствующие острому некротизирующему энцефалиту с локализацией в таламусе с обеих сторон, медиальных височных долях и субинсулярных областях. Экспрессия ACE2 и TMPRSS2 в олигодендроцитах предполагает прямое участие белого вещества в развитии COVID-19-ассоциированного энцефалита [80, 81]. У 21% пациентов в ОИТ развились неврологические симптомы. МРТ показывает нейротропизм, связанный с COVID-19: кортикальные нарушения и реже подкорковые и глубокие поражения белого вещества. К. Keyhanian и соавт. предположили, что неврологические поражения являются причиной того, что некоторые пациенты в ОИТ не переносят экстубацию, несмотря на улучшение респираторных показателей [73].

Трехкомпонентная модель легочной и системной патологии при тяжелой форме COVID-19

В физиологических условиях нормальная оксигенация легочной паренхимы поддерживается тремя источниками: самой альвеолой и двойной подачей кислорода из легочной и бронхиальной артерий. Предложена модель, в которой эти три компонента нарушены при пневмонии COVID-19 с тяжелым вирусным

альвеолитом и сопутствующей иммунотромботической обструкцией легочного и бронхиального кровообращения. Нарушение работы трех компартментов может иметь два основных последствия: системную эмболизацию/иммунотромбоз в бассейне легочной вены и нарушение альвеолярно-капиллярного барьера с системным доступом тромбогенного вирусного материала. Модель охватывает известные патологические и клинические особенности тяжелой формы COVID-19 [82].

SARS-CoV-2 инфицирует паренхиматозные пневмоциты легкого II типа. Посмертные исследования выявляют тяжелую вирусную пневмонию и инфаркт легкого, что может объяснить необычно высокую частоту боли в груди при COVID-19, что нечасто наблюдается при других вирусных пневмониях. Несмотря на центральную роль вирусного альвеолита, термин «COVID-19-ассоциированная пневмония» скрывает тот факт, что патология COVID-19 в значительной степени представляет собой иммунотромбоз области легочных сосудов [8, 42]. Состав сгустка при тяжелой форме COVID-19 богат мегакариоцитами, тромбоцитами, нейтрофилами и другими иммунными клетками [29].

Иммунотромбоз бассейна легочных вен при COVID-19 нарушает оксигенацию и предрасполагает к системной эмболизации, приводящей к таким проявлениям, как криптогенный инсульт, инфаркт почек, окклюзия периферических артерий и кожный васкулит. Трехкомпонентная модель нарушения легочной оксигенации обеспечивает синтез данных для лучшего понимания последствий инфекции. Ключевые положения модели:

- инфекция SARS-CoV-2 имеет отчетливую иммунопатологическую составляющую, которая возникает в результате вирусной инвазии альвеолярного компартмента и иммунотромбоза сопряженного легочного сосудистого компартмента;
- данная трехкомпонентная модель описывает как обструкцию малого круга кровообращения, так и терминальную обструкцию бронхиального кровообращения на большой площади и учитывает склонность к инфаркту легкого, который относительно редко встречается при других состояниях, включая обычную ТЭЛА;
- тромбоз легочной вены с эмболизацией иммунотромботическим материалом, содержащим вирусную РНК, может объяснить некоторые внелегочные особенности тяжелой формы COVID-19;
- инфекция SARS-CoV-2 компартментализируется в альвеолярном пространстве, а иммунотромбоз — в сосудистом.

Сосудистая патология: КТ и клинические данные. В отличие от патологоанатомических исследований, КТ грудной клетки и КТ-ангиограмма легких обеспечивают динамическое представление о целом легком при тяжелой форме COVID-19. На центральную роль сосудистого компартмента в COVID-19 указывают данные КТ-исследований, демонстрирующие высокую распространенность легочной тромбоэмболии. При инфекции SARS-CoV-2 боль в груди является основной характеристикой клинической картины COVID-19 по сравнению с другими вирусными пневмониями, что, вероятно, связано с этими характеристиками КТ. Альвеолярный тропизм SARS-CoV-2 объясняет раннее появление обширных участков затемнения типа «матового стекла» на КТ, характерную для тяжелой инфекции SARS-CoV-2, которая высокоспецифична для COVID-19 и редко встречается при других вирусных пневмониях. Помимо выявления тяжелого альвеолита, патологоанатомические исследования подтвердили обширный тромбоз капиллярных сетей, а также тромбоз более крупных сосудов при COVID-19, соответствующий участкам «матового стекла», продемонстрированным на КТ [33, 83]. Эту локализованную форму легочного иммунотромбоза авторы назвали легочной внутрисосудистой коагулопатией. Типичные КТ-аномалии легких на ранних стадиях тяжелой формы COVID-19 локализуются периферически, с доминирующим задним распределением и иногда с обратным симптомом нимба (reversed halo sign, область с затемнением в виде «матового стекла», окруженная частичными или полными кольцами консолидации) [84]. К другим сосудистым изменениям относятся расширенные периферические сосуды, снабжающие участки аномальной паренхимы легких, дефекты перфузии (аналогичные хроническим тромбоэмболическим заболеваниям легких) и клиновидные дефекты, аналогичные острым инфарктам легких. Механизм этой сосудистой патологии при тяжелой пневмонии COVID-19, вероятно, связан с высокой экспрессией ACE2 и других рецепторов на пневмоцитах II типа, что способствует инфицированию капилляров и других мелких сосудов.

При COVID-19 концентрация D-димера более 2660 мкг/л имеет чувствительность 100% и специфичность 67% для ТЭЛА, диагностированной КТ-ангиографией. Характер и распределение дефектов наполнения легочной артерии при COVID-19 отличаются от дефектов, не связанных с COVID-19. 39% сегментов легочной артерии были затронуты тромбоэмболией, и все они находились в областях с помутнением «матового стекла», и ни у одного из пациентов с COVID-19 не было тромбоза глубоких вен. Это означает, что внутрисосудистые сгустки крови возникли не из нижних конечностей — обычного источника легочной эмболии, а представляют собой иммунотромбоз *in situ* [85].

Независимо от наличия более крупных сгустков крови эмболического происхождения или локального иммунотромбоза, инфаркт легкого может быть причиной необычно высокой частоты боли в груди из-за поражения чрезвычайно чувствительной к боли поверхности плевры. Однако, учитывая небольшой размер сосудов, снабжающих область легкого, занятую затемнением типа «матового стекла», визуализация сгустков, вызванных легочной внутрисосудистой коагулопатией, ограничена разрешающей способностью КТ, хотя сгустки можно легко идентифицировать при вскрытии.

Связь альвеолярного и сосудистого пространства. Дифференциальный вклад бронхиальных и легочных артерий в оксигенацию легких имеет решающее значение для понимания того, почему инфаркт легкого редко встречается при ТЭЛА, но часто — при COVID-19. Например, несмотря на высокий кровоток в легочных артериях (100% сердечного выброса из правого желудочка поступает в легкие), кровь в легочной артерии обеднена кислородом, являясь по сути венозной, тогда как бронхиальные артерии, передающие только 1% сердечного выброса, обеспечивают критическое снабжение кислородом, поскольку они исходят из аорты и содержат насыщенную кислородом артериальную кровь.

Бронхиальные артерии образуют обширные анастомозы между бронхиальной и легочной артериями на уровне бронхиол, а также между легочными артериями и альвеолярными капиллярами. Существуют дополнительные анастомозы между прекапиллярными бронхиальными артериями (в плевре и стенках бронхов) и легочными венами. Вероятно, обширный альвеолоцентрический иммунотромбоз при тяжелой форме COVID-19 захватывает терминальное, а не проксимальное кровоснабжение из бронхиальных артерий, что объясняет дистальный некроз, но относительную сохранность дыхательных путей.

При тяжелой форме COVID-19 иммунотромбоз бронхиальной артериолярной и легочно-веноулярной сосудистой сети нарушает все три компонента трехкомпарментной модели: прямое поступление кислорода из альвеол, облитерированных воспалительным экссудатом, а также из легочных и бронхиальных артерий, теряется вследствие легочной внутрисосудистой коагулопатии или иммунотромбоза, приводящих к распространенным инфарктам легких. Поражение легкого, подвергшегося ишемии из-за нарушения всех компонентов модели, может завершиться инфарктом легкого с дальнейшим нарушением кровоснабжения из-за тромбоза проксимальной легочной артерии.

Трехкомпонентная модель охватывает центральную роль легочных венул с двумя важными эффектами. Во-первых, вовлечение легочной веноулярной

территории в воспалительный процесс наносит двойной урон легкому, поскольку проходящая через альвеолу венозная кровь испытывает прогрессирующее затруднение кровотока, а коллатеральный кровоток из соседнего, не вовлеченного легкого, становится по той же причине неэффективным. Окклюзия терминальных легочных артерий, терминальных бронхиальных артерий, капилляров и вен сопровождается COVID-19-ассоциированный вирусный альвеолит и представляет собой сценарий, до сих пор недооцененный в пульмонологии. Эта картина объясняет необычно высокую частоту инфаркта при посмертном вскрытии, соответствующую распространенным тяжелым паренхиматозным аномалиям на КТ. Другое вредное последствие тромбоза легочных вен, развивающегося в паренхиме легкого, затронутой легочной внутрисосудистой коагулопатией, заключается в том, что тромбы в легочных венах являются потенциальным источником системной эмболии. В трехкомпонентной модели кровотока в бронхиальной артерии при ТЭЛА достаточен для перфузии легочных вен и предотвращения тромбоза благодаря бронхиально-легочным анастомозам. Однако при тяжелой форме COVID-19 тромбоз дистальных бронхиальных артерий (которые остаются открытыми при обычной легочной эмболии) приводит к тромбозу веноулярной области. Посмертные исследования показали наличие венозного тромбоза при COVID-19 [33], но сеть мелких легочных вен находится вне пределов разрешающей способности КТ. Тромбоз крупных легочных вен при тяжелой форме COVID-19 обеспечивает правдоподобный механизм развития системных проявлений, таких как эмболия почек и головного мозга, а также кожные осложнения тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии [86].

Репликация SARS-CoV-2 в альвеолярном компартменте легкого приводит к тяжелому альвеолиту, который ограничивает подачу кислорода. Иммунотромбоз разрушает сеть альвеолярных капилляров и терминальные легочные артериолы. Застой в нескольких легочных артериолярных сосудах с ретроградным распространением тромбоза в более крупные легочные артерии может быть обнаружен на КТ-ангиограмме легких. Кровоснабжение из бронхиальной артерии (которая, как известно, заканчивается на уровне терминальных бронхиол, где она анастомозирует с легочными капиллярами и венами) также нарушается, что является причиной инфаркта легких. Инфаркт легкого при COVID-19 возникает также из-за тромбоза в бассейне легочной вены, вызванного застоем в бассейнах как легочной, так и бронхиальных артерий, а также внутрисосудистой воспалительной реакцией экстравеноулярных альвеолярных сетей. Таким образом, патология сосудистого компартмента легкого связана

преимущественно с иммунным тромбозом, а не с прямой вирусной инфекцией.

Трехкомпонентная модель нарушения оксигенации паренхимы легких при тяжелой форме COVID-19 охватывает известные патологические и клинические особенности тяжелой формы COVID-19 и имеет значение для понимания ответов пациентов на иммуномодулирующие методы лечения, которые могут оказывать противовоспалительное действие в сосудистых компартментах. Модель не связана с уникальной ролью рецептора ACE2, поскольку идентичная модель применима к коронавирусу ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS), который использует рецептор DPP4 (dipeptidyl peptidase 4) для входа в альвеолярные клетки [82].

Генетика COVID-19

Восприимчивость к опасным для жизни инфекциям и иммуноопосредованным заболеваниям имеет генетический компонент. В частности, восприимчивость к респираторным вирусам, таким как грипп, передается по наследству и связана со специфическими генетическими вариантами [87]. Индивидуальная клиническая вариабельность COVID-19 огромна в каждой демографической категории. Выявление молекулярно-генетических, клеточных и тканевых механизмов этой вариабельности имеет первостепенное биологическое и медицинское значение. Детерминанты тяжести заболевания, по-видимому, почти полностью зависят от факторов хозяина, а не от вируса [88].

D. Ellinghaus и другие участники международной исследовательской группы Severe COVID-19 GWAS Group из Германии, Швеции, Норвегии, Италии, Испании, Литвы и Австралии выполнили метаанализ полногеномных ассоциативных исследований (genome-wide association study, GWAS) в когортах госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 (определяемой как дыхательная недостаточность) в 7 больницах итальянских и испанских эпицентров локального пика эпидемии, которые получали кислородную терапию или ИВЛ, и сравнили данные этих пациентов с данными здоровых доноров крови из тех же регионов [89]. В анализ включены 835 пациентов и 1255 контрольных участников из Италии, а также 775 пациентов и 950 контрольных участников из Испании. Всего проанализированы 8 582 968 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNP) и проведен метаанализ двух панелей случай–контроль. Полногеномное исследование выявило ассоциации тяжести инфекции SARS-CoV-2 с полиморфизмом локусов 3p21.31 и 9q34.2. Обнаружены перекрестно воспроизводимые ассоциации с сайтами rs11385942 (инсерция/делеция GA или вариант G) в локусе 3p21.31

и rs657152 (однонуклеотидный полиморфизм CA) в локусе 9q34.2 (обе ассоциации с уровнем достоверности $p < 5 \cdot 10^{-8}$). В локусе 3p21.31 ассоциация охватывала гены *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* и *XCRI*, а в локусе 9q34.2 сигнал ассоциации совпал с локусом группы крови АВ0 — повышенный риск у группы крови А ($p = 1,5 \cdot 10^{-4}$) и защитный эффект у группы крови О по сравнению с другими группами крови ($p = 1,1 \cdot 10^{-5}$). Поправка на пол и возраст подтвердила ассоциации для сайтов rs11385942 (OR 2,11; $p = 9,46 \cdot 10^{-12}$) и rs657152 (OR 1,39; $p = 5,35 \cdot 10^{-7}$) [88].

Среди шести генов-кандидатов в локусе 3p21.31 наиболее убедителен ген *LZTFL1* с вариантом rs11385942, который экспрессируется на высоком уровне в клетках легких человека и кодирует белок, участвующий в транспорте белков к первичным ресничкам — субклеточным органеллам из микротрубочек, действующим как антенны-механосенсоры внеклеточных сигналов. Частота G-аллеля риска в сайте rs11385942 выше у пациентов, получавших ИВЛ, чем у тех, кто получал только кислородную добавку, в основном метаанализе и метаанализе с поправкой на пол и возраст. Кроме того, пациенты, гомозиготные по аллелю риска, были моложе гетерозиготных и гомозиготных по А-аллелю пациентов (средний возраст 59 лет против 66 лет; $p = 0,005$) [89]. В Т-лимфоцитах белок LZTFL1 участвует в иммунологическом синапсе с антигенпрезентирующими, например, дендритными клетками. Локус 3p21.31 содержит ген *SLC6A20*, который кодирует белок-транспортер, регулируемый рецептором ACE2, и гены, кодирующие хемокиновые рецепторы, в том числе *CXCR6*, который регулирует миграцию Т-клеток и локализацию резидентных Т-клеток памяти CD8+ в легких. Гены *CCR9*, *XCRI* и *FYCO1* также участвуют в функции Т-клеток и дендритных клеток [88]. Таким образом, кластер генов 3p21.31 идентифицирован как локус генетической предрасположенности к наиболее тяжелым формам COVID-19 с дыхательной недостаточностью.

GWAS 2244 тяжелобольных пациентов с COVID-19 глубокой гипоксемической дыхательной недостаточностью из 208 британских ОИТ идентифицировало новые значимые ассоциации тяжести заболевания с рядом полиморфизмов, относящихся к ключевым механизмам противовирусной защиты хозяина и медиаторам воспалительного поражения органов при COVID-19: rs10735079 ($p = 1,65 \cdot 10^{-8}$), rs2109069 ($p = 3,98 \cdot 10^{-12}$), rs2236757 ($p = 4,99 \cdot 10^{-8}$), rs74956615 ($p = 2,3 \cdot 10^{-8}$). Вариант rs10735079 находится в геномном кластере OAS (oligoadenylate synthetase, локус 12q24.13), кодирующем интерферон-индуцибельные активаторы рестрикционных ферментов противовирусной защиты OAS1, OAS2, OAS3. OAS активирует фермент РНКазу L, которая расщепляет двуцепочеч-

ную РНК — промежуточное звено репликации коронавируса. Транскриптомный анализ легочной ткани обнаружил значимую связь COVID-19 с экспрессией OAS3. Высокий уровень OAS3 в легких и цельной крови связан с худшими исходами у тяжелобольных пациентов с COVID-19, что является противоположно направленным эффектом по сравнению с OAS1. Вероятно, OAS1 является основным фактором защитного эффекта неандертальского гаплотипа при COVID-19. Вариант rs2109069 в гене *DPP9* (dipeptidyl peptidase 9, локус 19p13.3) ассоциирован с идиопатическим легочным фиброзом. Серинпротеаза DPP9 играет важную роль в антигенной презентации и активации воспаления. Ген *IFNAR2* (локус 21q22.1), в котором находится вариант rs2236757, кодирует рецептор интерферона, участвующий в передаче сигналов интерферонов I типа. Вариант rs74956615 локализован вблизи гена *TYK2* (tyrosinekinase 2) на хромосоме 19, экспрессия которого ассоциирована с крайне тяжелой формой COVID-19. *TYK2* — один из генов-мишеней ингибиторов сигнального пути JAK/STAT, таких как барицитиниб [90].

Некоторые из генетических ассоциаций с тяжелой формой COVID-19 относятся к иммуноопосредованной фазе заболевания, связанной с дыхательной недостаточностью, требующей инвазивной механической вентиляции. Крайне тяжелое течение COVID-19 связано как минимум с двумя биологическими механизмами: врожденной противовирусной защитой, которая особенно важна на ранней стадии заболевания (гены *IFNAR2* и *OAS*), и воспалительным поражением легких — ключевым механизмом поздней фазы COVID-19 (гены *DPP9*, *TYK2* и *CCR2*). Интерфероны являются медиаторами передачи противовирусных сигналов и стимулируют высвобождение компонентов раннего ответа на вирусную инфекцию. Согласно с защитной ролью интерферонов типа I, повышенная экспрессия субъединицы рецептора интерферона *IFNAR2* снижает вероятность тяжелого течения COVID-19. Мутации с потерей функциональности в гене *IFNAR2* ассоциированы с тяжелой COVID-19 [91] и другими вирусными инфекциями. Введение интерферона может снизить вероятность критического состояния при COVID-19, но в какой момент болезни лечение будет эффективным, не определено. Лечение экзогенным интерфероном не привело к снижению смертности госпитализированных пациентов в крупномасштабных клинических испытаниях [92], возможно, этот генетический эффект действует на ранней стадии заболевания, когда вирусная нагрузка высока [90]. Ген *FOXP4* также вовлечен в легочную патологию при COVID-19 и увеличивает вероятность тяжелого течения заболевания на 17–36% [93].

Генотипирование 322 948 биологических образцов из английского биобанка UKB по гену *ApoE* (apo-

lipoprotein E) установило, что гомозиготы *ApoE* e4e4 (n=9022, 3%) с большей вероятностью будут иметь положительный результат теста на COVID-19 (OR 2,31, $p=1,19 \cdot 10^{-6}$) по сравнению с гомозиготами e3e3 (наиболее распространенный генотип, n=223457, 69%). Эта ассоциация сохранилась после исключения из анализа образцов пациентов с заболеваниями, ассоциированными с тяжестью COVID-19 (гипертензией, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, стенокардией, диабетом, деменцией). Следовательно, можно уверенно утверждать, что аллель e4 гена *ApoE*, вариант, связанный с повышенным риском болезни Альцгеймера, увеличивает риск тяжелой инфекции COVID-19 независимо от других факторов риска. *ApoE* является одним из генов с высокой экспрессией в альвеолярных клетках типа II легких. Вариант *ApoE* e4 влияет не только на функцию липопротеинов и развитие кардиометаболических заболеваний, но и на про-/противовоспалительные фенотипы макрофагов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять биологические механизмы, связывающие генотипы *ApoE* с тяжестью COVID-19 [94].

Некоторые гаплотипы в гене *DPP4* (гомолог *DPP9*) детерминируют около 80% случаев повышенного риска госпитализации после заражения SARS-CoV-2. S-белок SARS-CoV-2 связывается с мембраносвязанным рецептором DPP4 (известным как CD26) [95]. Наиболее сильная ассоциация с тяжелой формой COVID-19 у SNP rs117888248 (OR 1,84). Неандертальские гаплотипы в гене *DPP4* и на хромосоме 3 увеличивают риск заболевания тяжелой формой COVID-19 с дыхательной недостаточностью и потребностью в ИВЛ на 100% каждый [96].

МикроРНК (miRNA) представляют собой эволюционно консервативные некодирующие РНК, которые могут посттранскрипционно угнетать экспрессию генов за счет гибридизации частично гомологичных последовательностей, в первую очередь, с 3'-UTR мРНК. Человеческие miRNA могут таргетировать вирусные РНК и положительно или отрицательно модулировать различные стадии вирусной репликации и жизненного цикла вируса [97]. Чтобы получить представление о возможном взаимодействии UTRSARS-CoV с микроРНК хозяина в модулировании патогенеза инфекции, проведен поиск гомологии последовательностей человеческих miRNA с последовательностями UTRSARS-CoV-2. Идентифицированы в общей сложности 8 микроРНК из базы данных miRBase, включая смысловые и антисмысловые последовательности, соответствующие 3'- и 5'-UTR. Три miRNA (hsa-miR-1307-3p, hsa-miR-1304-3p и hsa-miR-15b-5p) экспрессируются во всех тканях, включая легкие, которые серьезно пострадали во время инфекции SARS-CoV-2. М.А.К. Khan и соавт. [97] идентифицировали мишень

miR-1307-3p в 3'-UTR, которая опосредует противовирусные реакции и ингибирует репликацию вируса. Ранее hsa-miR-1307-3p связывали с функцией легких, а также с прогрессированием некоторых видов рака у больных COVID-19 [98]. Мутация в геноме SARS-CoV-2, позволяющая вирусу ускользнуть от miR-1307, ассоциирована с ОРДС [99].

Заключение

Инфекция SARS-CoV-2 приводит к необычным клинико-патологическим проявлениям, таким как ранняя боль в груди, инфаркт легкого, легочная и системная тромбоэмболия, которая патологически связана с обширным капиллярным, артериолярным и веноулярным тромбозом. Ранние помутнения типа «матового стекла», обнаруженные при КТ, напоминающие инфаркт легких, связанные с тромбоэмболией легочной артерии, указывают на новую сосудистую патологию при COVID-19. Изучение сложной связи между различными системами протеолитической защиты, действующими в сосудистой сети человека

при COVID-19, и роли вовлеченных в нее медиаторов откроет возможности их фармакологической модуляции. SARS-CoV-2 поражает легкие и другие органы, следовательно необходимы дальнейшие исследования, чтобы расширить наше понимание поражения органов и определить диагностические, прогностические и терапевтические стратегии в клинической практике. В этом обзоре мы стремились осветить механизмы иммуновоспалительных, тромбостатических и других проявлений COVID-19. Уровни воспалительных биомаркеров и биомаркеров коагуляции значительно различаются у пациентов с COVID-19, что свидетельствует о существовании различных биохимических/клинических фенотипов, в которых преобладают различные клеточные системы. Разработка новых лекарств для лечения этого заболевания требует знания молекулярных путей его развития и критически важных молекул-мишеней. Блокирование путей проникновения вируса SARS-CoV-2, включая рецепторы и ферменты, и контроль иммунных ответов — перспективные стратегии для уменьшения легочной и полиорганной дисфункции.

Список литературы

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Доступно на сайте: <https://covid19.who.int/>.
2. *Ahmadian E., Khatibi S.M.H., Soofiyani S.R. et al.* COVID-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev. Med. Virol.* 2020 Oct 6; e2176. doi: 10.1002/rmv.2176.
3. *Saris A., Reijnders T.D.Y., Nossent E.J. et al.* Distinct cellular immune profiles in the airways and blood of critically ill patients with COVID 19. *Thorax* 2021 Oct; 76 (10): 1010–1019. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216256.
4. *Siddiqi H.K., Mehra M.R.* COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 2020 May; 39 (5): 405–407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
5. *Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
6. *Borczuk A.C., Salvatore S.P., Seshan S.V. et al.* COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod. Pathol.* 2020 Nov; 33 (11): 2156–2168. doi: 10.1038/s41379-020-00661-1.
7. *Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T.* Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020 Aug 6; 383 (6): 590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
8. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181 (2): 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
9. *Barker H., Parkkila S.* Bioinformatic characterization of angiotensin-converting enzyme 2, the entry receptor for SARS-CoV-2. *PLoS One* 2020 Oct 28; 15 (10): e0240647. doi: 10.1371/journal.pone.0240647.
10. *Hamming I., Timens W.M., Bulthuis L.C. et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004 Jun; 203 (2): 631–637. doi: 10.1002/path.1570.
11. *Wang J., Saguner A.M., An J. et al.* Dysfunctional coagulation in COVID-19: from cell to bedside. *Adv. Ther.* 2020 Jul; 37 (7): 3033–3039. doi: 10.1007/s12325-020-01399-7.
12. *Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K. et al.* Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020 May 28; 181 (5): 1016–1035. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
13. *Wang C., Xie J., Zhao L. et al.* Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine* 2020 Jul; 57: 102833. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102833.
14. *Zeng Z., Xu L., Xie X.Y.* Pulmonary pathology of early phase COVID-19 pneumonia in a patient with a benign lung lesion. *Histopathology* 2020 Nov; 77 (5): 823–831. doi: 10.1111/his.14138.
15. *Gencer S., Lacy M., Atzler D. et al.* Immunoinflammatory, thrombohaemostatic, and cardiovascular mechanisms in COVID-19. *Thromb. Haemost.* 2020 Dec; 120 (12): 1629–1641. doi: 10.1055/s-0040-1718735.
16. *Wang K., Gheblawi M., Oudit G.Y.* Angiotensin converting enzyme 2: a double-edged sword. *Circulation* 2020 Aug 4; 142 (5): 426–428. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049.
17. *Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F.* The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 2020 Jun; 76: 14–20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
18. *Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S., Henry T.D., Patel A.N.* Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jun 18; 382 (25): e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621.
19. *Tolouian R., Vahed S.Z., Ghiyasvand S. et al.* COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. *J. Renal. Inj. Prev.* 2020; 9 (2): e19. doi: 10.34172/jrip.2020.19.
20. *Garvin M.R., Alvarez C., Miller I.J. et al.* A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-

- mediated bradykinin storm. *eLife* 2020; 9: e59177. doi: 10.7554/eLife.59177.
21. *Meini S., Zanichelli A., Sbrojavacca R. et al.* Understanding the pathophysiology of COVID-19: could the contact system Be the key? *Front Immunol.* 2020 Aug 11; 11: 2014. doi: 10.3389/fimmu.2020.02014.
 22. *Van de Veerdonk F.L., Netea M.G., van Deuren M. et al.* Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife* 2020 Apr 27; 9: e57555. doi: 10.7554/eLife.57555.
 23. *Johnson A.S., Fatemi R., Winlow W.* SARS-CoV-2 bound human serum albumin and systemic septic shock. *Front Cardiovasc. Med.* 2020 Sep 2; 7: 153. doi: 10.3389/fcvm.2020.00153.
 24. *Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al.* Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020; 95 (7): 834–847. doi: 10.1002/ajh.25829.
 25. *Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al.* Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
 26. *Dandel M.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2021 Jan; 9 (1): e4. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30507-5.
 27. *García-Cruz E., Manzur-Sandoval D., Rascón-Sabido R. et al.* Critical care ultrasonography during COVID-19 pandemic: the ORACLE protocol. *Echocardiography* 2020 Sep; 37 (9): 1353–1361. doi: 10.1111/echo.14837.
 28. *Merad M., Martin J.C.* Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (6): 355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
 29. *Middleton E.A., He X.Y., Denorme F. et al.* Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* 2020 Sep 3; 136 (10): 1169–1179. doi: 10.1182/blood.2020007008.
 30. *Nicolai L., Leunig A., Brambs S. et al.* Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation* 2020 Sep 22; 142 (12): 1176–1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.
 31. *Zhang Y., Cao W., Jiang W. et al.* Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J. Thromb. Thrombolysis* 2020; 50 (3): 580–586. doi: 10.1007/s11239-020-02182-9.
 32. *Zaid Y., Puhm F., Allaey S. et al.* Platelets can associate with SARS-Cov-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19. *Circ. Res.* 2020 Sep 17; 127 (11): 1404–1418. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703.
 33. *Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al.* Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (7): 681–686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
 34. *Colling M.E., Kanthi Y.* COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms. *Vasc. Med.* 2020 Oct; 25 (5): 471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640.
 35. *Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. et al.* Pathophysiology of SARS-CoV2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.05.18.20099960.
 36. *Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A. et al.* Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19. *Thromb Haemost.* 2020 Jul; 120 (7): 1004–1024. doi: 10.1055/s-0040-1713152.
 37. *Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al.* Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann. Intern. Med.* 2020 Sep 1; 173 (5): 350–361. doi: 10.7326/M20-2566.
 38. *Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al.* Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2020 Aug 18; 173 (4): 268–277. doi: 10.7326/M20-2003.
 39. *Grillet F., Behr J., Calame P. et al.* Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology* 2020 Sep; 296 (3): E186–E188. doi: 10.1148/radiol.2020201544.
 40. *Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M. et al.* Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc.* 2020 Apr 15; 22 (2): 95–97.
 41. *Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al.* Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020 May 4; 77 (2): 198–209. doi: 10.1111/his.14134.
 42. *Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
 43. *Taverna G., Di Francesco S., Borroni E.M. et al.* The kidney, COVID-19, and the chemokine network: an intriguing trio. *Int. Urol. Nephrol.* 2021 Jan; 53 (1): 97–104. doi: 10.1007/s11255-020-02579-8.
 44. *Ware L.B.* Physiological and biological heterogeneity in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020 Dec; 8 (12): 1163–1165. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30369-6.
 45. *Gonçalves J.M.F., Hernández Pérez J.M., Sorensen M.A. et al.* Biomarkers of acute respiratory distress syndrome in adults hospitalised for severe SARS-CoV-2 infection in Tenerife Island, Spain. *BMC Res Notes* 2020 Dec 9; 13 (1): 555. doi: 10.1186/s13104-020-05402-w.
 46. *Grasselli G., Tonetti T., Protti A. et al.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020 Dec; 8 (12): 1201–1208. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30370-2.
 47. *Fan E., Beitler J.R., Brochard L. et al.* COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir. Med.* 2020 Aug; 8 (8): 816–821. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30304-0.
 48. *Gattinoni L., Meissner K., Marini J.J.* The baby lung and the COVID-19 era. *Intensive Care Med.* 2020 Jul; 46 (7): 1438–1440. doi: 10.1007/s00134-020-06103-5.
 49. *Tsolaki V., Zakyntinos G.E., Mantzarlis K. et al.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2021 Jan; 9 (1): e2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30506-3.
 50. *Tsolaki V., Siempos I., Magira E. et al.* PEEP levels in COVID-19 pneumonia. *Crit. Care* 2020 Jun 6; 24 (1): 303. doi: 10.1186/s13054-020-03049-4.
 51. *Sinha P., Calfee C.S., Cherian S. et al.* Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020 Dec; 8 (12): 1209–1218. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30366-0.
 52. *Calfee C.S., Delucchi K.L., Sinha P. et al.* Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2018 Sep; 6 (9): 691–698. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30177-2.

53. Schaller T., Hirschtbühl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA*. 2020 Jun 23; 323 (24): 2518–2520. doi: 10.1001/jama.2020.8907.
54. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2 (07): e437–e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
55. Alessandro A., Thomas T., Dzieciatkowska M. et al. Serum proteomics in COVID-19 patients: Altered coagulation and complement status as a function of IL-6 level. *J. Proteome Res.* 2020 Nov. 6; 19 (11): 4417–4427. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00365.
56. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Jul; 506: 145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
57. Weiss E., Roux O., Moyer J.-D. et al. Fibrinolysis resistance: a potential mechanism underlying COVID-19 coagulopathy. *Thromb Haemost.* 2020 Sep; 120 (9): 1343–1345. doi: 10.1055/s-0040-1713637.
58. Zhou Z., Ren L., Zhang L. et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe* 2020 Jun 10; 27 (6): 883–890. e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017.
59. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L. et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int. J. Mol. Sci.* 2020 May 14; 21 (10): 3474. doi: 10.3390/ijms21103474.
60. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020 Jun 16; 52 (6): 910–941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
61. Zhang C., Wu Z., Li J.-W. et al. Discharge may not be the end of treatment: pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021 Mar; 93 (3): 1378–1386. doi: 10.1002/jmv.26634.
62. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. et al. Covid-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (10): 1299–1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
63. Bandyopadhyay D., Akhtar T., Hajra A. et al. COVID-19 pandemic: cardiovascular complications and future implications. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2020; 20 (4): 311–324. doi: 10.1007/s40256-020-00420-2.
64. Durvasula R., Wellington T., McNamara E., Watnick S. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting: Our experience from Seattle. *Am. J. Kidney Dis.* 2020 Jul; 76 (1): 4–6. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.04.001.
65. Goldfarb D.S., Benstein J.A., Zhdanova O. et al. Impending short-ages of kidney replacement therapy for COVID-19 patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020 Jun 8; 15 (6): 880–882. doi: 10.2215/CJN.05180420.
66. Ng J.H., Hirsch J.S., Hazzan A. et al. Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury. *Am. J. Kidney Dis.* 2021 Feb; 77 (2): 204–215. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.002.
67. Suwanwongse K., Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Cureus* 2020 Apr 6; 12 (4): e7561. doi: 10.7759/cureus.7561.
68. Joannidis M., Forni L.G., Klein S.J. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 654–672. doi: 10.1007/s00134-019-05869-7.
69. Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2020 Jul; 8 (7): 738–742. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30229-0.
70. Hughes C., Nichols T., Pike M., Subbe C., Elghenzai S. Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19. *Eur. J. Case Rep. Int. Med.* 2020 Apr 29; 7 (5): 001691. doi: 10.12890/2020_001691.
71. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb. Res.* 2020 Jul; 191: 148–150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
72. Cantador E., Nunez A., Sobrino P. et al. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients. *J. Thromb. Thrombolysis* 2020 Oct; 50 (3): 543–547. doi: 10.1007/s11239-020-02176-7.
73. Keyhanian K., Umeton R.P., Mohit B., Davoudi V., Hajighasemi F., Ghasebi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J. Neuroimmunol.* 2020 Nov 7; 350: 577436. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577436.
74. Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020 Oct 1; 143 (10): 3104–3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.
75. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020 Jul; 130 (7): 1787. doi: 10.1002/lary.28692.
76. Lima M., Siokas V., Aloizou A.M. et al. Unraveling the possible routes of SARS-COV-2 invasion into the central nervous system. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2020; 22 (11): 37. doi: 10.1007/s11940-020-00647-z.
77. Steardo L., Steardo L., Jr, Zorec R., Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol.* 2020 Jul; 229 (3): e13473. doi: 10.1111/apha.13473.
78. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020 Aug; 296 (2): E119–E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
79. Zanin L., Saraceno G., Panciani P.P. et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir.* 2020 Jul; 162 (7): 1491–1494. doi: 10.1007/s00701-020-04374-x.
80. Sellner J., Taba P., Öztürk S., Helbok R. The need for neurologists in the care of COVID-19 patients. *Eur. J. Neurol.* 2020 Sep; 27 (9): e31–e32. doi: 10.1111/ene.14257.
81. Klopfenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L. et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med. Mal. Infect.* 2020 Aug; 50 (5): 436–439. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006.
82. McGonagle D., Bridgewood C., Meaney J.F.M. A tricompartamental model of lung oxygenation disruption to explain pulmonary and systemic pathology in severe COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2021 Jun; 9 (6): 665–672. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00213-7.
83. Thachil J., Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-associated hemostatic lung abnormality in COVID-19: is it pulmonary thrombosis or pulmonary embolism? *Semin. Thromb. Hemost.* 2020 Oct; 46 (7): 777–780. doi: 10.1055/s-0040-1712155.
84. De Farias L.P.G., Strabelli D.G., Sawamura M.V.Y. COVID-19 pneumonia and the reversed halo sign. *J. Bras. Pneumol.* 2020 Apr 22; 46 (2): e20200131. doi: 10.36416/1806-3756/e20200131.
85. Van Dam L.F., Kroft L.J.M., van der Wal L.I. et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease? *Thromb Res.* 2020 Sep; 193: 86–89. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.010.

86. Van Kruisdijk R., de Jong P.A., Abrahams A.C. Pulmonary vein thrombosis in COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020 Oct 31; 13 (10): e239986. doi: 10.1136/bcr-2020-239986.
87. Kaser A. Genetic risk of severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 Oct 15; 383 (16): 1590–1591. doi: 10.1056/NEJMe2025501.
88. Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L. et al.; Severe COVID-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2020 Oct 15; 383 (16): 1522–1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
89. Pairo-Castineira E., Clohisey S., Klaric L. et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature* 2021 Mar; 591 (7848): 92–98. doi: 10.1038/s41586-020-03065-y.
90. Zhou S., Butler-Laporte G., Nakanishi T. et al. A Neanderthal OAS1 isoform protects against COVID-19 susceptibility and severity: results from mendelian randomization and case-control studies. *medRxiv* 2020 Dec. 24. doi: 10.1101/2020.10.13.20212092.
91. Zhang Q., Bastard P., Liu Z. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23; 370 (6515): eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570.
92. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.* 2021 Feb. 11; 384 (6): 497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
93. Callaway E. The quest to find genes that drive severe COVID. *Nature*. 2021 Jul; 595 (7867): 346–348. doi: 10.1038/d41586-021-01827-w.
94. Zeberg H., Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature* 2020 Nov; 587 (7835): 610–612. doi: 10.1038/s41586-020-2818-3.
95. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021 Jan; 17 (1): 11–30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4.
96. Li Y., Zhang Z., Yang L. et al. The MERS-CoV Receptor DPP4 as a Candidate Binding Target of the SARS-CoV-2 Spike. *iScience* 2020 Aug 21; 23 (8): 101400. doi: 10.1016/j.isci.2020.101400.
97. Khan M.A.K., Sany M.R.U., Islam M.S., Islam A. Epigenetic regulator miRNA pattern differences among SARS-CoV, SARS-CoV-2, and SARS-CoV-2 world-wide isolates delineated the mystery behind the epic pathogenicity and distinct clinical characteristics of pandemic COVID-19. *Front Genet.* 2020; 11: 765. doi: 10.3389/fgene.2020.00765.
98. Balmeh N., Mahmoudi S., Mohammadi N., Karabedianhajiabadi A. Predicted therapeutic targets for COVID-19 disease by inhibiting SARS-CoV-2 and its related receptors. *Inform. Med. Unlocked.* 2020; 20: 100407. doi: 10.1016/j.imu.2020.100407.
99. Mishra A., Pandey A.K., Gupta P. et al. Mutation landscape of SARS-CoV-2 reveals three mutually exclusive clusters of leading and trailing single nucleotide substitutions. *bioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.05.07.082768.

Поступила в редакцию 05.11.2021 г.

Сведения об авторах:

Щербак Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой последипломного медицинского образования Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д. 8-а; главный врач Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б; e-mail: b40@zdrav.spb.ru; ORCID 0000-0001-5047-2792;

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

Голота Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент; начальник клинко-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б; e-mail: golotaa@yahoo.com; ORCID 0000-0002-5632-3963;

Шнейдер Ольга Вадимовна — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела инновационных и конверсионных программ Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9 лит. Б; e-mail: o.shneider@gb40.ru; ORCID 0000-0001-8341-2454;

Вологжанин Дмитрий Александрович — доктор медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б; профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д. 8-а; e-mail: volog@bk.ru; ORCID 0000-0002-1176-794X.

Health system barriers to collaborative HIV/TB activities in Russia (health providers' opinion)

Z. Zagdyn¹, A. Kulizskaya², E. Turkin³, Yu. Korneev⁴, Y. Zhao⁵,
A. Zaytsev⁶, D. Alekseev⁷, E. Zaytseva⁸, G. Grigoreva⁹, S. Schedrina¹⁰,
E. Schevyreva¹¹, L. Zhevago¹², Z. Molodych¹³, A. Synitsyn¹⁴,
I. Novitskaya¹⁵, E. Sokolovich^{1,16}, P. Yablonskiy^{1,16}

¹St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; ²Arkhangelsk oblast Regional TB Dispensary; ³Kaliningrad oblast Regional TB Dispensary; ⁴Leningrad oblast Regional TB Dispensary, St. Petersburg; ⁵University of Michigan, Medical School, USA

⁶St. Petersburg TB dispensary N 2; ⁷St. Petersburg TB dispensary N 3

⁸St. Petersburg TB dispensary N 5; ⁹St. Petersburg TB dispensary N 8

¹⁰St. Petersburg TB dispensary N 11; ¹¹St. Petersburg TB dispensary N 12

¹²St. Petersburg TB dispensary N 14; ¹³St. Petersburg TB dispensary N 15

¹⁴St. Petersburg TB dispensary N 16; ¹⁵St. Petersburg TB dispensary N 17

¹⁶St. Petersburg State University

Барьеры системы здравоохранения при проведении совместных мероприятий по ВИЧ-инфекции и туберкулезу в России (мнение медицинских работников)

З. Загдын¹, А. Кулижская², Е. Туркин³, Ю. Корнеев⁴, И. Чжао⁵,
А. Зайцев⁶, Д. Алексеев⁷, Е. Зайцева⁸, Г. Григорьева⁹,
С. Щедрина¹⁰, Е. Шевырева¹¹, Л. Жеваго¹², З. Молодых¹³,
А. Синицын¹⁴, И. Новицкая¹⁵, Е. Соколович^{1,16}, П. Яблонский^{1,16}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Областной противотуберкулезный диспансер Архангельской области, Архангельск

³Областной противотуберкулезный диспансер Калининградской области, Калининград

⁴Областной противотуберкулезный диспансер Ленинградской области, Санкт-Петербург; ⁵Медицинская школа, Мичиганский университет, Мичиган, Энн Арбор, США

⁶Противотуберкулезный диспансер № 2 г. Санкт-Петербурга

⁷Противотуберкулезный диспансер № 3 г. Санкт-Петербурга

⁸Противотуберкулезный диспансер № 5 г. Санкт-Петербурга

⁹Противотуберкулезный диспансер № 8 г. Санкт-Петербурга

¹⁰Противотуберкулезный диспансер № 11 г. Санкт-Петербурга

¹¹Противотуберкулезный диспансер № 12 г. Санкт-Петербурга

¹²Противотуберкулезный диспансер № 14 г. Санкт-Петербурга

¹³Противотуберкулезный диспансер № 15 г. Санкт-Петербурга

¹⁴Противотуберкулезный диспансер № 16 г. Санкт-Петербурга

¹⁵Противотуберкулезный диспансер № 17 г. Санкт-Петербурга

¹⁶Санкт-Петербургский государственный университет

Summary

Introduction. The increase in the number of HIV/TB coinfection cases along with the progression of the HIV epidemic requires strengthening of HIV/TB collaborative services, especially in providing the health care measures for PLWH. **Study objectives.** To determine health barriers in HIV/TB collaborative activities and to assess ways to overcome them according to the opinion of health providers of TB facilities. **Study design.** In the qualitative sociological study, surveys with open and closed questions were distributed amongst 284 health care workers of TB facilities in St. Petersburg, Leningrad, Arkhangelsk, and Kaliningrad oblasts during six months of 2018. The regions in the study have been selected based on the features of the HIV, TB and HV/TB coinfection epidemics. Statistically 95.0% confident interval of the obtained data was assessed. **Results.** According to the opinion of specialists of TB facilities, the main barriers to implementation of HIV/TB collaborative services are: low levels of stakeholder engagement, including penitentiary system (24.4%), increased migration (48,0%) and increase in the number of injecting drug users in some of regions (76.0%), insufficiency of legal policy caused mainly by its conflicting (56,0%) and limitation in funding for TB measures (56.0%). **Conclusion.** In the health providers' opinion enhancement of existing HIV/TB strategy should be done by strengthening stakeholder engagement, especially with the penitentiary system, fully financing of TB measures, improving work with migrants, injecting drug users, including the establishment of low-threshold centers.

Key words: HIV/TB collaboration, health barriers, TB specialists, health providers

Резюме

Введение. Рост числа случаев сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ наряду с прогрессированием эпидемии ВИЧ-инфекции требует усиления совместных мероприятий по сочетанию туберкулеза и ВИЧ-инфекции, особенно при оказании медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ. **Цель исследования:**

определить барьеры и пути их преодоления в системе здравоохранения при проведении совместных мероприятий по сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ согласно мнению медицинских работников противотуберкулезных медицинских организаций. **Дизайн исследования.** В качественном социологическом исследовании с открытыми и закрытыми вопросами проведено анкетирование 284 медицинских работников противотуберкулезных медицинских организаций Санкт-Петербурга, Ленинградской, Архангельской и Калининградской областей в течение 6 мес 2018 г. Выбор регионов для исследования был обусловлен особенностями распространения ВИЧ-инфекции, туберкулеза и сочетания ВИЧ-инфекции с туберкулезом в указанных субъектах Российской Федерации. Статистически был определен 95,0% доверительный интервал полученных данных. **Результаты.** По мнению специалистов медицинских противотуберкулезных организаций, основными ограничениями в реализации совместных мероприятий по сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ являются: низкий уровень взаимодействия заинтересованных сторон, включая пенитенциарную систему (24,4%), рост миграции (48,0%) и увеличение числа потребителей инъекционных наркотиков (76,0%) в отдельных регионах, низкая эффективность выполнения требований нормативно-правовых актов, обусловленная их несоответствием к реальным условиям (56,0%) и ограниченным финансированием противотуберкулезных мероприятий (56,0%). **Заключение.** Улучшение существующей стратегии борьбы с сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ, согласно мнению медицинских работников, должно осуществляться путем усиления взаимодействия заинтересованных сторон, особенно с пенитенциарной системой, полноценного финансирования противотуберкулезных мероприятий, улучшения работы с мигрантами, потребителями инъекционных наркотиков, в том числе создавая низкопороговые центры.

Ключевые слова: сотрудничество в области ВИЧ/ТБ, барьеры системы здравоохранения, врачи-фтизиатры, медицинские работники

Introduction

The increase in the number of HIV/TB cases, in combination with the HIV epidemic progression, requires improvement of tuberculosis (TB) care for people living with HIV (PLWH) [1–3].

The barriers of HIV/TB collaborative services identified by health providers and patients in peer-reviewed qualitative studies vary from country to country, but

share common factors. In South Africa, primary health care workers indicate the main barriers of TB control strategy as lack of their own TB knowledge, conflicting policy guidelines, and lack of support from the authorities, which cause feelings of helplessness and hopelessness [4]. Among the barriers to HIV tests in HIV/TB patients, health workers in Cambodia indicated limitations in their own HIV/TB knowledge, lack in planning of testing measures, and medical stigma [5]. In Indonesia,

the main barriers perceived by health providers also were stigmatization and poor HIV knowledge [6]. Meanwhile, HIV-infected patients in the United States perceived a decrease of discrimination in healthcare settings from 24% in 1996 to 15% in 2011–2013 (confidence interval (CI) 95%: 6–12) [7].

Health providers in Uganda included poor planning of HIV/TB measures in their responses, as well as limited interclinic referral [8]. In India, the indicated health system barriers for poor antiretroviral therapy (ART) uptake among HIV/TB patients included limited human resources and lack of early ART due to clinician concern about immune reconstitution syndrome [9]. HIV-infected patients in Mozambique perceived limitations of the healthcare system as the absence of nutritional and comprehensive psychological support [10], in Western Kenya — as the lack of HIV care among students and prisoners [11]. Additionally, health providers faced difficulties in the tracing of lost to follow-up patients [12].

Evidently, the indicated barriers to HIV/TB collaborative strategies are very diverse: in a systematic review by *M.K. Benjamin and coauthors* the use of standardized tools was suggested for identifying adherence to ART in HIV/TB coinfecting subjects, enabling the generation of valid conclusions [13].

Qualitative studies involving TB health providers addressing HIV/TB challenges in Russia are very limited. Only three publications were identified, and according to a questionnaire survey of patients and TB specialists in various regions of Russia, the functional activity and structure of most TB facilities did not meet required standards for TB services in PLWH [14, 15]. For drug users, barriers to ART access were systemic, including drug treatment policy and social marginalization [16].

Thus, with the aim to identify barriers to integrated HIV/TB services and ways to overcome them, the opinions of TB health providers were surveyed using a questionnaire in four regions of the Northwestern Federal District (NWFD) of Russia: St. Petersburg (SPT), Leningrad (Len), Kaliningrad (Klg) and Arkhangelsk (Arch) oblasts.

The research territories were chosen based on HIV and HIV/TB epidemic tendencies during the last decade [17, 18]. In St. Petersburg and Leningrad oblast, high densities of HIV and HIV/TB cases persisted. Kaliningrad oblast was the only region of the NWFD of Russia which has been excluded from the list of territories with high HIV and HIV/TB burden in the last decade. In Arkhangelsk oblast, the HIV and HIV/TB epidemics are progressing at a high rate, but at the same time, paradoxically, TB prevalence is dramatically decreasing.

The study objectives are to assess challenges of HIV/TB collaborative services and to determine ways to overcome them according to the opinions of TB health workers.

Research methods

The total number of participants in the study, conducted from May to October 2018, consisted of 284 people: 180 in St. Petersburg, working at 17 city district TB dispensaries; 25 in the Leningrad oblast, working at the regional TB dispensary, which is situated in St. Petersburg; 35 in the Kaliningrad oblast regional dispensary and 44 in the Arkhangelsk oblast regional dispensary. Before participating in the study, informed consent was obtained from each respondent by the trained research assistants in each facility. The study was approved by the ethics committee of the St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of Health Care Ministry of the Russian Federation on 02.14.2018, № 6. The survey toolkit was halfway an online questionnaire survey of respondents, also has done by them on paper followed by statistical processing of information based on SPSS 21, including calculation of 95,0% CI of findings.

The questionnaire consists of 19 structured questions, divided into blocks, of which 5 questions were open-ended, allowing for expression of the respondent's opinion, and 11 questions — closed with alternative answers for respondent choice. The first block of questions assessed human resources and the level of HIV/TB collaborative services, including interaction between different stakeholders. The second block of the survey identified factors affecting the HIV/TB situation in the specific territory. The third block requested respondent suggestions for improving the HIV/TB epidemic situation in the specific area, and in the fourth, there was a self-assessment of the respondent's own level of HIV, HIV/TB knowledge and need for their improvement, which is not included in the article. Additionally, socio-demographic information was collected from respondents: age, gender, occupation position (3 questions). The obtained results were compared between regions and evaluated integrally within the blocks.

Results

More than half of the study participants were 51 years of age and older (51.1%), among them women prevailed (81.7%). The majority of doctors were phthisiatricians (42.6%), the share of other specialists was 9.9%, head and deputy doctors (health managers) — 14.1%, nurses — 33.4% (Table 1). Between regions there were neither disparities in gender, nor disparities in share of aged specialists and professional structure of respondents.

Table 2 shows respondent evaluation of concordance of human resources in TB facilities with standards established in Russia, levels of TB services provided for PLWH, support from local authorities and interaction between different stakeholders involved in the integrated HIV/TB system.

Table 1

Age-gender and professional characteristics of respondents

Characteristics/regions	SPT N=180 (%)	Len N=25 (%)	Klg N=35 (%)	Arkh N=44 (%)	Total N=284 (%)
Men	16.1	32.0	20.0	18.2	18.3
Women	83.9	68.0	80.0	81.8	81.7
21–30 years old	6.1	16.0	0.0	11.4	7.0
31–40 years old	17.2	28.0	20.0	13.6	18.0
41–50 years old	23.3	12.0	28.6	29.5	23.9
51 and more years old	53.4	44.0	51.4	45.5	51.1
Health managers	14.4	12.0	11.4	15.9	14.1
Phthisiatricians	44.4	48.0	34.3	38.6	42.6
Other specialists	5.6	12.0	31.4	9.1	9.9
Nurses	35.6	28.0	22.9	36.4	33.4

SPT — St. Petersburg, Len — Leningrad oblast, Klg — Kaliningrad oblast, Arkh — Arkhangelsk oblast.

Table 2

Evaluation of TB facilities role in HIV/TB collaborative services

Characteristics/regions		SPT N=180 (%)	Len N=25 (%)	Klg N=35 (%)	Arkh N=44 (%)	Total N=284 (%)
Doctors number*	Sufficient	48.9	48.0	42.9	52.3	48.6
	95.0% CI	[41.4–56.4]	[27.8–68.7]	[26.3–60.6]	[36.7–67.5]	[42.6–54.6]
	Insufficient	20.6	36.0	48.6	45.5	29.2
	95.0% CI	[14.9–27.2]	[18.0–57.5]	[31.4–66.0]	[30.4–61.2]	[24.0–34.9]
Nurses number*	Sufficient	50.3	40.0	51.4	47.7	49.3
	95.0% CI	[43.0–58.1]	[21.1–61.3]	[34.0–68.6]	[32.5–63.3]	[43.3–55.3]
	Insufficient	17.8	32.0	40.0	45.5	26.1
	95.0% CI	[12.5–24.2]	[14.9–53.5]	[23.9–57.9]	[30.4–61.2]	[21.0–31.6]
TB services level*	High	48.3	12.0	40.0	40.9	43.0
	95.0% CI	[40.8–55.9]	[02.5–31.2]	[23.9–57.9]	[26.3–56.8]	[37.1–48.9]
	Average	32.2	44.0	45.7	29.5	34.5
	95.0% CI	[25.5–39.6]	[24.4–65.1]	[28.8–63.4]	[16.8–45.2]	[29.0–40.4]
	Low	2.2	4.0	8.6	20.5	6.0
	95.0% CI	[0.7–5.3]	[00.1–20.4]	[01.8–23.1]	[09.8–35.3]	[03.5–09.4]
Local authorities support	Exist	20.0	24.0	22.9	27.3	21.8
	95.0% CI	[14.4–26.6]	[09.4–45.1]	[10.4–40.1]	[15.0–42.8]	[17.2–27.1]
	Doubt	28.4	4.0	28.5	25.0	25.7
	95.0% CI	[21.9–35.5]	[00.1–20.4]	[14.6–46.3]	[13.2–40.3]	[20.7–31.2]
	Notexist	4.4	32.0	8.6	15.9	9.2
	95.0% CI	[1.9–08.6]	[14.9–53.5]	[1.8–23.1]	[06.6–30.1]	[06.1–13.1]
	Difficult to answer	47.2	40.0	40.0	31.8	43.3
	95.0% CI	[39.8–54.8]	[21.1–61.3]	[23.9–57.9]	[18.6–47.6]	[37.5–49.3]

Characteristics/regions		SPT N=180 (%)	Len N=25 (%)	Klg N=35 (%)	Arkh N=44 (%)	Total N=284 (%)
Prison system	High	15.0	0.0	5.7	36.4	15.8
	95.0% CI	[10.2–20.6]	[3.8–3.8]	[0.6–15.7]	[23.0–51.0]	[11.8–20.3]
	Average	47.8	52.0	54.3	47.7	49.0
	95.0% CI	[40.5–55.1]	[32.8–71.0]	[37.9–70.3]	[33.3–62.4]	[43.2–54.8]
	Low	37.2	48.0	40.0	15.9	35.2
	95.0% CI	[30.3–44.4]	[29.1–67.2]	[24.6–56.5]	[6.7–28.0]	[29.8–40.9]
AIDS Center	High	48.9	28.0	40.0	63.6	48.2
	95.0% CI	[41.6–56.2]	[12.5–46.8]	[24.6–56.5]	[49.0–77.1]	[42.5–54.1]
	Average	45.6	72.0	48.6	25.0	45.1
	95.0% CI	[38.4–52.9]	[53.2–87.5]	[32.4–64.9]	[13.5–38.7]	[39.3–50.9]
	Low	5.5	0.0	11.4	11.4	6.7
	95.0% CI	[2.7–9.4]	[3.8–3.8]	[3.2–23.9]	[3.8–22.3]	[4.1–9.9]
Narcological dispensary	High	6.1	0.0	5.7	11.4	6.3
	95.0% CI	[3.1–10.1]	[3.8–3.8]	[0.6–15.7]	[3.8–22.3]	[3.8–9.5]
	Average	40.0	40.0	62.9	52.2	44.7
	95.0% CI	[33.0–47.2]	[22.0–59.5]	[46.4–77.9]	[37.7–66.7]	[39.0–50.5]
	Low	53.9	60.0	31.4	36.4	49.0
	95.0% CI	[46.6–61.1]	[40.5–78.0]	[17.3–47.5]	[23.0–51.0]	[43.2–54.8]
NGO	High	12.2	0.0	8.6	63.6	18.7
	95.0% CI	[1.9–17.4]	[3.8–3.8]	[1.7–20.0]	[49.0–77.1]	[14.4–23.4]
	Average	50.0	72.0	54.3	25.0	48.6
	95.0% CI	[42.8–57.3]	[53.2–87.5]	[37.9–70.3]	[13.5–38.7]	[42.8–54.4]
	Low	37.8	28.0	37.1	11.4	32.7
	95.0% CI	[30.9–45.0]	[12.5–46.8]	[22.1–53.6]	[3.8–22.3]	[27.4–38.3]

*The response «it is difficult to answer» has not been included in the table.

SPT — St. Petersburg, Len — Leningrad oblast, Klg — Kaliningrad oblast, Arkh — Arkhangelsk oblast, TB — tuberculosis, AIDS — acquired immunodeficiency syndrome, NGO — Non-governmental organization.

About half of participants (represented by TB clinicians and nurses) perceived that human resources in TB facilities were sufficient compared to required standards: 48.6% and 49.3%, respectively. Nevertheless 63 study participants (doctors — 49.2%, nurses — 50.8%) were not sure in their opinion and preferred to say «it is difficult to answer» whether the number of healthcare workers in TB facilities meets the standards or not (data not shown).

The respondents rather highly assessed the level of TB services provided by TB facilities for PLWH (43.0%), except in Leningrad oblast where the «high» level is indicated only in 12.0%. Most respondents found it difficult to answer if regional authorities support TB facility activities (43.3%), more than a quarter of participants were doubtful that such support existed (25.7%), about a quarter of respondents recognized support from local

authorities (21.8%). The interaction level between civil TB facilities and medical facilities in the penitentiary system was assessed by the majority of respondents as «average» (49.0%), and as «low» by more than 1/3 of respondents (35.2%). In the Leningrad oblast, 40.0% of participants considered interaction with prisons as «low».

Cooperation with AIDS Centers is considered «high» by most TB providers (48.2%), especially in the Arkhangelsk oblast (63.6%). In the Leningrad oblast, participants predominantly gave a modest assessment of interaction between the AIDS Center and TB facilities, in which the majority answered «average level» (72.0%). The cooperation level between TB and narcological dispensaries in most cases was noted as «low» (49.0%), especially in the Leningrad oblast (60.0%). The level of interaction with non-governmental organizations (NGO) is highly evaluat-

ed in the Arkhangelsk oblast (63.6%), whereas in general, evaluation of this criteria prevailed as «average» (48.6%).

The respondent opinion on the main factors affecting HIV/TB epidemic progression were varied across regions (Table 3).

In St. Petersburg (62.8%) and Leningrad oblast (76.0%), the majority of respondents believe that HIV/TB epidemic progression has been perpetuated by an increase in the number of injecting drug users (IDUs), and in Kaliningrad oblast — by an increase in migration (48.0%). The impact of the prison system on the HIV/TB epidemic on civil society in general was estimated as a factor by 15.5% of participants, insufficiency of legal policy in the TB control system — by 13.7%. In Leningrad oblast, the region's economic constraints (64.0%), migration (36.0%), and limitations in TB regulation policy (36.0%) are noted to have significant impacts on the HIV/TB situation.

More than half of the respondents considered that the reason for insufficient TB legal policy is it conflicts with reality (5.1%), funding limitations for required standard TB measures were indicated by more than a third (34.2%) of participants, in Leningrad oblast — by 56.0% of participants. The lack of TB health providers, according to respondent opinion, has not had a significant impact

on the insufficiency of legal policy (15.1%). Respondents indicated that the HIV/TB epidemic can be mainly improved by the following factors: an increase in ART coverage in PLWH (52.5%), adequate treatment of TB (48.9%) and public awareness of HIV and TB (47.9%) (Table 4).

Population welfare growth was suggested by more than 1/3 of health providers (32.4%) as an influential factor, as well as enhancing TB chemoprophylaxis in PLWH (30.6%).

In Arkhangelsk oblast, respondents are conservative in their recommendations for improving the HIV/TB situation; especially regarding the role of TB chemoprophylaxis in PLWH (9.1%) and adequate treatment of active TB among PLWH (9.1%).

Regarding recommendations for improving the acceptability of TB services for PLWH, providers have different opinions. In the Leningrad oblast, 40.0% of health workers believe that it is necessary to improve access to transportation. Most respondents propose the opening of low-threshold centers (36.6%), except in Arkhangelsk oblast (13.6%), where the participants consider the strengthening of intersectoral interactions to be paramount (40.9%). However, all of the participants agreed that the working schedules of TB dispensaries and AIDS Centers are adequate for patients (1.8%).

Table 3

Main factors affect the HIV/TB epidemic progression in the study areas

Characteristics/regions	SPT N=180 (%)	Len N=25 (%)	Klg N=35 (%)	Arkh N=44 (%)	Total N=284 (%)
Insufficiency of legal policy	0.6	36.0	8.6	18.2	13.7
95.0% CI	[0.0–2.16]	[18.7–55.4]	[1.7–20.0]	[8.3–30.8]	[10.0–18.0]
Penitentiary system	24.4	16.0	17.1	13.6	15.5
95.0% CI	[18.5–31.0]	[4.6–32.6]	[6.7–31.2]	[5.2–25.2]	[11.6–20.0]
Economic constraints	25.6	64.0	25.7	27.3	29.2
95.0% CI	[19.5–32.2]	[44.6–81.3]	[12.8–41.3]	[15.3–41.2]	[24.1–34.6]
IDUs	62.8	76.0	20.0	25.0	52.8
95.0% CI	[55.6–69.7]	[57.7–90.3]	[8.6–34.6]	[13.5–38.7]	[47.1–58.6]
Migration	9.4	36.0	48.6	6.8	16.2
95.0% CI	[5.6–14.1]	[18.7–55.4]	[32.4–64.9]	[1.35–16.0]	[12.2–20.7]
<i>Reasons for insufficiency of legal policy</i>					
Conflicting legal policy	53.9	56.0	28.6	54.5	51.1
95.0% CI	[46.6–61.1]	[36.6–74.5]	[15.0–44.4]	[39.9–68.9]	[45.3–56.9]
Limitations of funding	36.7	56.0	20.0	22.7	34.2
95.0% CI	[29.8–43.8]	[36.6–74.5]	[8.6–34.6]	[11.7–36.1]	[28.8–39.8]
Lack of human resources	17.8	4.0	17.1	9.1	15.1
95.0% CI	[12.6–23.7]	[0.0–15.0]	[6.7–31.2]	[2.5–19.2]	[11.2–19.5]

SPT — St. Petersburg; Len — Leningrad oblast; Klg — Kaliningrad oblast; Arkh — Arkhangelsk oblast; IDUs — injecting drug users.

Suggestions for improvement of the HIV/TB epidemic in the specific region

Characteristics/regions	SPT N=180 (%)	Len N=25 (%)	Klg N=35 (%)	Arkh N=44 (%)	Total N=284 (%)
<i>Factors affecting improvement of the HIV/TB epidemic in the specific area*</i>					
Population well are growth	36.7	16.0	22.9	31.8	32.4
95.0% CI	[29.8–43.8]	[4.6–32.6]	[4.9–27.6]	[19.0–46.2]	[27.1–38.0]
Public awareness of HIV and TB	51.7	64.0	48.6	22.7	47.9
95.0% CI	[44.4–58.9]	[44.6–81.3]	[32.4–64.9]	[11.7–36.1]	[42.1–53.7]
ART coverage increase	55.6	76.0	60.0	20.5	52.5
95.0% CI	[48.3–62.7]	[57.7–90.3]	[43.5–75.4]	[10.0–33.5]	[46.7–58.2]
TB chemoprophylaxis increase in PLWH	36.7	28.0	28.6	9.1	30.6
95.0% CI	[29.8–43.8]	[12.5–46.8]	[15.0–44.4]	[2.5–19.2]	[25.4–36.1]
Adequate active TB treatment in HIV	62.8	28.0	42.9	9.1	48.9
95.0% CI	[55.6–69.7]	[12.5–46.8]	[27.2–59.3]	[2.5–19.2]	[43.2–54.8]
<i>Recommendations for enhancing TB service acceptability for PLWH</i>					
Improve transportation access	10.6	40.0	11.4	9.1	13.0
95.0% CI	[6.5–15.5]	[22.0–59.5]	[3.2–23.9]	[2.5–19.2]	[9.4–17.2]
Change schedule of TB dispensaries and AIDS Centers	1.7	0.0	0.0	4.5	1.8
95.0% CI	[0.32–4.1]	[3.8–3.8]	[2.7–2.7]	[0.5–12.6]	[0.6–3.6]
Establishment of low-threshold centers	42.8	32.0	37.1	13.6	36.6
95.0% CI	[5.7–50.1]	[15.5–51.2]	[22.1–53.6]	[5.2–25.2]	[31.1–42.3]
Strengthen stakeholder interactions	16.7	20.0	25.7	40.9	21.8
95.0% CI	[11.6–22.5]	[15.5–51.2]	[12.8–41.3]	[27.0–55.6]	[17.2–26.8]

*Responses «it is difficult to answer» have not been included in the table.

SPT — St. Petersburg; Len — Leningrad oblast; Klg — Kaliningrad oblast; Arkh — Arkhangelsk oblast; HIV — human immunodeficiency virus; TB — tuberculosis; ART — antiretroviral therapy; PLWH — people living with human immunodeficiency virus; AIDS — acquired immunodeficiency virus.

Freely written respondent suggestions on improving TB care for PLWH can be divided into several categories (Table 5). There is an abundance of suggestions for optimizing inpatient care for HIV/TB coinfecting patients. In Saint-Petersburg, in order to ensure timely hospitalization for those in need, an expansion of the city in-patient hospital for the treatment of TB in HIV patients is proposed. Also, specialists point to the formality of measures for forced treatment of smear positive patients, who evade hospitalization, and recommend strengthening these measures on juridical bases. Additionally, in Saint-Petersburg, respondents suggested the establishment of departments for differential diagnosis in TB hospitals. Providers suggested to avoid supply disruptions of TB and antiretroviral medicines (especially in Saint-Petersburg), increase patient controllability during receiving ART and TB treatment, trace the occurrence and timely correction of adverse events associated with TB chemotherapy, as well as enhance the diagnostic capacity of TB facilities by

equipping them with mobile computer tomographs (CT) and expanding the availability of CT examinations of patients.

Providers suggested to avoid supply disruptions of TB and antiretroviral medicines (especially in Saint Petersburg), increase patient controllability during receiving ART and TB treatment, trace the occurrence and timely correction of adverse events associated with TB chemotherapy, as well as enhance the diagnostic capacity of TB facilities by equipping them with mobile computer tomographs (CT) and expanding the availability of CT examinations of patients.

Study participants emphasize the importance of patient-centered interventions in PLWH, solving not only medical, but also socio-psychological challenges and increasing their adherence to treatment using various incentives (covering travel expenses, giving food packages) and individually considering the level of adaptation to society of each patient.

Table 5

Recommendations for enhancing HIV/TB collaborative services

Patient-centered approaches	<ul style="list-style-type: none"> • Provide psycho-social and narcological support for HIV/TB coinfecting inpatients; • free of charge use of public transportation to and from TB facilities for patients during the entire treatment period; • increase TB treatment adherence in outpatients belonging to vulnerable groups, providing them with food packages; • involve charitable organizations to participate in TB case finding amongst vulnerable groups; • differentiated approach to patients with different social adaptations in society
Enhancing of interaction between different TB facilities and their departments	<ul style="list-style-type: none"> • Improve outpatient clinic preparation of patients for admission to TB hospitals for inpatient treatment (Leningrad oblast); • enhance interactions inside the TB services system: between out- and in-patient facilities, TB dispensaries, municipal TB doctors, TB labs, TB hospitals, etc. (Leningrad oblast)
Enhancement of inpatient care in HIV/TB coinfecting subjects	<ul style="list-style-type: none"> • Increase the number of wards in TB hospitals for patients with HIV (Saint-Petersburg); • ensuring timely hospitalization of HIV/TB coinfecting patients in TB hospitals without waiting in hospitalization queues (St. Petersburg); • strengthen the forced hospitalization of smear-positive patients evading hospitalization; • open departments or wards in TB hospitals for providing differential diagnosis for patients with HIV in compliance with the requirements of TB infectious control; • increase the diagnostic capacity of head TB dispensaries and regional infectious diseases hospitals by provision of mobile CT and widening of availability of CT examinations; • avoid supply disruptions of TB, antiretroviral, pathogenetic and symptomatic medicines; • provision for treatment of comorbidities in patients with HIV/TB; • timely prevention of occurrence and correction of side effects; • ensure the controllability of ART and TB treatment in TB facilities
Increase motivation of health-care workers in different medical facilities to enhance TB care in PLWH	<ul style="list-style-type: none"> • Recognize healthcare workers in the primary healthcare system for each timely TB case discovery (cash bonuses, certificates, thanks); • recognize health providers in TB facilities for each positive TB outcome; • carry out measures to reduce emotional burnout in TB healthcare workers; • motivate specialists at AIDS Centers to control patient adherence to ART and increase the coverage and involvement of patients in TB prevention therapy; • increase duration of standard doctor's appointment time for HIV/TB coinfecting patients

HIV — human immunodeficiency virus; TB — tuberculosis; ART — antiretroviral therapy; CT — computer tomography; AIDS — acquired immunodeficiency virus; ART — antiretroviral therapy; PLWH — people living with human immunodeficiency virus.

Respondents additionally pointed out the importance of interactions not only between different stakeholders, but also between various TB facilities (TB hospitals, dispensaries, polyclinics, municipal TB doctors, TB labs, etc). In Leningrad oblast, there is a need to improve the interaction between municipal TB doctors, regional TB dispensaries and TB hospitals, especially between the outpatient and inpatient units for preparation of patient hospitalization.

Discussion

The qualitative study was conducted in the NWFD of Russia, which contains 11 federal entities. According to HIV/TB incidence data from 2019, the NWFD ranked second for incidence among 8 federal districts (4.6 per 100,000 population), after the Central Federal District

(3.6 per 100,000 population). Meanwhile in the NWFD, the HIV/TB prevalence is very uneven, so the authors selected four different regions guided by features of the HIV/TB, HIV, and TB epidemics, which were mentioned in our previous studies [17–19]. The barriers identified by our respondents were similar to those indicated in other countries; they are related to geographical and economic constraints, as well as to health system barriers [20–23].

Of the four regions included in the study, the most compact, after St. Petersburg, is the Kaliningrad oblast. Adequate availability of medical care is most difficult to achieve in the regions of Arkhangelsk and Leningrad, due to the vastness of the territories and the scattering of settlements. But in the Kaliningrad oblast, migration flow has increased in recent years in comparison to the other regions which was noted by respondents based in one.

Economic development throughout the NWFD regions is also very uneven, which influences HIV/TB collaborative measures: it is highest in St. Petersburg and the Leningrad oblast, but in Kaliningrad and Arkhangelsk oblasts, relatively weak.

Intersectoral collaboration in tackling TB in HIV is crucial, especially cooperation between TB dispensaries and AIDS Centers [24]. In Russia, TB dispensaries were established at the beginning of the 20th century and were well-funded during the Soviet period. AIDS Centers appeared a century later due to the progression of the HIV epidemic. Historically, cooperation between these two establishments presented with difficulties, mainly due to the conservatism and inflexibility of the TB control system. Presently, however, strong collaboration exists between TB and HIV/AIDS institutions in all regions. So, we believe that the opposite opinion of respondents in the Leningrad oblast does not correspond to reality: in the oblast, the Regional AIDS Center was established much later than in other regions. In the absence of a Regional AIDS Center, there was a strong contact and collaboration between TB facilities and infectious diseases doctors in all municipalities, which were not lost after the appearance of the Regional AIDS Center.

Cooperation between NGOs and TB facilities has remained unresolved, which was indicated by most respondents. TB dispensaries are traditionally inflexible to strong collaboration with NGOs in comparison to AIDS Centers, which have worked closely with NGOs from the beginning of their establishment.

Another rather serious obstacle is the weak engagement of TB dispensaries and AIDS Centers with narcological dispensaries, which was also indicated by respondents. In fact, in the Russian Federation, narcological dispensaries interact infrequently with other medical or non-medical facilities, especially with AIDS Centers, TB dispensaries and the prison system.

Respondent suggestions reflect shortcomings in the provision of TB measures in general, which ultimately accumulate and significantly reduce the effectiveness of TB services in PLWH in the whole NWFD of Russia. Interestingly, the recommendations mentioned increasing healthcare worker motivation to improve TB measures not only in the TB facilities, but also in the primary healthcare system, encouraging and recognizing polyclinic specialists, family doctors, and medical assistants for each identified TB case. This approach is justified, because according to our data, the majority of TB cases in PLWH are found in primary health care facilities [19]. Also, participants suggested recognizing TB doctors for each positive TB outcome, which would be a strong motivator for TB specialists. It was also suggested to increase the motivation of infectious disease physicians in the AIDS Centers to better control ART and improve TB chemoprophylaxis coverage in PLWH.

Conclusion

Thus, according to the health providers' opinion the current provisions of TB services for PLWH are imperfect. In order to enhance the TB system, there would need to be strengthened stakeholder intersectoral collaboration, including penitentiary system, improved the work with migrants and injecting drug users, the provision of full ART and TB chemoprophylaxis, effective and affordable TB treatment in patients with HIV, as well as the establishment of low-threshold centers and full funding of TB measures.

Acknowledgments. To all managers and responders of TB facilities in Saint Petersburg, Leningrad, Kaliningrad and Arkhangelsk oblasts who participated and supported the study.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

References

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. who.int/tuberculosis/tb-reports/tuberculosis/2021. Date of access: 14.11.2021.
2. Васильева И.А., Белювский Е.М., Борисов С.Е., Синицын М.В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (9): 8–18. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18>. [Vasil'eva I.A., Belilovskij E.M., Borisov S.E., Sinicyn M.V. Tuberculosis with concurrent HIV-infection in the Russian Federation and the world. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2017; 95 (9): 8–18. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18> (In Russ.)].
3. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (3): 13–19. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19>. [Nechaeva O.B. Tuberculosis epidemic situation among HIV-positive people in the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2017; 95 (3): 13–19. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19> (In Russ.)].
4. Zinatsa F., Engelbrecht M., van Rensburg A.J., Kigozi G. Voices from frontline: barriers and strategies to improve tuberculosis infection control in primary health care facilities in South Africa. *BMC Health Serv. Res.* 2018; 18 (1): 269. doi: 10.1186/s12913-018-3083-0.
5. Samrith W., Rahman M., Harun-Or-Rashid M., Sakamoto J. Trends and barriers to HIV testing among tuberculosis patients in Prey Kabas operational district, Takeo province, Cambodia. *Asia Pac. J. Public Health* 2015 Mar; 27 (2): .NP789-97. doi: 10.1177/1010539512445190. Epub 2012 May 16.
6. Yodi V., Riris A.A., Pierre L., Marleen B., van der Stuyft P. Barriers for introducing HIV testing among tuberculosis patients in Jogja-

- karta, Indonesia: a qualitative study. BMC Public Health 2008; 8 (385). doi: 10.1186/1471-2458-8-385.
7. Valverde E.E., Beer L., Johnson Ch.H., Baugher A. Changes in perceived discrimination in healthcare settings reported by HIV patients in the United States from 1996 to 2011-2013. AIDS 2018; 32 (14): 2075–2076. doi: 10.1097/QAD.0000000000001908.
 8. Okot-Chono R., Mugisha F., Adatu F., Madraa E., Dlodlo R., Fujiwara P. Health system barriers affecting the implementation of collaborative TB-HIV services in Uganda. Int. J. Tuberc. Lung Dis 2009; 13 (8): 955–961.
 9. Naychi Htet Htet Lin Aung, Kyaw Thu Soe, Kumar A.M.V., Saw Saw, Si Thu Aung. What are the barriers for uptake of antiretroviral therapy in HIV-infected tuberculosis patients? A mixed-methods study from Ayeyarwady region, Myanmar. Trop. Med. Infect. Dis. 2020; 5 (41). doi: 10.3390/tropicalmed5010041.
 10. De Schacht C., Mutaquiha C., Faria F., Castro G., Manaca N., Manhica I., Cowan J. Barriers to access and adherence to tuberculosis services, as perceived by patients: a qualitative study in Mozambique. PloS One 2019; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219470>.
 11. Wachira J., Naanyu V., Genberg B., Koech B., Acinyi J., Kamence R., Ndege S., Siika A.M., Kimayo V.S., Braitstein P. Health facility barriers to HIV linkage and retention in Western Kenya. BMC Health Service Research 2014; 14: 646. <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/14/646>.
 12. Pascoe S.J.S., Scott N.A., Fong R.M., Murphy J., Huber A.N., Moolala A., Gorgens M., Rosen S., Wilson D., Pillay Y., Fox M.P., Fraser-Hurt N. «Patients are not the same, so we cannot treat them the same» — a qualitative content analysis of provider, patient and implementer perspectives on differentiated service delivery models for HIV treatment in South Africa. JIAS 2020; 23: e25544. doi:10.1002/jia.2.25544.
 13. Kadia B.M., Akah T.N.F., Dimala C.A., Smith A. Barriers to and enablers of uptake of and adherence to antiretroviral therapy in the context of integrated HIV and tuberculosis treatment among adults in sub-Saharan Africa: a protocol for systematic literature review. BMJ Open 2019; 9: e031789. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031789.
 14. The barriers of the TB treatment access by the view of patients living with HIV. <https://evanetwork.ru/.../Bareryi-v-dostupek-lecheniyu-tuberkuleza-glazami-patsientov>. Date of access: 02.03.2019.
 15. Гашенко А.В. Комплексное социально-эпидемиологическое изучение распространения туберкулеза в современных условиях. Сибирский медицинский журнал 2008; 8: 60–62 [Gashenko A.V. Complex social-epidemiological study of the spreading the tuberculosis in modern condition. Sibirskij medicinskij zhurnal 2008; 8: 60–62 (In Russ.)].
 16. Sarang A., Rhodes T., Sheon N. Systemic barriers accessing HIV treatment among people who inject drugs in Russia: a qualitative study. Health Policy and Planning 2013; 28: 681–691. doi: 10.1093/heapol/czs107.
 17. Загдын З.М. Тенденции и взаимообусловленность эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции и туберкулезу на Северо-Западе России (аналитический обзор). Уральский медицинский журнал 2019; 3 (171): 92–100 doi: 10.25694/URMJ.2019.03.30. [Zagdy'n Z.M. The HIV and TB epidemic tendency and their correlation in North-West region of Russia (analytical review). Ural'skij medicinskij zhurnal 2019; 3 (171): 92–100 doi: 10.25694/URMJ.2019.03.30 (In Russ.)].
 18. Загдын З.М. Двойная инфекция ВИЧ/туберкулез. Особенности распространения на Северо-Западе России. Туберкулез и социально значимые заболевания 2019; 1: 50–57. [Zagdy'n Z.M. HIV/TB dualinfection. Features of its prevalence in the North-West of Russia. Tuberkulez i social'no znachimye zabolovaniya 2019; 1: 50–57 (In Russ.)].
 19. Загдын З.М. Организация выявления туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации с высоким уровнем ее распространенности. Э-журнал «Социальные аспекты здоровья населения». doi: <https://dx.doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-2-8>. Дата посещения: 14.03.2020. [Zagdy'n Z.M. Organization of tuberculosis screening among HIV-infected patients in the Russian regions with high HIV prevalence. E-journal «Social'ny'e aspekty' zdorov'ya naseleniya» doi: <https://dx.doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-2-8>. Date of access: 14.03.2020 (In Russ.)].
 20. Wajanga B.M.K., Peck R.N., Kalluvya S., Fitzgerald D.W., Smart L.R., Downs J.A. Healthcare worker perceived barriers to early initiation of antiretroviral and tuberculosis therapy among Tanzanian inpatients. PLoS ONE 2014; 9: e8758.
 21. Skinner D., Claassens M. It's complicated: why do tuberculosis patients not initiate or stay adherent to treatment? A qualitative study from South Africa. BMC Infect Dis. 2016; 16: 712. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2054-5>. PMID: 2788764614.
 22. Da Silva R.D., de Luna F.D.T., de Araújo A.J., Camêlo E.L.S., Bertolozzi M.R., Hino P., Lacerda Sh.N.B., Fook S.M.L., de Figueiredo T.M.R.M. Patients' perception regarding the influence of individual and social vulnerabilities on the adherence to tuberculosis treatment: a qualitative study. BMC Public Health 2017; 17: 725. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4752-3> PMID: 2892738615.
 23. Ngwenya N., Gumede D., Shahmanesh M., Mc Grath N., Grant A., Seeley J. Community perceptions of the socio-economic structural context influencing HIV and TB risk, prevention and treatment in a high prevalence area in the era of antiretroviral therapy. Afr. J. AIDS Res. 2018; 17: 72–81. <https://doi.org/10.2989/16085906.2017.1415214>. PMID: 29504507.
 24. Freidland G., Harries A., Coetzee D. Implementation issues in tuberculosis/HIV program collaboration and integration: 3 case studies. J. Infect. Dis. 2007; 196 (Suppl. 1): S14–S23.

Received by the Editor 11.10.2021

Authors' information:

Zinaida Zagdyn — MD, PhD, senior research scientist, scientific-methodological department (HIV/TB field) of Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Health Ministry of the Russian Federation; 191036, St. Petersburg, Ligovsky pr., 2–4; e-mail: dinmetyan@mail.ru; ORCID 0000-0003-1149-5400;

Anastasiya Kulizskaya — MD, PhD, head organizational-methodological department of the Arkhangelsk oblast regional TB dispensary; 163002, Arkhangelsk, Novgorodskaya street, 28; e-mail: tub29@rambler.ru;

Evgeniy Turkin — head doctor of regional TB dispensary of Kaliningrad oblast; Kaliningrad, ul. Dubovaya alleya, 5; e-mail: pt-disp@infomed39.ru;

¹ *Yuriy Korneev* — MD, PhD, head doctor of Regional TB dispensary of Leningrad oblast; 188560, Leningrad region, Slantsevsky district, Slantsy city, Lenin st., 20; e-mail: tublo@yandex.ru;

Yimeng Zhao — student of the University of Michigan Medical School, Ann Arbor, 48109 Michigan, USA; e-mail: zhaoyime@umich.edu; ORCID: 0000-0002-4217-7061;

¹ *Zaytsev Andrey Victorovich* — head doctor of TB dispensary N 2, St. Petersburg; e-mail: ptd2@zdrav.spb.ru;

¹ *Alekseev Dmitriy Yurevich* — MD, PhD, deputy head doctor on the clinical part of TB dispensary N 3, St. Petersburg; e-mail: ptd3@zdrav.spb.ru; ORCID 0000-0002-6303-4430;

¹ *Zaytseva Elena Valerievna* — MD, PhD, head of polyclinic department of TB dispensary N 5; e-mail: ptd5@zdrav.spb.ru;

¹ *Grigoreva Galina Vladimirovna* — head of TB dispensary N 8, St. Petersburg; e-mail: ptd8@zdrav.spb.ru;

¹ *Schedrina Svetlana Valentinovna* — head doctor of TB dispensary N 11, St. Petersburg; e-mail: ptd11@zdrav.spb.ru;

¹ *Schevyreva Elena Vladimirovna* — head doctor of TB dispensary N 12; e-mail: elena_aq@tut.by;

¹ *Zhevago Ludmila Michaylovna* — head doctor TB dispensary N 14; e-mail: ptd14@zdrav.spb.ru;

¹ *Molodych Zoya Aleksandrovna* — head doctor of TB dispensary N 15, St. Petersburg; e-mail: ptd15@zdrav.spb.ru;

¹ *Synitsyn Aleksandr Valerievich* — head of TB dispensary N 16; e-mail: ptd16@bk.ru, ptd16@zdrav.spb.ru;

¹ *Novitskaya Irina Nikolaevna* — head of TB dispensary N 17, St. Petersburg; e-mail: ptd17@zdrav.spb.ru;

Evgeniy Sokolovich — MD, doctor of medicine, professor, deputy director on science of Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopolmonology, 191036, St. Petersburg, Ligovsky pr., 2–4, professor at the hospital surgery of St. Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, University Embankment, 7–9; e-mail: sokole@mail.ru; ORCID 0000-0003-4794-0588;

Piotr Yablonskiy — MD, doctor of medicine, professor, director of Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopolmonology; 191036, St. Petersburg, Ligovsky pr., 2–4; the first prorector on medical activities of St. Petersburg State university; 199034, St. Petersburg, University Embankment, 7–9; e-mail: piotryablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

Contact information:

Zagdyn Zinaida Moiseevna — MD, PhD, senior research scientist, scientific-methodological department (HIV/TB field) of Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopolmonology, Health Ministry of the Russian Federation; 191036, St. Petersburg, Ligovsky pr., 2–4; e-mail: dinmetyan@mail.ru; ORCID 0000-0003-1149-5400.

¹ Authors' occupation positions correspond to those for the study period.

Вентиляционная функция легких и качество жизни пациентов после перенесенного туберкулеза легких

М.И. Чушкин, Л.А. Попова, Е.А. Шергина, Н.Л. Карпина

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

Ventilation function of lung and quality of life after cured pulmonary tuberculosis

M. Chushkin, L. Popova, E. Shergina, N. Karpina

Central TB Research Institute, Moscow

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

В легких пациентов, излеченных от туберкулеза, сохраняются необратимые морфологические изменения, которые в 33–94% случаев вызывают вентиляционные нарушения, приводящие к ухудшению качества жизни. **Цель исследования:** изучение вентиляционной функции легких у пациентов с посттуберкулезными изменениями (ПТИ) и ее связь с качеством жизни. **Материалы и методы исследования:** 330 пациентам (204 мужчины и 126 женщин в возрасте 20–82 лет) выполнены: спирометрия (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ, СОС_{25–75}), бодиплетизмография (ОЕЛ, ООЛ, ФОЕЛ, Евд) и анкетирование (mMRC, SGRQ). **Результаты исследования.** Вентиляционные нарушения выявлены у 52,1% пациентов: у 36,4% — обструктивные, у 9,1% — рестриктивные, у 6,7% — смешанные. Значительная одышка (по анкете mMRC) обнаружена у 13,0% пациентов, значительная симптоматика (по анкете SGRQ) — у 32,8% обследованных. Показана корреляционная связь между показателями легочной функции и показателями качества жизни. **Заключение.** Учитывая высокую частоту вентиляционных нарушений и снижения качества жизни, пациентам, излеченным от туберкулеза легких, необходимы систематический спирометрический контроль и легочная реабилитация.

Ключевые слова: туберкулез легких, посттуберкулезные изменения, вентиляционная функция легких, спирометрия, качество жизни

Summary

In the lungs of patients cured of tuberculosis, morphological changes persist, which in 33–94% of cases lead to ventilation disorders and deterioration of the quality of life. **Objective:** to study the ventilation function of the lungs in patients with post-tuberculosis changes and its relationship with the quality of life. **Materials and methods:** 330 patients (204 males and 126 females aged 20–82) performed spirometry (FVC, FEV₁, PEF, MMEF) and bodyplethysmography (TLC, RV, FRC, IC). Quality of life was studied with mMRC and SGRQ. **Results.** Pulmonary impairment was revealed in 52.1% patients: in 36.4% of cases — obstructive, in 9.1% — restrictive, and in 6.7% — mixed impairment. Significant dyspnea (according to mMRC) was seen in 13.0% of cases. Impaired health-related quality of life (according to SGRQ) — in 32.8% of cases. There are correlations between pulmonary function parameters and quality of life. **Conclusion.** Taking into account the high frequency of ventilation disorders and impairment of quality of life, patients cured from pulmonary tuberculosis need regular spirometric monitoring and pulmonary rehabilitation.

Key words: pulmonary tuberculosis, posttuberculosis changes, ventilation function of the lungs, spirometry, quality of life

Введение

Поражение бронхолегочного аппарата при туберкулезе отличается большим морфологическим разнообразием. В основе специфического воспаления лежат отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция, обтурация бронхов мокротой, деструкция их стенок с последующим развитием эмфиземы, фиброзных изменений легочной ткани, бронхоэктазов и полостей распада, то есть грубых нарушений эластичности и архитектоники легочной ткани, локальных нарушений проницаемости альвеолокапиллярной мембраны и изменений сосудистого русла легких. Морфологические изменения легких неизменно влекут за собой вентиляционные (обструктивные и рестриктивные) функциональные нарушения, диффузионные и перфузионные расстройства газообмена. Распространенность нарушений функции дыхания по данным разных авторов составляет 33–94% среди больных активным туберкулезом органов дыхания. Грубые морфологические изменения ткани легких носят необратимый характер и сохраняются у пациентов после клинического выздоровления в виде деформации бронхиального дерева, участков повышенной и/или сниженной растяжимости легких с редукцией функционирующей легочной ткани [1–4].

У значительной части больных, перенесших туберкулез, остаются стойкие нарушения респираторной функции, которые не могут не отражаться на клиническом состоянии пациентов и качестве их жизни. Несмотря на то, что интерес к вопросам клинко-функционального состояния пациентов с посттуберкулезными изменениями (ПТИ) в последние годы возрастает, публикаций на эту тему в отечественной и зарубежной литературе недостаточно.

Цель исследования

Целью настоящего исследования было изучение характера и частоты функциональных нарушений у пациентов с посттуберкулезными изменениями легких и их связи с качеством жизни.

Материалы и методы исследования

Амбулаторно обследованы 330 пациентов в возрасте от 20 до 82 лет, перенесших туберкулез и состоящих в III группе диспансерного учета. Критерии включения: наличие в анамнезе туберкулеза легких, отсутствие признаков активности туберкулеза на момент исследования. Критерии исключения: наличие признаков обострения хронических легочных или сердечно-сосудистых заболеваний, наличие ВИЧ-инфекции.

По данным анамнеза и медицинской документации более половины исследованных пациентов (55,8%)

Таблица 1

Характеристика пациентов с посттуберкулезными изменениями (n=330)

Характеристика	Значение
Возраст, годы	50,1±14,4*
Мужчины/женщины	204/126
Индекс массы тела, кг/м ²	24,0±4,4*
<i>Статус курения, абс. число (%)</i>	
Курящие	163 (49,4)
Бросившие курить	120 (36,4)
Никогда не курили	47 (14,2)
Индекс курения, пачко-лет	27,1±20,2*

* M±SD.

в период активного заболевания туберкулезом являлись бактериовыделителями.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

С целью изучения нарушений вентиляционной функции легких выполнялись спирометрия и бодиплетизмография согласно рекомендациям ATS/ERS 2005 [5, 6]. Анализировали следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), пиковая скорость форсированного выдоха (ПСВ), средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ (СОС_{25–75}), общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ) и их отношение (ООЛ/ОЕЛ), функциональная остаточная емкость легких (ФОЕЛ) и емкость вдоха (Евд). Функциональные параметры оценивались в процентах должной величины (% д.в.), рассчитанной по формулам Европейского общества угля и стали [7].

Нарушение вентиляционной функции диагностировали при значениях ОФВ₁ менее 80% д.в. [8]. Степень нарушения определяли по классификации Европейского респираторного общества [9]: при значениях ОФВ₁ 70–79% д.в. — легкая степень, 60–69% д.в. — умеренная, 50–59% д.в. — среднетяжелая, 35–49% д.в. — тяжелая, менее 35% д.в. — очень тяжелая степень нарушения вентиляционной функции. При ОФВ₁/ФЖЕЛ <70% нарушения вентиляции относили к обструктивному типу, при ОЕЛ <80% д.в. — к рестриктивному, смешанные нарушения определяли при сочетании изменений обструктивного и рестриктивного типов [10–12].

Исследования выполняли на аппарате «Master Screen Pneumo» фирмы «Viasys Healthcare» (США).

Для анализа клинических проявлений остаточной легочной патологии применяли анкетирование пациентов. Наличие одышки и ее выраженность оценивали

по модифицированной шкале Британского Совета по медицинским исследованиям (mMRC). Степень одышки II и более считали значительной [11, 13]. Качество жизни оценивали с помощью адаптированной анкеты госпиталя Святого Георга (SGRQ), которая состоит из трех компонентов: выраженность патологических симптомов (SGRQ-Symptom), физическая активность (SGRQ-Activity) и влияние (SGRQ-Impact). Для общей оценки состояния пациентов использовали сумму баллов, подсчитанных при ответах на все вопросы анкеты (SGRQ-Total) [14–16]. Референсные значения для компонента SGRQ-Symptom — 5–9 баллов (в среднем 7), для компонента SGRQ-Activity — от 6 до 15 баллов (в среднем 10), для компонента SGRQ-Impact — от 2 до 4 баллов (в среднем 3); нормальные значения для SGRQ-Total — от 4 до 8 баллов (в среднем 6) [17]. При величине SGRQ-Total более 25 баллов пациента считали симптоматическим, то есть имеющим значительную патологическую симптоматику [13].

Статистическая обработка полученного фактического материала выполнена с помощью программы Medcalc v. 18.2.1. Вычисляли среднюю арифметическую величину и среднее квадратичное отклонение показателей ($M \pm \sigma$). Достоверность различий одноименных количественных показателей определяли при помощи парного t-критерия Стьюдента. Для определения диагностической ценности показателей применяли ROC-анализ. Для определения точки разделения использовали максимальную сумму чувствительности и специфичности. Для определения взаимосвязи факторов использовали корреляционный анализ. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При исследовании вентиляционной функции легких у пациентов, излеченных от туберкулеза, средние значения показателей оказались в пределах нормы (табл. 2).

Однако при индивидуальном анализе результатов спирометрии и бодиплетизмографии только у половины пациентов (158/330 — 47,9%) все функциональные показатели были в пределах нормальных значений. У другой половины (172/330 — 52,1%) выявили нарушения вентиляционной функции: в большинстве случаев — по обструктивному типу (120/330 — 36,4%), значительно реже — по рестриктивному (30/330 — 9,1%) и смешанному (22/330 — 6,7%) типам. То есть вентиляционные нарушения у пациентов с ПТИ носят преимущественно обструктивный (142/330 — 43,0%) и, втрое реже, — рестриктивный характер (52/330 — 15,8%) (табл. 3).

Распространенность обструктивных нарушений отличалась в разных возрастных категориях: у боль-

Таблица 2

Показатели спирометрии и бодиплетизмографии у пациентов с посттуберкулезными изменениями (n=330)

Показатель	Среднее значение, абс. ($M \pm \sigma$)	Среднее значение, % д.в. ($M \pm \sigma$)
ФЖЕЛ, л	3,9 \pm 1,4	97,7 \pm 21,4
ОФВ ₁ , л	2,8 \pm 1,1	84,8 \pm 24,6
ПСВ, л/сек	6,3 \pm 2,5	79,1 \pm 27,1
МОС _{25–75} , л/с	2,3 \pm 1,4	59,6 \pm 32,1
ОЕЛ, л	6,1 \pm 1,6	97,5 \pm 17,8
ФОЕЛ, л	3,5 \pm 1,1	109,1 \pm 28,0
ООЛ, л	2,1 \pm 0,7	101,3 \pm 30,3
Евд, л	2,6 \pm 0,9	–

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ПСВ — пиковая скорость форсированного выдоха; МОС_{25–75} — средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ; ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; ФОЕЛ — функциональная остаточная емкость легких; Евд — емкость вдоха.

ных старше 40 лет обструктивные нарушения обнаруживали в 51,0% случаев, а у более молодых значительно реже — в 19,3% случаев ($p < 0,001$).

Более редкие рестриктивные нарушения в нашем исследовании были отмечены у 52/330 — 15,8% пациентов: у 30/330 — 9,1% при снижении только ОЕЛ и у 22/330 — 6,7% при сочетании снижения ОЕЛ со сниженным ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Для оценки степени нарушения вентиляционной функции легких традиционно используется показатель ОФВ₁. В настоящем исследовании показано его снижение у 122/330 — 37,0% пациентов; в подавляющем большинстве случаев (87/330 — 26,0%) легкой, умеренной или среднетяжелой степени и только у 35/330 — 11,0% больных диагностирована тяжелая и очень тяжелая степень ее нарушения.

Для ответа на вопрос, является ли туберкулезный анамнез фактором риска функциональной патологии легких, необходимо сравнение ее частоты при ПТИ с общепопуляционными данными. В общей популяции частота нарушений функции легких по данным разных авторов колеблется в широком диапазоне — от 10,1 до 19,8% [8, 18]. В нашем исследовании частота обнаруженных вентиляционных расстройств у лиц с ПТИ (51,2%) более чем в два раза превышает максимальную описанную частоту аналогичных нарушений в общей популяции. Следовательно, перенесенный туберкулез является значительным фактором риска наличия нарушений функции дыхания, в первую очередь, бронхообструктивного характера [2, 19] и функциональные расстройства после перенесенного

Характер, частота и степень нарушений функции легких у пациентов с посттуберкулезными изменениями (n=330)

Показатель	Значение, абс. число (%)
<i>Характер нарушений функции легких</i>	
Нарушений нет (норма)	158 (47,9)
Обструктивные нарушения (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <70%)	120 (36,4)
Рестриктивные нарушения (ОЕЛ <80% д.в.)	30 (9,1)
Смешанные нарушения (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <70% и ОЕЛ <80% д.в.)	22 (6,7)
<i>Степень нарушения функции легких</i>	
ОФВ ₁ более 80% д.в. — норма	208 (63,0)
ОФВ ₁ 70–79% д.в. — легкая степень	30 (9,1)
ОФВ ₁ 60–69% д.в. — умеренная степень	33 (10,0)
ОФВ ₁ 50–59% д.в. — среднетяжелая степень	24 (7,3)
ОФВ ₁ 35–49% д.в. — тяжелая степень	22 (6,7%)
ОФВ ₁ <35 д.в. — очень тяжелая степень	13 (3,9)

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ОЕЛ — общая емкость легких.

туберкулеза необходимо рассматривать как «посттуберкулезные нарушения функции легких» [19–21].

Полученные в настоящем исследовании данные о преобладании в структуре функциональных нарушений при ПТИ бронхообструктивного звена подтверждают необходимость внесения в список льготных лекарственных препаратов для лечения больных легочным туберкулезом ингаляционных бронходилататоров [22].

Высокая частота нарушений функции легких у пациентов с ПТИ и высокая частота рецидивов туберкулеза у пациентов с нарушенной легочной функцией после уже перенесенного специфического процесса [20] свидетельствуют в пользу регулярного спирометрического контроля у данного контингента для своевременного выявления функциональных нарушений и принятия, при необходимости, профилактических мер.

Нарушение функции дыхательной системы у пациентов, перенесших туберкулезную инфекцию, неизбежно сопровождается соответствующей клинической симптоматикой и ухудшением качества жизни. По результатам анкетирования 43/330 — 13% пациентов с ПТИ имели жалобы на значительную одышку (mMRC ≥ 2). Отклонения в общем состоянии здоровья по данным анкеты Госпиталя Святого Георгия (SGRQ) в той или иной степени были зафиксированы у большинства исследованных пациентов. При этом величины по компонентам SGRQ-Symptom и SGRQ-Activity составили в среднем 26,7 и 28,0 баллов, SGRQ-Impact — 16,3 балла, а общая оценка (SGRQ-Total) составила в среднем 21,4 балла. Разница со средними нормальными значениями компонент в анкетах неко-

торых пациентов с ПТИ превышала 10 единиц. Только у трети (33,6%) всех анкетированных показатель SGRQ-Total составил менее 8 баллов, то есть находился в пределах референсных значений; также у 33,6% опрошенных — от 8 до 25 баллов и еще у трети пациентов (32,8%), в том числе у 42/330 — 12,7% пациентов со значительной одышкой, общий показатель был больше 25 баллов.

Для определения связи между объективными функциональными параметрами состояния легочной вентиляции и субъективными патологическими ощущениями пациентов с ПТИ по данным их анкетирования проведен корреляционный анализ. Как видно из табл. 4, наибольшую корреляцию показатели качества жизни имеют с интегральным показателем вентиляционной способности легких. Линейный регрессионный анализ показал, что ОФВ₁ описывает 31% изменчивости качества жизни и на каждый процентный пункт уменьшения ОФВ₁ общая оценка по анкете госпиталя Святого Георгия (SGRQ) увеличивается (ухудшается) на 0,45 единицы.

Анализ корреляционных связей между показателями бодиплетизмографии и показателями качества жизни (табл. 5) показывает отсутствие корреляции между ФЖЕЛ и показателями, полученными при анкетировании. Также из проведенного анализа видно отсутствие связи показателя ООЛ с выраженностью одышки (mMRC). Наиболее высока степень прямой корреляционной связи показателей качества жизни с бодиплетизмографическим показателем ООЛ/ОЕЛ, характеризующим гиперинфляцию легких на фоне бронхообструктивных расстройств: с mMRC — 0,49

Таблица 4

Корреляция показателей качества жизни и показателей спирометрии (n=330)

Показатель качества жизни	ФЖЕЛ, % д.в.	ОФВ ₁ , % д.в.	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	ПСВ, % д.в.	СОС ₂₅₋₇₅ , % д.в.
mMRC	-0,45*	-0,52*	-0,37*	-0,46*	-0,43*
SGRQ-Symptom	-0,40*	-0,53*	-0,41*	-0,45*	-0,46*
SGRQ-Activity	-0,47*	-0,52*	-0,30*	-0,48*	-0,42*
SGRQ-Impact	-0,45*	-0,52*	-0,32*	-0,45*	-0,41*
SGRQ-Total	-0,48*	-0,56*	-0,36*	-0,50*	-0,46*

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ПСВ — пиковая скорость форсированного выдоха; СОС₂₅₋₇₅ — средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ.

* p<0,05.

Таблица 5

Корреляция показателей качества жизни и показателей бодиплетизмографии (n=330)

Показатель качества жизни	ОЕЛ, % д.в.	ФОЕЛ, % д.в.	ФОЕЛ/ОЕЛ, %	ООЛ, % д.в.	ООЛ/ОЕЛ, %	Евд/ОЕЛ, %
mMRC	-0,33*	-0,10	0,36*	0,05	0,49*	-0,35*
SGRQ-Symptom	-0,25*	-0,01	0,30*	0,13*	0,44*	-0,31*
SGRQ-Activity	-0,36*	-0,01	0,30*	0,09*	0,53*	-0,36*
SGRQ-Impact	-0,32*	-0,06	0,36*	0,12*	0,50*	-0,36*
SGRQ-Total	-0,34*	-0,07	0,37*	0,12*	0,54*	-0,37*

ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; ФОЕЛ — функциональная остаточная емкость легких; Евд — емкость вдоха.

* p<0,05.

(p<0,05), с SGRQ-Symptom — 0,44 (p<0,05), с SGRQ-Activity — 0,53 (p<0,05), с SGRQ-Impact — 0,50 (p<0,05) и с SGRQ-Total — 0,54 (p<0,05).

Таким образом, показана достоверная корреляционная связь функциональных и клинических признаков дыхательных нарушений у пациентов с ПТИ.

Соотношение частоты встречаемости выраженной одышки (mMRC >2) с ухудшением качества жизни (SGRQ-Total >25) больных и степени снижения функционального показателя ОФВ₁ представлено на рис. 1.

На рис. 1 продемонстрировано синхронное нарастание частоты значительной одышки и общих клинических проявлений дыхательной патологии по мере снижения интегрального показателя легочной вентилиации.

Так, если у пациентов с нормальным уровнем ОФВ₁ значительную одышку и симптоматику наблюдали лишь в 3,4 и 15,9% соответственно, то при значении ОФВ₁ менее 35% д.в. — уже более чем в 90% случаев.

Клиническое проявление дыхательной недостаточности у пациентов с ПТИ в виде одышки при физической нагрузке сопровождается вынужденным снижением темпа ходьбы по сравнению со здоровыми людьми того же возраста или даже необходимостью делать остановки при спокойной ходьбе, что приводит

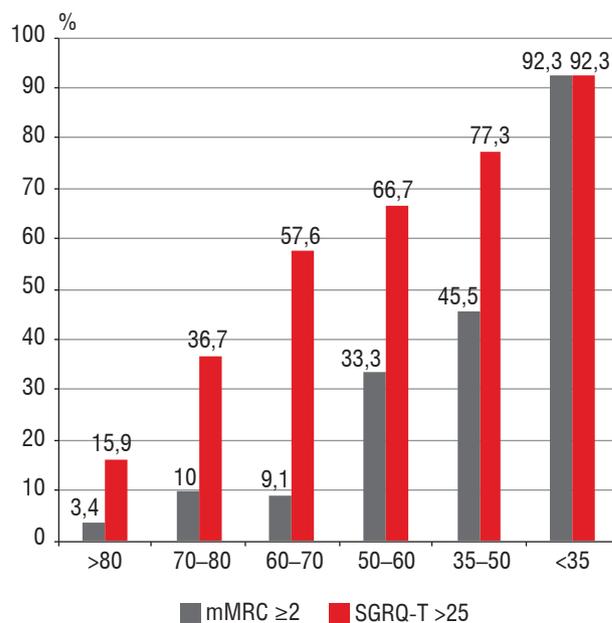


Рис. 1. Частота (в %) выраженной одышки и значительно сниженного качества жизни при различной степени снижения ОФВ₁.

Примечание: mMRC ≥ 2 — распространенность (частота) увеличения mMRC более 2 баллов; SGRQ-T > 25 — распространенность (частота) пациентов со значительной симптоматикой

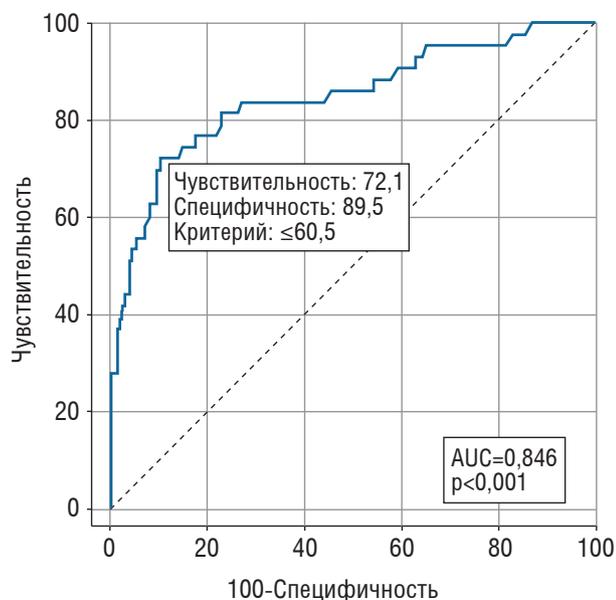


Рис. 2. ROC-анализ информативности функционального показателя ОФВ₁ для выявления значительной одышки (mMRC ≥ 2 баллов)

к значительному ограничению физической активности и, как следствие, ухудшению качества жизни. Следовательно, значительная одышка и снижение толерантности к физической нагрузке являются одним из показаний к проведению легочной реабилитации пациентам после перенесенного туберкулеза легких [23].

Для уточнения информативной ценности спирометрического показателя ОФВ₁ в диагностике одышки и снижения качества жизни у пациентов с ПТИ был применен ROC-анализ (рис. 2, 3).

Операционная характеристическая кривая наблюдателя с достаточно высокой достоверностью (площадь под кривой 0,846; $p < 0,001$) показала, что значительная одышка (mMRC ≥ 2 баллов) имеется у пациентов со значениями ОФВ₁ менее 60,5% д.в., то есть начиная со среднетяжелой степени нарушения легочной вентиляции пациенты ощущают выраженную одышку.

Согласно результатам ROC-анализа информативности ОФВ₁ для выявления симптоматических больных, при уменьшении показателя ниже 73,2% д.в. (площадь под кривой 0,805; $p < 0,001$), или даже при легкой степени вентиляционной недостаточности, у пациентов могут отмечаться значительные признаки снижения качества жизни.

По итогам проведенного исследования в незначительном проценте случаев возможно несовпадение выраженности функциональных расстройств с выраженностью клинических проявлений легочной патологии, что не идет вразрез с полученными ранее данными. В частности, по результатам исследования

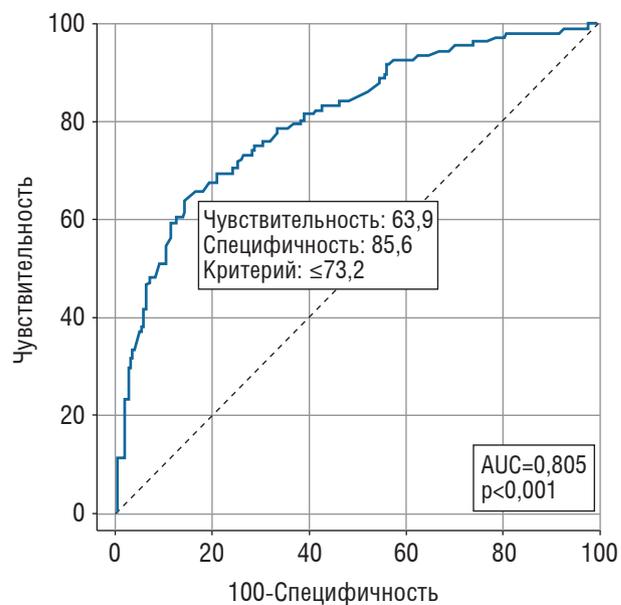


Рис. 3. ROC-анализ информативности функционального показателя ОФВ₁ для выявления симптоматических больных (SGRQ Total > 25 баллов)

ECLIPSE больные ХОБЛ с существенным нарушением дыхательной функции могут иметь незначительные клинические проявления легочной патологии, и, в то же время, при умеренных функциональных расстройствах пациентами может субъективно отмечаться существенная симптоматика [24]. Объяснение феномена частичного расхождения объективной инструментальной и субъективной оценки состояния дыхательной функции у пациентов с ПТИ по данным анкетирования в том, что на субъективную самооценку влияют как психологические и эмоциональные особенности пациентов, так и индивидуальные адаптационные возможности.

Заключение

Туберкулезный воспалительный процесс практически всегда сопровождается стойкими морфологическими изменениями бронхолегочного аппарата, влекущими за собой функциональные расстройства бронхообструктивного и/или рестриктивного характера. При клиническом излечении от туберкулеза, подразумевающим отсутствие активности процесса, полостей деструкции и бактериовыделения в мокроте, у 51,2% пациентов сохраняются вентиляционные дыхательные нарушения, а частота снижения качества жизни, документально подтвержденного анкетированием пациентов с посттуберкулезными изменениями, достигает 66,4%.

Наиболее информативными показателями, характеризующими функциональное состояние легких у па-

циентов с ПТИ, являются ОФВ₁ и ООЛ/ОЕЛ, а показателем, характеризующим качество жизни, — SGRQ-Total. Между объективными функциональными показателями и субъективными показателями качества жизни существует статистически подтвержденная корреляционная связь: при снижении показателя ОФВ₁ на каждый процентный пункт общая оценка по анкете госпиталя Святого Георга (SGRQ-Total) увеличивается на 0,45 единицы. Согласно ROC-анализу, с высокой степенью вероятности, у больных с посттуберкулезными изменениями легких значительная одышка и симптоматика возникают при значениях ОФВ₁ менее 60–70% д.в.

Следовательно, пациенты, считающиеся излеченными от туберкулеза легких, нуждаются в регулярном клиническом, спирометрическом, а при возможности,

и бодиплетизмографическом контроле с целью своевременного принятия профилактических мер и назначения легочной реабилитации для поддержания качества их жизни на возможно максимальном уровне.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

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

Финансирование. Статья не имела спонсорской поддержки.

Funding. The study was not sponsored.

Статья подготовлена в ходе выполнения темы НИР РК АААА-А17-117030610097-7.

Список литературы

1. Capone R.B., Capone D., Mafort T., Mogami R., Rodrigues R.S., Menna Barreto M., Rufino R. Tomographic Aspects of Advanced Active Pulmonary Tuberculosis and Evaluation of Sequelae following Treatment. *Pulm Med.* 2017; 2017: 9876768. doi: 10.1155/2017/9876768.
2. Allwood B.W., Myer L., Bateman E.D. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. *Respiration* 2013; 86 (1): 76–85. doi: 10.1159/000350917.
3. Allwood B.W., Gillespie R., Galperin-Aizenberg M., Bateman M. et al. Obstructive pulmonary disease in patients with previous tuberculosis: Pathophysiology of a community-based cohort. *Afr. Med. J.* 2017; 107 (5): 440–445. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i5.12118.
4. Ravimohan S., Kornfeld H., Weissman D. et al. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27: 170077. doi: 10.1183/16000617.0077-2017.
5. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
6. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 511–522. doi: 10.1183/09031936.05.0035005.
7. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 16: 5–40.
8. Mannino D.M., Ford E.S., Redd S.C. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *J. Intern. Med.* 2003; 254: 540–547.
9. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
10. Савушкина О.И., Черняк А.В. Клиническое применение метода бодиплетизмографии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2013; 32: 38–41 [Savushkina O.I., Cherniak A.V. Clinical application of the bodyplethysmography method. *Atmosphere. Pul'monologija i allergologija* 2013; 32: 38–41 (In Russ.)].
11. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2014; (3): 15–36 [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologija* 2014; (3): 15–36 (In Russ.)].
12. Miller M.R., Quanjer P.H., Swanney M.P., Ruppel G., Enright P.L. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients. *Chest* 2011; 139 (1): 52–59. doi: 10.1378/chest.10-0189.
13. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B.R., Chen R., Decramer M., Fabbri L.M., Frith P., Halpin D.M., López Varela M.V., Nishimura M., Roche N., Rodriguez-Roisin R., Sin D.D., Singh D., Stockley R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Agustí A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (5): 557–582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
14. Шмелев Е.И., Беда М.В., Jones P.W., Thwaites R., Чучалин А.Г. Качество жизни больных ХОБЛ. *Пульмонология* 1998; (2): 79–81. [Shmelev E.I., Beda M.V., Jones P.W., Thwaites R., Chuchalin A.G. Quality of life in COPD patients. *Pul'monologija* 1998; (2): 79–81 (In Russ.)].
15. Отс О.Н., Чушкин М.И., Попова Л.А., Стручков П.В. Использование анкеты госпиталя Святого Георга (SGRQ) для оценки качества жизни у пациентов, излеченных от туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких* 2016; 94 (11): 39–43 [Ots O.N., Chushkin M.I., Popova L.A., Struchkov P.V. Using the St. George's Hospital Questionnaire (SGRQ) to Assess Quality of Life in Patients Cured of Pulmonary Tuberculosis. *Tuberkulez i*

- bolezni legkih 2016 (11): 39–43 (In Russ.)). doi: 10.21292/2075-1230-016-94-11-39-43.
16. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis* 1992; 145: 1321–1327.
 17. Ferrer M., Villasante C., Alonso J., Sobradillo V., Gabriel R., Vilagut G., Masa J.F., Viejo J.L., Jiménez-Ruiz C.A., Miravittles M. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur. Respir J.* 2002; 19 (3): 405–413.
 18. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gillespie S. et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370 (9589): 741–750. doi: 10.1016/S0140-6736 (07)61377-4.
 19. Amaral A.F., Coton S., Kato B., Tan W.C. et al. BOLD Collaborative Research Group. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1104–1112. doi: 10.1183/13993003.02325-2014.
 20. Отс О.Н., Чушкин М.И., Стручков П.В. Нарушения респираторной функции легких у больных с посттуберкулезными изменениями. *Пульмонология* 2017; 27 (3): 656–663 [Ots O.N., Chushkin M.I., Struchkov P.V. Respiratory dysfunction of the lungs in patients with post-tuberculous changes. *Pul'monologija* 2017; 27 (3): 656–663 (In Russ.)). doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-656-663.
 21. Allwood B.W., van der Zalm M.M., Amaral A.F.S., Byrne A. et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2020; 24 (8): 820–828. doi: 10.5588/ijtld.20.0067.
 22. Черников А.Ю., Землянских Е.Г. Особенности течения туберкулеза у больных ХОБЛ. *Туберкулез и болезни легких* 2013; (1): 37–40. [Chernikov A.Yu., Zemlyanskikh L.G. Features of the course of tuberculosis in patients with COPD. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2013; (1): 37–40 (In Russ.)).]
 23. Rochester C.L. Patient assessment and selection for pulmonary rehabilitation. *Respirology* 2019; 24: 844–853. doi: 10.1111/resp.13616.
 24. Agusti A., Edwards L.D., Celli B., Macnee W., Calverley P.M., Müllerova H., Lomas D.A., Wouters E., Bakke P., Rennard S., Crim C., Miller B.E., Coxson H.O., Yates J.C., Tal-Singer R., Vestbo J.; ECLIPSE Investigators. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur. Respir J.* 2013; 42 (3): 636–646.

Поступила в редакцию 29.08.2021 г.

Сведения об авторах:

Чушкин Михаил Иванович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: mchushkin@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8263-8240;

Попова Лидия Анатольевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: fdcniit@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2581-7351;

Шергина Елена Александровна — кандидат медицинских наук, заведующий отделением функциональной диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: fdcniit@yandex.ru;

Карпина Наталья Леонидовна — доктор медицинских наук; руководитель Центра диагностики и реабилитации Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: natalya-karpina@rambler.ru; ORCID 0000-0001-9337-3903.

Перспективы применения окисленного декстрана для профилактики вирусных пневмоний и фиброза легких

А.В. Троицкий¹, Л.А. Черданцева³, Т.Н. Быстрова¹,
Е.Г. Новикова^{1,2}, Г.У. Ука¹, О.В. Гришин¹, Е.А. Лядов⁴

¹Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск

²ООО «Региональный медико-диагностический центр», Новосибирск

³Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна

⁴Городской туберкулезный санаторий «Сосновый бор», Санкт-Петербург

Prospects for the use of oxidized dextran for the prevention of viral pneumonia and pulmonary fibrosis

A. Troitskiy¹, L. Cherdantseva³, T. Bystrova¹,
E. Novikova^{1,2}, G. Uka¹, O. Grishin¹, E. Lyadov⁴

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk

²LLC «Regional Medical and Diagnostic Center», Novosibirsk

³Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan

⁴City tuberculosis sanatorium «Sosnoviy Bor», St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Обоснование исследования. Актуальность исследования обусловлена большим количеством фиброзных осложнений при вирусной интерстициальной пневмонии при COVID-19. **Цель исследования:** оценить терапевтическую эффективность ингаляционного введения 2% раствора окисленного декстрана на модели *in vivo*, имитирующей интерстициальную пневмонию при COVID-19. **Материалы и методы исследования.** Исследования выполнены на мышах линии АСР. Интерстициальную пневмонию у мышей вызывали интраназальным введением липополисахарида *Escherichia coli* (ЛПС). После интраназального введения мышам ЛПС ингаляции 2% раствора окисленного декстрана и контрольного раствора (физиологический

раствор) осуществляли с помощью ультразвукового ингалятора. Через сутки животных забивали и готовили стандартные гистологические срезы легочной ткани с последующей морфометрической оценкой результатов. **Результаты исследования.** Ингаляционное введение 2% раствора окисленного декстрана позволяет практически в 2 раза сократить все морфологические проявления ЛПС индуцированной пневмонии по морфометрическим показателям: численная плотность сосудов с признаками гемоциркуляторных нарушений, численная плотность тромбированных сосудов, процент тромбированных сосудов, объемная плотность кровоизлияний, объемная плотность ателектазов, объемная плотность клеточного воспалительного инфильтрата. **Заключение.** Ингаляционное

введение растворов окисленного декстрана может быть весьма перспективным методом профилактики фиброза легких при COVID-19.

Ключевые слова: окисленный декстран, пневмония, фиброз легких

Summary

Study background. The relevance of the study arises from the large number of fibrotic complications in viral interstitial pneumonia in COVID-19. **Objective:** to evaluate the therapeutic efficacy of inhaling 2% oxidised dextran solution in an in vivo model simulating interstitial pneumonia in COVID-19. **Materials and methods.** The studies were performed on ACR mice. Interstitial pneumonia in mice was induced by intranasal administration of *Escherichia coli* lipopolysaccharide (LPS). After intranasal administration of LPS to mice, 2% solution of oxidised dextran or control (saline) solution were inhaled

via ultrasonic inhaler. One day later, the animals were killed, and standard histological sections of lung tissue were prepared with subsequent morphometric evaluation of the results. **Results with data.** inhalation of a 2% solution of oxidised dextran makes it possible to almost halve all morphological manifestations of LPS-induced pneumonia in terms of morphometric parameters: the numerical density of vessels with signs of hemocirculatory disorders, the numerical density of thrombosed vessels, the percentage of thrombosed vessels, the volumetric density of hemorrhages, the volumetric density of cellular inflammatory infiltrate. **Conclusion.** Inhalation of oxidised dextran solutions may be a very promising method for the prevention of interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis in COVID-19.

Key words: oxidised dextran, pneumonia, pulmonary fibrosis

Введение

К осени 2021 г. в России зарегистрировано почти 7 млн заболевших COVID-19, а смертность составила 2,65%. К настоящему времени установлено, что вирус SARS-CoV-2 вызывает поражение легких у большинства пациентов, что может проявляться при компьютерной томографии (КТ) еще до появления положительных лабораторных тестов и развернутой клинической картины [1]. По данным метаанализа на основе КТ 2150 больных, изменения по типу «матового стекла» обнаружены у 78% с легкой и средней степенью тяжести, а инфильтративные изменения (по типу консолидации) — у 34%, в то время как у больных с тяжелой формой течения — в 82 и 61% случаев соответственно [2].

Одним из осложнений пневмонии COVID-19 [3] и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является фиброз легких [3, 4]. Хотя частота развития и механизм формирования фиброза легких еще точно не изучены, известно, что фиброз развивается примерно у 1/3 пациентов, поступивших в специализированные «ковидные» стационары [5, 6]. Учитывая, что фиброз легких может развиваться и у негоспитализированных пациентов, очевидно, это осложнение распространено гораздо более широко. Таким образом, имеет место нарастающая проблема разрушительной легочной патологии с тяжелым остаточным фиброзом легких и длительной или даже постоянной кислородной зависимостью, что многократно увеличивает нагрузку на пульмонологическое звено здравоохранения.

Опыт лечения постковидного фиброза за рубежом ограничивается схемой, применяющейся при идиопатическом легочном фиброзе, и включает ингибиторы ангиокиназы, блокирующие внутриклеточную передачу сигналов, важных для пролиферации, миграции и трансформации фибробластов, представляющих основные патологические механизмы идиопатического легочного фиброза [7]. Препараты зарегистрированы в России, но высокая стоимость существенно ограничивает их широкое применение.

Другой подход к проблеме предлагают в Великобритании [8]. Он основан на применении стероидной терапии преднизолоном у больных с распространенным пневмонитом с 1-й недели острого течения COVID-19. Авторы полагают, что подобная тактика уменьшает вероятность легочного фиброза и способствует постепенному восстановлению функции внешнего дыхания.

В действующих российских рекомендациях [9] отмечается, что «после перенесенного COVID-19 у многих пациентов в легких формируются выраженные остаточные изменения в виде фиброза». Однако методы профилактики и/или лечения пока не представлены.

Существует отечественный препарат Лонгидаза, в показаниях к применению которого указаны пневмофиброз, интерстициальная пневмония и фиброзирующий альвеолит. Предполагается, что действующее вещество Лонгидазы — бовгиалурунидаза азоксимер — деполимеризует гликозаминогликаны, за счет чего уменьшается отечность тканей, «уплощаются рубцы» и «уменьшается спаечный процесс» [10]. Эффективность Лонгидазы в отношении формирования фибро-

за на модели развития пневмофиброза легких у крыс была показана в работах [12, 13], но применявшиеся дозы были в 10 раз выше рекомендуемых к применению у человека с учетом эквивалентного пересчета.

Вместе с этим в единственной доступной научно-клинической публикации [11] применение Лонгидазы на фоне глюкокортикостероидов было показано лишь при фиброзирующем альвеолите на 30 больных в сравнении с 15 больными группы сравнения. Применение Лонгидазы в течение 6 мес по ряду клинических и функциональных параметров показало достоверно положительную динамику, в то время как в группе контроля наблюдалась обратная тенденция. При этом пока Лонгидаза не упоминается ни в клинических рекомендациях, ни в последних работах, посвященных лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких [14].

Таким образом, нарастающая распространенность фиброза легких, ограничивающего функцию внешнего дыхания и формирующего основу для таких инвалидирующих заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь и эмфизема легких, представляет серьезную угрозу и требует поиска эффективных средств как для профилактики, так и для лечения этого осложнения.

Одним из таких средств, воздействующим на все звенья патогенеза вирусной пневмонии с ОРДС и фиброза легких, может быть окисленный декстран. Окисленный декстран является наиболее перспективным полисахаридным носителем для иммобилизации ферментов, фармакологических субстанций и, благодаря своим свойствам, может быть использован для создания различных лекарственных форм с высокой противовоспалительной и антифибротической активностью в сочетании с минимальной токсичностью в отношении живых клеток организма. На базе Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины был проведен цикл доклинических исследований *in vivo* и *in vitro* по комплексному исследованию окисленного декстрана и иммобилизованных на нем фармацевтических субстанций для лечения и профилактики патологических процессов различного этиопатогенеза. Результатом данных исследований явился выбор окисленного декстрана в качестве биodeградируемого носителя для иммобилизации гидразида изоникотиновой кислоты и создание комплексного противотуберкулезного препарата Декстразид, который в ходе доклинических испытаний показал высокую терапевтическую и противовоспалительную эффективность в сочетании с высокой антифибротической активностью и низкой токсичностью. Особенно эффективной была липосомальная форма данного препарата Декстразид ЛФ, которая оказалась эффективной не только при парентеральном, но и при ингаляционном способе

введения [15–17]. Главным фармакологическим преимуществом данных средств является способность окисленного декстрана доставлять иммобилизованный на нем туберкулостатический препарат изониазид в макрофаги за счет рецептор-опосредованного эндоцитоза. Как известно, именно макрофаги вследствие незавершенности фагоцитоза являются классическим очагом персистенции внутриклеточной популяции *M. tuberculosis*. За счет эффекта селективной векторной доставки и достигается высокая терапевтическая эффективность нового противотуберкулезного препарата.

Помимо этого, было установлено, что окисленный декстран обладает весьма ценным фармакологическим свойством — способностью активировать макрофаги. Это приводит к увеличению секреции макрофагами противовоспалительных цитокинов. В активированных окисленным декстраном макрофагах многократно повышается частота фагосомно-лизосомальных слияний, что позволяет избежать развития феномена незавершенности фагоцитоза — основы хронизации патологических процессов, одной из причин которых является внутриклеточная персистенция инфекционного агента (микобактериозы, кандидозы и вирусные инфекции).

Помимо указанных свойств, окисленный декстран обладает гепатопротекторным действием, что было установлено на моделях *in vivo* [18, 19]. В сочетании со способностью окисленного декстрана активировать макрофаги вышеперечисленные фармакологические свойства могут быть использованы для разработки эффективных средств лечения и профилактики осложнений острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в частности при гриппе, обусловленном высокопатогенными штаммами H5N1 и H1N1, что подтверждено на экспериментальных моделях [19].

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования является изучение *in vivo* влияния окисленного декстрана при его ингаляционном способе введения на развитие структурных изменений в легких млекопитающих при экспериментальном моделировании повреждения легочной ткани, обусловленного вирусом SARS-CoV-2, с возможной оценкой перспективы создания лекарственных средств на основе окисленного декстрана для использования в комплексной терапии и в качестве средства профилактики вирусной интерстициальной пневмонии и фиброза легких.

Материалы и методы исследования

Окисленный декстран с молекулярной массой 40 кДа получали модифицированным методом, описанным в патенте RU 2618341, опубл. 03.05.2017

Бюл. № 13. Для ингаляционного введения мышам готовили 2% водный раствор окисленного декстрана.

В качестве биологической модели оценки противовоспалительной эффективности окисленного декстрана у млекопитающих была выбрана модель *in vivo* интерстициальной пневмонии, индуцированной интраназальным введением липополисахарида *Escherichia coli* (ЛПС) [19].

Все исследования *in vivo* выполнены на 30 мышам-самцах линии АСР со средней массой тела 20–25 г. Животные были получены из питомника ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (г. Новосибирск) и в течение 14-дневного карантина и на протяжении исследования находились в стандартных условиях, на стандартной лабораторной диете со свободным доступом к воде и корму.

Перед исследованием животные были разделены на три группы.

1-ю группу (n=10) составили здоровые мыши линии АСР через 24 ч после однократного интраназального введения 20 мкл 0,9% раствора натрия хлорида и последующим выведением из эксперимента через 24 ч.

Во 2-ю группу (контрольную) вошли мыши-самцы линии АСР с интраназальным введением 20 мкл раствора ЛПС (2 мг/мл) и последующим выведением из эксперимента через 24 ч.

В 3-ю группу вошли мыши-самцы линии АСР с интраназальным введением 20 мкл раствора ЛПС (2 мг/мл) с последующим ингаляционным введением 2% раствора окисленного декстрана с молекулярной массой 40 кДа в течение 5 мин и выведением из эксперимента через 24 ч.

Животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом путем дислокации позвонков в шейном отделе. Объектом исследования служили гистологические образцы (срезы) ткани нижней доли правого легкого мышей линии АСР указанных групп исследования. Визуализацию осуществляли методом прямой световой микроскопии с использованием биологического прямого микроскопа AxioImager A1 с фотокамерой AxioCam MRc5 (Carl Zeiss, Германия) с инструментами программы AxioVision (rel. 4.12) при увеличении $\times 100$, $\times 200$.

Для светооптического исследования полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации и ксилолов с последующим заключением в парафин. Изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм и окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином. В срезах образцов легочной ткани мышей оценивали следующие гистологические признаки патологических изменений: степень выраженности интерстициального и альвеолярного отека, гемоциркуляторных нарушений, клеточной воспали-

тельной инфильтрации, деструктивных изменений (участков эмфиземы, ателектазов, дистрофических и некротических изменений бронхиального эпителия). Морфометрию структурных элементов тканей осуществляли с помощью окулярной сетки на 100 точек площадью $3,64 \times 10^4$ мкм² (при определении численной и/или объемной плотности структур) и инструментов программы AxioVision (rel. 4,7).

Полученные морфометрические данные подвергали статистической обработке и анализу с помощью пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft) с определением средних величин и ошибки среднего для каждой группы исследования, определяли достоверность различий сравниваемых средних величин с использованием t-критерия Стьюдента, при $p < 0,05$.

Биологический эксперимент был проведен в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденным и введенным в действие приказом Ростехрегулирования от 02.12.2009 (№ 544-ст, ГОСТ Р 53434-2009) и с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации.

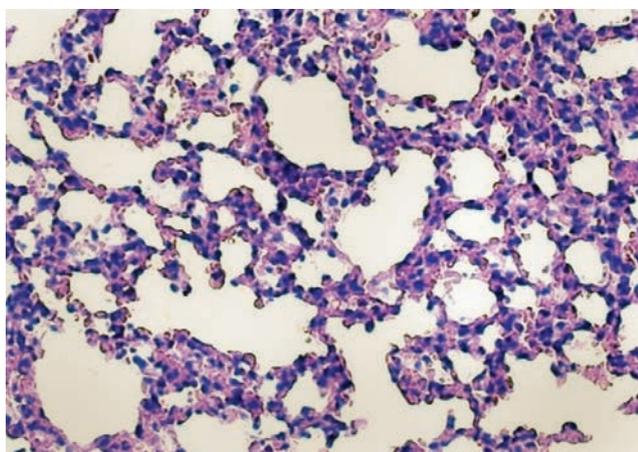
Результаты исследования

При гистологическом исследовании образцов легких животных контрольной группы выявили, что просветы бронхов разного калибра вплоть до бронхиол и просветы альвеол свободны, признаки повреждения бронхиального и альвеолярного эпителия, а также гемоциркуляторных нарушений отсутствуют.

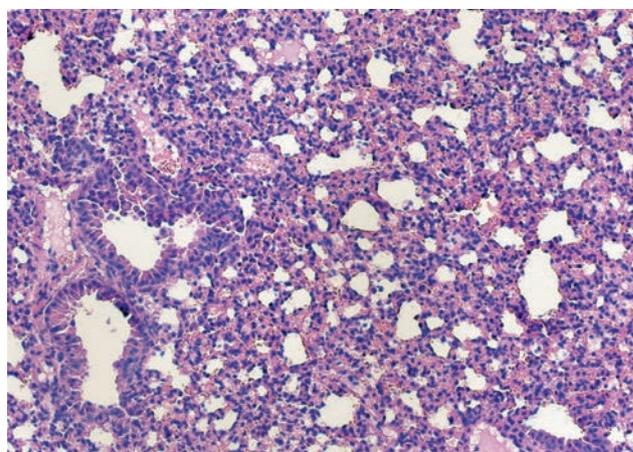
При гистологическом исследовании образцов легких животных с ЛПС-индуцированным воспалением выявили очаговую умеренную и выраженную воспалительную инфильтрацию стенок бронхов и межальвеолярных перегородок с их расширением и формированием очагов ателектаза. При этом клеточный воспалительный инфильтрат носил лимфоцитарно-макрофагальный характер с единичными нейтрофилами. Помимо этого, выявили формирование альвеолярных макрофагов с «пенистой» цитоплазмой (рис. 1).

Также у животных данной группы выявили очаговый слабый и умеренный отек стенок бронхов, умеренную и очаговую выраженную гиперплазию бронхиального эпителия с формированием участков псевдомногорядности эпителия, очагов микрокроза и скоплением серозного экссудата в просвете бронхов среднего и мелкого калибра. Это сопровождалось деформацией и сужением просветов бронхов (рис. 1, б).

Помимо этого, в легких животных данной группы выявили очаговую деструкцию межальвеолярных перегородок с формированием участков эмфизематозных изменений легочной ткани (рис. 2).



а



б

Рис. 1. Фрагмент ткани легкого мыши линии АСР через 24 ч после ингаляционного введения ЛПС: а — лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок с единичными нейтрофилами и формирование альвеолярных макрофагов с «пенистой» цитоплазмой; очаговая деструкция межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; б — очаговая умеренно выраженная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация стенок бронхов; очаговая гиперплазия бронхиального эпителия с участками псевдомногорядного эпителия, деформация просвета бронхов; умеренное полнокровие сосудов; очаговое расширение межальвеолярных перегородок за счет отека и клеточной воспалительной инфильтрации лимфоцитарно-макрофагального характера с единичными нейтрофилами, очаги ателектазов; очаговое диапедезное геморрагическое пропитывание межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

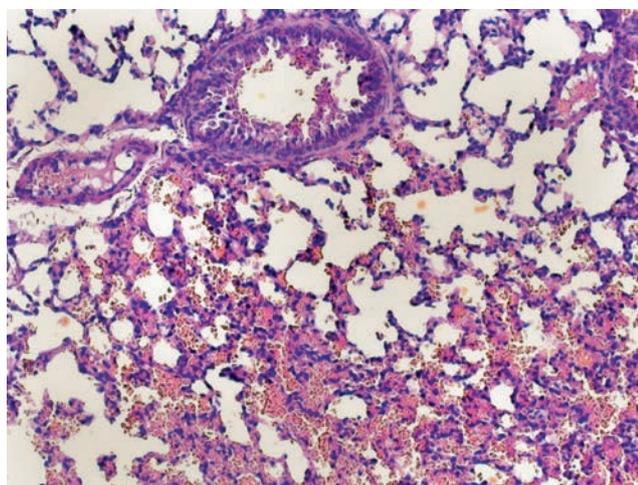


Рис. 2. Фрагмент ткани легкого мыши линии АСР через 24 ч после ингаляционного введения ЛПС — очаговая выраженная гиперплазия гиперсекреторного эпителия бронха; перибронхиальные участки эмфизематозных изменений легочной ткани; очаговый периваскулярный умеренно выраженный отек; очаговое диапедезное кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

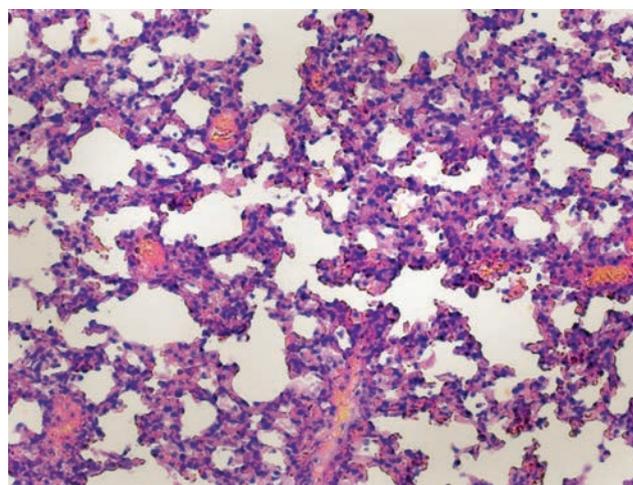


Рис. 3. Фрагмент ткани легкого мыши линии АСР через 24 ч после ингаляционного введения ЛПС — выраженное полнокровие и тромбоз сосудов легких мелкого калибра; участки эмфизематозных изменений легочной ткани; очаговое утолщение межальвеолярных перегородок с их лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Помимо очагового умеренного и выраженного полнокровия сосудов разного калибра у животных с ЛПС-индуцированным поражением в легочной ткани были выявлены тромбоз, преимущественно мелких сосудов, формирование очагового периваскулярного отека и участки кровоизлияний (рис. 3, 4).

В образцах легких мышей с лечением ЛПС-индуцированного повреждения легких окисленным декстра-

ном 40 кДа (3-я группа) выявили слабую и очаговую умеренно выраженную лимфоцитарно-макрофагальную инфильтрацию стенок бронхов и межальвеолярных перегородок с единичными нейтрофилами. В различных отделах бронхиального дерева данные изменения сопровождалась очаговой слабой и умеренной гиперплазией эпителия бронхов (рис. 4, а).

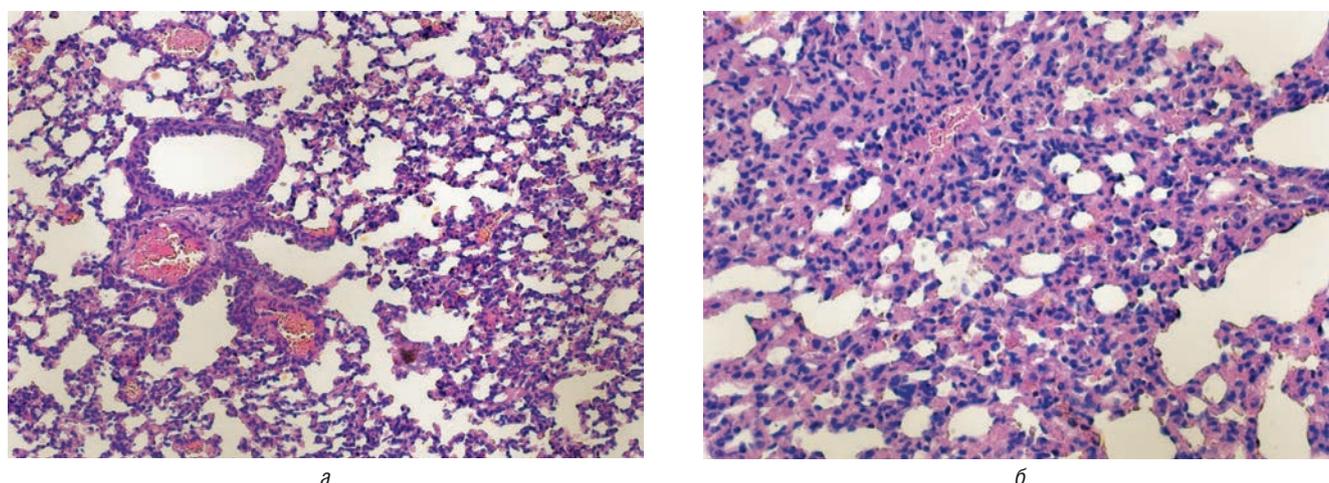


Рис. 4. Фрагмент ткани легкого мыши линии АСР с ЛПС-индуцированным повреждением легких и последующим ингаляционным введением раствора окисленного декстрана 40 кДа, 1-е сутки исследования: *а* — слабая лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация стенок бронхов и очаговая умеренная клеточная воспалительная инфильтрация межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; *б* — умеренная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок с единичными нейтрофилами; очаги эмфиземы и участки ателектаза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Таблица

Структурные изменения в легких мышей линии АСР с ЛПС-индуцированным повреждением легких и при лечении ингаляционной формой окисленного декстрана 40 кДа ($M \pm m$)

Параметры исследования	Группа исследования		
	1-я	2-я	3-я
Численная плотность сосудов с признаками гемоциркуляторных нарушений, N_{ai}	–	23,75 \pm 4,33	12,45 \pm 3,86*
Численная плотность тромбированных сосудов	–	7,62 \pm 1,24	2,55 \pm 1,51*
% тромбированных сосудов	–	32,1	20,5
Объемная плотность кровоизлияний, V_v	–	6,75 \pm 1,25	2,54 \pm 0,21*
Объемная плотность ателектазов, V_v	–	20,37 \pm 2,77	10,36 \pm 4,99*
Объемная плотность клеточного воспалительного инфильтрата, V_v	–	35,63 \pm 5,50	22,63 \pm 8,26

* Достоверность различий величин сравниваемых параметров относительно группы животных с ЛПС-индуцированным поражением легких (2-я группа).

Это сопровождалось меньшими масштабами очаговых деструктивных изменений в легких животных данной группы в виде участков деструкции межальвеолярных перегородок с формированием очаговой эмфиземы, чередующейся с участками ателектазов (рис. 4, *а, б*).

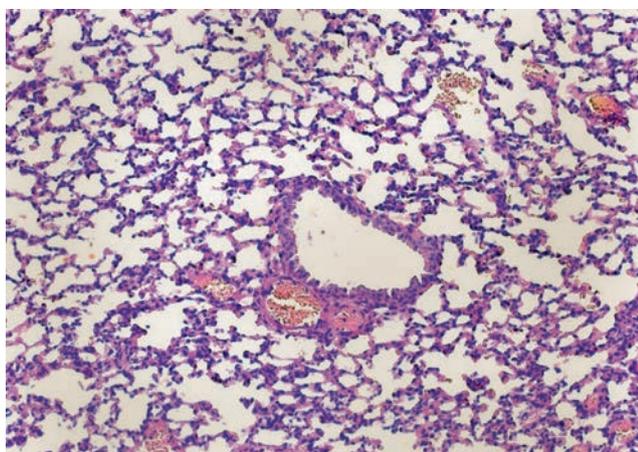
Степень выраженности данных морфологических изменений была меньшей в сравнении со степенью выраженности аналогичных патологических изменений у животных 2-й группы.

При этом величина показателя объемной плотности ателектазов у животных 3-й группы была в 2 раза меньше, чем у животных 2-й группы, а показатель объемной плотности клеточного воспалительного инфильтрата был меньше в 1,6 раза (таблица).

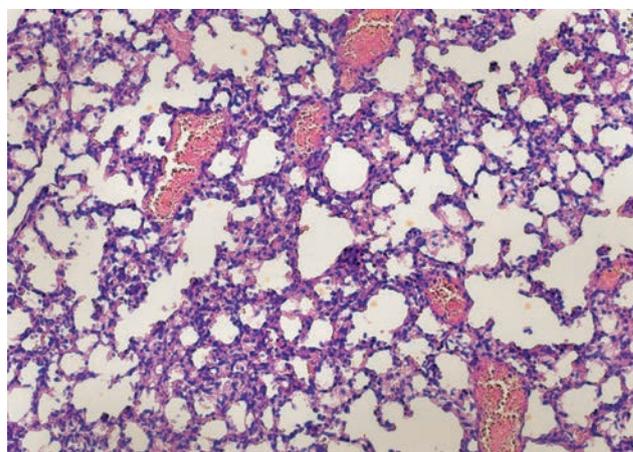
Помимо этого в легких мышей при лечении ЛПС-индуцированного повреждения легких ингаляцион-

ной формой окисленного декстрана 40 кДа, как и у мышей, не получавших лечения, выявили гемоциркуляторные нарушения, которые были выражены в меньшей степени, чем у животных 2-й группы, носили очаговый, преимущественно умеренно выраженный характер и сопровождалась тромбозом единичных мелких сосудов легких и формированием очагового слабого периваскулярного и перибронхиального отека, а также незначительных участков диапедезных кровоизлияний (рис. 5, *а, б*).

При этом показатель численной плотности сосудов легких с признаками гемоциркуляторных нарушений у животных 3-й группы был в 1,9 раза меньше, чем у мышей 2-й группы (см. таблицу). Это сопровождалось у животных при ингаляционном лечении ЛПС-индуцированного повреждения легких формированием достоверно меньших показателей численной



а



б

Рис. 5. Фрагмент ткани легкого мыши линии АСR с ЛПС-индуцированным повреждением легких и последующим ингаляционным введением раствора окисленного декстрана 40 кДа на 1-е сутки исследования: *а* — слабая очаговая гиперплазия бронхиального эпителия; слабая лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок с единичными нейтрофилами; умеренное полнокровие сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; *б* — лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок с единичными нейтрофилами; умеренное полнокровие сосудов с формированием тромбов в отдельных мелких сосудах. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

плотности в легочной ткани тромбированных сосудов (в 3 раза) и объемной плотности диапедезных кровоизлияний (в 2,7 раза).

Обсуждение результатов

Как видно из представленных результатов, однократной ингаляции 2% раствора окисленного декстрана достаточно для реализации выраженных протективных свойств данного средства в отношении структурных элементов легочной ткани при ЛПС-индуцированной интерстициальной пневмонии. Принимая во внимание, что выбранная модель экспериментальной интерстициальной пневмонии признана оптимальной моделью воспроизведения структурных повреждений легких млекопитающих [5] и в частности человека, обусловленных вирусом SARS-CoV-2, очевидна потенциальная значительная перспективность ингаляционного способа введения раствора окисленного декстрана в качестве лекарственного средства в комплексной терапии и для профилактики поражения легких при коронавирусной инфекции. При этом отсутствие токсичности окисленного декстрана при парентеральном введении в дозах, в сотни раз превышающих дозу при его ингаляционном способе введения, позволяет рассчитывать на максимальную клиническую безопасность применения лекарственных форм на основе данного средства. В связи с этим орошения слизистых оболочек верхних дыхательных путей аэрозольной формой 2% раствора окисленного декстрана, который обладает способностью активировать в том числе альвеолярные макрофаги, могут быть эффек-

тивным повседневным средством для профилактики COVID-19, а ингаляции 2% раствора окисленного декстрана наиболее целесообразны для профилактики легочных осложнений COVID-19.

Следует отметить, что терапевтическая эффективность ингаляционного введения 2% раствора окисленного декстрана проявляется во всех патофизиологических звеньях развития интерстициальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В частности, отмечается отчетливая двукратная регрессия гемоциркуляторных нарушений, которые, как известно, доминируют при вирусных интерстициальных пневмониях и ОРДС, причем эти нарушения, как правило, формируют симптомокомплекс диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Подобный терапевтический эффект также подтверждается почти трехкратным снижением объемной плотности кровоизлияний в ткани легких. Таким образом, можно рассчитывать, что ингаляционное введение окисленного декстрана будет эффективно предупреждать развитие ДВС-синдрома при вирусной интерстициальной пневмонии и ОРДС. В этом аспекте также обращает на себя внимание резкое снижение процента тромбированных сосудов в легочной ткани при ингаляции раствора окисленного декстрана. Это может свидетельствовать об опосредованном тромболитическом действии препарата за счет рецептор-опосредованной активации альвеолярных макрофагов и увеличения выработки ими тканевых протеиназ, которые являются эндогенными фибринолитическими компонентами. Подобное обстоятельство является весьма важным с патоморфологической

и патофизиологической точек зрения, так как установлено, что развитие ДВС-синдрома с тромбоцитарными осложнениями является одним из главных звеньев патогенеза поврежденных легких при пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Выраженное терапевтическое действие окисленного декстрана при ЛПС-индуцированной пневмонии, направленное на коррекцию гемоциркуляторных нарушений, снижение объемной плотности кровоизлияний и процента тромбированных сосудов, может быть приоритетным вектором в лечении вирусных пневмоний и ОРДС, так как направлено на ключевые звенья патогенеза и механизмы развития заболевания. Также на основании полученных данных можно утверждать, что раствор окисленного декстрана при ингаляционном введении обладает значительным противовоспалительным эффектом, что подтверждается снижением показателя объемной плотности клеточного воспалительного инфильтрата в легких. Особенно перспективным с точки зрения лечения легочных осложнений COVID-19 является практически двукратная регрессия объемной плотности очагов ателектаза на модели ЛПС-индуцированной пневмонии.

Таким образом, полученные данные позволяют считать ингаляционное введение окисленного декстрана потенциально весьма перспективным для профилактики и лечения пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. При этом выявленная ранее антифибротическая эффективность окисленного декстрана и механизмы ее реализации в отношении данного патологического процесса требуют дальнейшего комплексного изучения. Мы полагаем, что антифибротический эффект также опосредован усилением продукции альвеолярными макрофагами, активированными окисленным декстраном, тканевых гидролаз, в том числе коллагеназ. Как известно, фиброз легких является основным фактором тяжелого повреждения ткани легких при интерстициальной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. В настоящее время арсенал медикаментозных средств для борьбы с фиброзом легких после перенесенной вирусной пневмонии весьма ограничен и использование ингаляционного введения растворов окисленного декстрана позволит значительно повысить эффективность лечения этого тяжелого осложнения острых респираторных вирусных инфекций.

Список литературы

1. *Udwadia Z.F., Koul P.A., Richeldi L.* Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India* 2021 Mar; 38 (Suppl 1): 41–47. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_818_20.
2. *Zheng Y., Wang L., Ben S.* Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. *J. Med. Virol.* 2021 Jan; 93 (1): 241–249. doi: 10.1002/jmv.26218. Epub 2020 Jul 11.
3. *Tale S., Ghosh S., Meitei S.P., Kolli M., Garbhapu A.K., Pudi S.* Post COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM* 2020; 113 (11): 837–838. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcaa255>.
4. *Zhang Y., Lu P., Qin H., Zhang Y., Sun X., Song X., Liu J., Peng H.* Traditional Chinese medicine combined with pulmonary drug delivery system and idiopathic pulmonary fibrosis: Rationale and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan; 133: 111072. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111072.
5. *Tale S., Ghosh S., Meitei S.P., Kolli M., Garbhapu A.K., Pudi S.* Post COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM* 2020; 113 (11): 837–838. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcaa255>.
6. *Vasarmidi E., Tsitoura E., Spandidos D.A., Tzanakis N., Antoniou K.M.* Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp. Ther. Med.* 2020; 20 (3): 2557–2560. doi: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2020.8980>.
7. *Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.V., Lam J.L., Benedetti G., Mak S.M., Preston R., Thillai M.* Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021 May; 18 (5): 799–806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC.
8. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11. 07.05.2021 [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 11. 07.05.2021 (In Russ.)].
9. Лонгидаз. Инструкция по применению: <https://www.longidaza.ru/instruction/> [Longidase. Instructions for use: <https://www.longidaza.ru/instruction/> (In Russ.)].
10. *Новиков Л.Н., Захарова А.С., Дзадзуа Д.В., Баранова О.П., Корзина Н.В., Сперанская А.А., Гичкин А.Ю., Каменева М.Ю., Суховская О.А.* Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Доктор.Ру* 2011; (6): 50–54 [Novikov L.N., Zakharova A.S., Dzadzua D.V., Baranova O.P., Korzina N.V., Speranskaya A.A., Gichkin A.Yu., Kameneva M.Yu., Sukhovskaya O.A. Results of the use of Longidase in patients with idiopathic fibrosing alveolitis. *Doctor.Ru* 2011; (6): 50–54 (In Russ.)].
11. *Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г.* Лонгидаз — современный подход в лечении заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани. *Signatura* 2006; (1): 43–52 [Nekrasov A.V., Ivanova A.S., Puchkova N.G. Longidase is a modern approach in the treatment of diseases accompanied by connective tissue hyperplasia. *Signatura* 2006; (1): 43–52 (In Russ.)].
12. *Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Карпутадзе Н.Т.* Физико-химические принципы создания Лонгидазы. *Иммунология* 2006; 27 (2): 114–118 [Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Karputadze N.T. Physico-chemical principles of Longidase creation. *Immunology* 2006; 27 (2): 114–118 (In Russ.)].
13. *Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И., Шоломова В.И., Новиков П.И., Янакаева А.Ш., Моисеев С.В.* Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких. *Клиническая фармакология и терапия* 2020; 29 (1): 61–66 [Brovko M.Yu., Akulkina L.A., Sholomova V.I., Sholomova V.I., Novikov P.I., Yanakaeva A.Sh., Moiseev S.V. New approaches to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2020; 29 (1): 61–66 (In Russ.)].

14. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: Изд. РАМН, 2007; 536 [Shkurupiy V.A. Tuberculous granulomatosis. Cytophysiology and targeted therapy. Moscow: RAMS Publishing House, 2007; 536 (In Russ.)].
15. Shkurupy V.A., Cherdantseva L.A., Kovner A.V., Troitskii A.V., Bystrova T.N., Starostenko A.A. Structural changes in the lungs and liver of mice with experimental tuberculosis treated with liposome-encapsulated dextrazide. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2020; 168 (5): 654–657. doi: 10.1007/s10517-020-04773-1.
16. Shkurupy V.A., Cherdantseva L.A., Kovner A.V., Troitskiy A.V., Bystrova A.V., Starostenko A.A. Efficacy of inhalations of antituberculous compositions with different length of experimental therapy course in mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2020; 168 (6): 743–747. doi: 10.1007/s10517-020-04793-x.
17. Шкурупий В.А. Цитоморфологические аспекты патогенеза вирусного гриппа и его неспецифической профилактики. Новосибирск: Наука, 2019; 259 [Shkurupiy V.A. Cytomorphological aspects of the pathogenesis of viral influenza and its nonspecific prevention. Novosibirsk: Nauka Publishing House, 2019; 259 (In Russ.)].
18. Патент на изобретение РФ № 2728938 «Применение даларгина для производства средств лечения профилактики пневмонии», опублик. 03.08.2020, Бюл. № 22 [Patent for the invention of the Russian Federation No. 2728938 «The use of dalargin for the production of drugs for the prevention of pneumonia», publ. 03.08.2020, Bul. No. 22].
19. Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Экспериментальные модели острого бронхита на животных. *Лабораторные животные для научных исследований* 2019; (1): 127–151. <https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-01-10> [Katelnikova A.E., Kryshen K.L., Makarova M.N., Makarov V.G. Experimental models of acute bronchitis in animals. *Laboratory animals for scientific research* 2019; (1): 127–151. <https://doi.org/10.29926/2618723X-2019-01-10> (In Russ.)].

Поступила в редакцию 15.09.2021 г.

Сведения об авторах:

Троицкий Александр Васильевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; e-mail: pharm2008@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9407-5377;

Черданцева Лилия Александровна — кандидат медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией Новосибирского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьян; 630117, Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17; e-mail: cherdanceff@yandex.ru; ORCID 0000-0002-4729-3694;

Быстрова Татьяна Николаевна — научный сотрудник лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; e-mail: tanibi1@rambler.ru; ORCID 0000-0002-2719-6328;

Новикова Елена Геннадьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эндокринологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; врач уролог-андролог ООО «Региональный Медико-Диагностический Центр», 630073, Новосибирск, пр. Карла Маркса, д. 47/1; e-mail: rmdc.nsk@gmail.com; ORCID 0000-0003-4723-0666;

Гришин Олег Витальевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; e-mail: 8asteroid@gmail.com; ORCID 0000-0002-1708-3784;

Ука Генри Уче — научный сотрудник лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; e-mail: dukehenry@mail.ru; ORCID 0000-0001-8683-0352;

Лядов Евгений Анатольевич — главный врач Городского туберкулезного санатория «Сосновый Бор»; 188826, Ленинградская область, Выборгский район, пос. Сосновый Бор; e-mail: lea022@mail.ru; ORCID 0000-0002-5132-0106.

Влияние избыточной массы тела и ожирения на показатели эндотоксинемии и системного воспаления при остром SARS-CoV-2-поражении легких

И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.В. Климчук, Д.В. Шадуро,
Я.В. Дворянчиков, Е.Ю. Зяблицкая, Ю.Е. Куницкая, А.В. Голованов

Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского», Симферополь
Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь

Effects of excess body weight and obesity on endotoxemia and systemic inflammation in acute SARS-CoV-2-associated lung injury

I. Yatskov, V. Beloglazov, A. Klimchuk, D. Shaduro, Ya. Dvoryanchikov,
E. Zyablitskaya, Yu. Kunitskaya, A. Golovanov

Institute «S.I. Georgievsky Medical Academy», Simferopol
Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Цель: исследовать уровень липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), пресепсина и показателей системного воспаления у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением легких и избыточной массой тела или ожирением. **Материалы и методы исследования.** Обследовано 55 пациентов с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 в возрастной группе 44–70 лет, госпитализированных в инфекционное отделение. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n=10) — пациенты с нормальным индексом массы тела (ИМТ), 2-я группа (n=19) — пациенты с избыточной массой тела (ИМТ >25 кг/м²), 3-я группа (n=26) — пациенты с ожирением I степени (ИМТ >30 кг/м²). Также была отобрана группа контроля (n=20). Больным было проведено исследование уровня ЛСБ, пресепсина, ферритина и С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови. **Результаты.** Во всех клинических группах больных новой коронавирусной инфекцией, поступающих на стационарный этап лечения, выявлено достоверное повышение всех изучаемых

параметров по сравнению с группой контроля. Наивысшие показатели ЛСБ и СРБ были зарегистрированы в группе пациентов с ожирением I степени. Показатели пресепсина и ферритина не различались в группах с ожирением и избыточной массой тела (p>0,05), но были достоверно выше по сравнению с 1-й исследуемой группой и группой контроля (p<0,05). **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что избыточная масса тела и ожирение приводят к увеличению уровня транслокации эндотоксина из кишечника в лимфу и портальную кровь, а также поддержанию системного воспаления у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией в острый период заболевания.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, ожирение, ЛСБ, эндотоксинемия, ферритин, пресепсин

Summary

Objective. To evaluate the levels of lipopolysaccharide-binding protein, presepsin and systemic inflammation parameters in patients with SARS-CoV-2-virus-induced

lung disease and overweight or obesity were studied.

Methods. Fifty-five patients with PCR-positive SARS-CoV-2, age 44–70 years, hospitalized to infectious disease wards were examined. Patients were divided into 3 groups: Group 1 (n=10) — patients with normal body mass index (BMI), Group 2 (n=19) — patients with excess body weight (BMI >25 kg/m²), Group 3 (n=26) — patients with grade 1 obesity (BMI >30 kg/m²). A control group (n=20) was also selected. Levels of lipopolysaccharide-binding protein, presepsin, ferritin, and C-reactive protein in peripheral blood were tested. **Findings.** In all clinical groups of patients with new coronavirus infection who were admitted for inpatient treatment, a significant increase in all the studied parameters com-

pared to the control group was detected. The highest LBP and CRP values were registered in the group of patients suffering from 1st degree obesity. Presepsin and ferritin indices did not differ in the obese or overweight groups (p>0.05), but were significantly higher compared to the 1st group and the control group (p<0.05).

Conclusions. These results suggest that overweight and obesity lead to increased levels of circulating endotoxin as well as persistent systemic inflammation in patients with SARS-CoV-2 infection during the acute period of the disease.

Key words: SARS-CoV-2, obesity, LBP, endotoxemia, ferritin, presepsin

Введение

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 по состоянию на 27 октября 2021 г. унесла более 4,9 млн жизней по всему миру [1]. Течение заболевания часто непредсказуемо и варьируется по степени тяжести у различных возрастных групп и у лиц с сопутствующей патологией. К факторам, отягощающим течение заболевания, относятся сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и диабет [2]. Значительная часть заболевших имеет признаки поражения легких, сердца или почек [3] даже при отсутствии явных симптомов. Тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2 связано с повышением выработки провоспалительных цитокинов и сдвигом в системе коагуляционного гемостаза в сторону тромбообразования, а также эндотелиальной дисфункцией [4, 5].

Учитывая существование пандемии COVID-19 и всемирной эпидемии ожирения, от которой в некоторых западных странах страдает до 40% населения [6], сегодня чрезвычайно важно понимание механизмов, связанных с утяжелением течения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у этой категории больных.

В качестве одного из важнейших факторов, потенцирующих действие вируса SARS-CoV-2 и влияющих на прогноз заболевания, по нашему мнению, может выступать так называемая «метаболическая эндотоксинемия», связанная с избыточной массой тела и ожирением. Данный термин был введен P.D. Cani и соавт., которые описали состояние хронически повышенного уровня ЛПС в плазме крови на уровне в 10–50 раз ниже, чем при септических состояниях [7]. Проведено достаточно большое количество исследований на лабораторных животных, подтверждающих связь избыточного отложения висцерального жира и эндотоксинемии, которая впоследствии индуцирует системное воспаление, состояние, описанное

М.Ю. Яковлевым как «эндотоксиновая агрессия» [7–9]. Общеизвестно, что эффекты ЛПС зависят от специфических взаимодействий с компонентами врожденного иммунитета, такими как ЛПС-связывающий белок (ЛСБ), результатом чего является перенос ЛПС с CD14 на толл-подобный рецептор-4 (TLR4) и его корецептор MD-2 на поверхности клетки, что приводит в дальнейшем к активации воспалительных реакций [10]. ЛПС может инициировать как локальное, так и системное воспаление, а также приводит к продукции активных форм кислорода (ROS) при связывании с TLR4 и последующей активации NF-κB [11]. TLR4 широко экспрессируется на клетках иммунной системы, гепатоцитах, адипоцитах и в скелетных мышцах [12, 13]. Все эти ткани играют важную роль в регуляции углеводного и липидного обменов. Установлено, что провоспалительные цитокины и продуцирование ROS влияют на нормальный метаболизм в этих тканях [14]. Так, P.D. Cani и соавт. сообщили о повышенной выработке провоспалительных цитокинов (например, TNF-α, IL-6, IL-1), усилении окислительного стресса (НАДФН-оксидаза, индуцируемая синтаза оксида азота) и увеличении содержания маркеров инфильтрации макрофагов (CD86) в тканях печени у мышей с ожирением и метаболической эндотоксинемией [15–17].

Помимо этого, по данным литературы, эндотоксин воздействует на множество звеньев патогенеза вирусного поражения легких, вызванного SARS-CoV-2: повышает синтез активных форм кислорода (ROS), снижает биодоступность эндотелиального NO [7], а также, взаимодействуя с монослоем сурфактанта, нарушает его физико-химические свойства [8].

Повышение уровня циркулирующего эндотоксина непосредственно отражается на состоянии основных липополисахарид-связывающих систем, а также изменении показателей системного воспаления, таких как СРБ и ферритин.

Цель исследования

Целью нашего исследования было проведение анализа уровня липополисахарид-связывающего белка, пресепсина и маркеров системного воспаления у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, госпитализированных с SARS-CoV-2-поражением легких в Республике Крым.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 55 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вирусным SARS-CoV-2-поражением легких, госпитализированных на 7±2 день заболевания в инфекционное отделение ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», с 16 апреля по 15 июня 2021 г. Диагноз был поставлен на основании временных рекомендаций Минздрава России. В исследование были включены пациенты с положительным тестом на РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n=10) — пациенты с нормальным индексом массы тела (ИМТ), 2-я группа (n=19) — пациенты с избыточной массой тела (ИМТ >25 кг/м²), 3-я группа (n=26) — пациенты с ожирением I степени (ИМТ >30 кг/м²).

У всех обследуемых наблюдалось среднетяжелое течение заболевания. Степень тяжести состояния пациента с вирусным SARS-CoV-2-поражением легких классифицировали исходя из критериев, изложенных в документе «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 10.0 от 8 февраля 2021 г. и версия 11.0 от 7 мая 2021 г.). Всем пациентам было проведено динамическое лабораторное обследование, включавшее определение уровня ЛСБ, пресепсина, ферритина и СРБ в периферической крови методом ИФА. Содержание ферритина в плазме

крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора Ферритин ELISA производства CORMAY (Москва, Россия), результаты выражали в мкг/л.

Содержание СРБ в плазме крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора СРБ ELISA производства CORMAY (Moscow, Russia), результаты выражали в мг/л.

Уровень гуморальных эндотоксин-связывающих факторов (ЛСБ и пресепсина) изучали однократно: при поступлении пациента на госпитальный этап лечения. ЛСБ определяли в сыворотке крови количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора ЛСБ ELISA производства Cloud-Clonecorp. (Wuhan, Hubei, PRC), результаты выражали в мкг/мл. Уровень пресепсина в плазме крови определяли количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием набора Presepsin (sCD14-ST) ELISA производства Cloud-Clonecorp. (Wuhan, Hubei, PRC), результаты выражали в пг/мл.

В качестве контроля использовали данные лабораторного обследования 20 относительно здоровых людей, которые по возрасту и полу соответствовали исследуемым группам.

Из 55 больных с SARS-CoV-2 мужчин было 22 (40,0%), женщин — 33 (60,0%), средний возраст составил 57,6±10,8 года. Достоверных различий по половому признаку, возрасту и ИМТ между группами выявлено не было (p>0,05). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Информированное письменное согласие на участие в исследовании и сбор данных были получены от всех пациентов.

Результаты были проанализированы с помощью лицензированного пакета обработки статистических данных Statistica 12 (StatSoft Inc.). Изначально

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Признаки		1-я группа (n=10)	2-я группа (n=19)	3-я группа (n=26)	Контроль (n=20)
Пол	Муж., абс. (%)	4 (40,0)	7 (36,84)	11 (42,31)	8 (40)
	Жен., абс. (%)	6 (60,0)	12 (63,16)	15 (57,69)	12 (60)
Возраст, годы		56 [45; 66]	58 [45; 63]	61 [50; 67]	58 [49; 62]
Индекс массы тела, кг/м ²		23,83* [22,69; 24,61]	27,35* [26,2; 29,1]	31,71* [30,8; 32,35]	28,9 [23,2; 31,62]
Температура тела в день взятия биоматериала, °С		37,8 [37,5; 38,5]	37,2 [37,0; 37,6]	37,9 [37,3; 38,63]	36,7 [36,6; 36,8]

Примечание. В таблице представлены качественные [абс. (%)] и количественные (Me [Q1; Q3]) признаки. Достоверных различий по большинству показателей между группами не выявлено (p>0,05); * различия по отмеченному параметру (p<0,001).

все изучаемые показатели проверили на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро–Уилка, за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение принимали значение W-критерия $p < 0,1$. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me [Q1; Q3]), где Q1 — 25 перцентиль, Q3 — 75 перцентиль.

При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали T-критерий Вилкоксона для связанных выборок, обобщающий U-критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$, с целью стандартизации представления статистического материала для оценки достоверности по U-критерию Манна–Уитни проводили по модульному значению уровней оценки достоверности — 95; 99 и, 99,9% ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ соответственно). Для сравнения частот качественных параметров использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Корреляционный анализ осуществляли с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r). Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Протокол исследования (№ 4) одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь) 15 апреля 2021 г. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Исследование уровня ЛСБ производилось в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Результаты

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 2. Видно, что в клинических группах больных новой коронавирусной инфекцией, поступающих на стационарный этап лечения, выявлено достоверное повышение всех изучаемых параметров по сравнению с группой контроля.

Из табл. 2 также следует, что наивысшие показатели ЛСБ и СРБ были зарегистрированы в группе пациентов, страдающих ожирением I степени. Уровни пресепсина и ферритина не различались в группах с ожирением и избыточной массой тела ($p > 0,05$), но были достоверно выше по сравнению с 1-й исследуемой группой и группой контроля ($p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r) установлено наличие прямой корреляционной взаимосвязи между показателями СРБ и пресепсина ($r = 0,292$, $p < 0,05$), а также между уровнем ЛСБ и показателем ИМТ ($r = 0,304$, $p < 0,05$).

Обсуждение результатов

С первых месяцев пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 было обнаружено, что пациенты с избыточной массой тела и ожирением чаще остальных имеют тяжелое течение данного заболевания и находятся в группе риска развития его осложнений и летального исхода [18]. Так, при изучении случаев 5700 пациентов, госпитализированных с инфекцией COVID-19 в Нью-Йорке, было выявлено, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у этих больных являлись артериальная гипертензия (56,6%), ожирение (41,7%) и диабет (33,8%) [19]. Кроме этого, при

Таблица 2

Лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=19)	3-я группа (n=26)	Контроль (n=20)
ЛСБ, мкг/мл	33,5 [8,3; 54,8] ^{##} ■	48,3 [10,6; 60,0] ^{#^} ■	52,5 [31,16; 75,0] ^{##^}	18,6 [15,2; 20,5] ^{^^} ■
sCD14-ST, пг/мл	1310 [720; 2325] ^{##} ■	2400 [1200; 2900] ^{#^}	2100 [1290; 3140] ^{#^}	218 [80; 292] ^{^^} ■
Ферритин, мкг/л	204,0 [103,0; 292,0] ^{##} ■	229,0 [127,00; 483,00] ^{#^}	220,0 [146,0; 382,0] ^{#^}	164,0 [111,0; 218,0] ^{^^} ■
СРБ, мг/л	31,1 [9,3; 51,0] [#] ■	31,8 [15,7; 57,3] [#] ■	40,5 [26,6; 60,0] ^{##^}	0,5 [0,3; 0,9] ^{^^} ■

Примечание. В таблице представлены количественные (Me [Q1; Q3]) признаки. Различия между группами по количественным признакам выявлены с использованием критерия Манна–Уитни; # — значимость отличий ($p < 0,001$) от контрольной группы; ^ — значимость отличий ($p < 0,05$) от 1-й группы; * — значимость отличий ($p < 0,05$) от 2-й группы; ■ — значимость отличий ($p < 0,05$) от 3-й группы. ЛСБ — липополисахарид-связывающий белок; sCD14-ST — пресепсин; СРБ — С-реактивный белок.

ретроспективном когортном исследовании 124 госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 обнаружено, что ожирение является фактором риска интубации в стационаре: из числа всех интубированных больных 47,6% имели ИМТ >30 кг/м², а 28,2% интубированных больных — ИМТ >35 кг/м² [20].

Известно, что тяжесть течения вирусного SARS-CoV-2-поражения легких ассоциирована с избыточным воспалительным ответом клеток моноцитарно-макрофагального ряда, повышенной продукцией цитокинов и хемокинов, формирующих так называемый «цитокиновый шторм», что закономерно приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома [21].

Спайк-белок является наиболее важным поверхностным белком коронавируса, включая SARS-CoV-2, и опосредует проникновение в респираторные эпителиальные клетки человека, взаимодействуя с клеточным поверхностным рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2). Наибольшая экспрессия АПФ2 рецепторов выявлена в эпителиальных клетках тонкой кишки, которая и является основным местом транслокации ЛПС в лимфу и портальную кровь [22]. В недавних исследованиях, проводимых *in vitro*, *in vivo*, на животных моделях продемонстрировано наличие взаимодействия между спайк-белком SARS-CoV-2 и ЛПС, приводящее к усилению провоспалительных эффектов. Так, в эксперименте *in vitro* показано, что ЛПС совместно со спайк-белком SARS-CoV-2 увеличивают ответ на ЛПС моноцитарных клеток крови человека, а активация низким уровнем ЛПС приводит к увеличению этого ответа в несколько раз при добавлении к нему спайк-белка SARS-CoV-2. Более того, усиление продукции касалось в первую очередь провоспалительных цитокинов, зависящих от активации NF-κB, таким образом отражающих ЛПС-зависимый ответ. Такие же результаты были получены этими исследователями в аналогичном эксперименте на животной модели (мышях), что может говорить о синергии между ЛПС и спайк-белком SARS-CoV-2 [23].

В настоящий момент собрано достаточно большое количество данных, свидетельствующих о связи утяжеления течения COVID-19 с ожирением [24].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что хроническое воспаление, сопровождающее ожирение и метаболический синдром, приводит к выработке цитокинов и увеличению количества острофазных белков. Пациенты с ожирением имеют более высокую активность фактора ядерной транскрипции каппа В и более высокую экспрессию рибонуклеиновой кислоты провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6), которые являются важными элементами патогенеза так называемого «цитокинового

шторма» при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2. Врожденный иммунный ответ у пациентов с ожирением изменяется и приводит к изменению первой линии защиты, усилению воспалительного ответа, что также способствует синергии с вирусом SARS-CoV-2. Ожирение способствует формированию патологического ответа Т-клеток [25].

Таким образом, текущая пандемия, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, представляет особый высокий риск для людей с хроническим провоспалительным статусом.

В связи с вышеизложенным наше исследование было сосредоточено на изучении влияния феномена «метаболической эндотоксинемии», неразрывно связанного с ожирением, на уровень системного воспаления у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

В настоящее время существует достаточно большое количество работ по изучению эндотоксинемии на моделях лабораторных животных, но сведений о взаимосвязи ЛПС и заболеваний, связанных с нарушением липидного и углеводного обмена у людей, значительно меньше.

Общеизвестно, что эндотоксин присутствует в системном кровотоке и у здоровых людей в крайне малых концентрациях, но прием пищи с высоким содержанием липидов уже может значительно увеличить уровни циркулирующего в крови ЛПС [26]. Так, в недавно проведенных исследованиях сообщается о повышенных уровнях ЛПС и ЛСБ у пациентов с метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [27]. В работе P.J. Pussinen и соавт. были проанализированы уровни ЛПС у пациентов с СД2 и контрольной группы. Уровень ЛПС был достоверно выше у лиц с СД2 [27]. Также известно, что парентеральное введение эндотоксина может провоцировать развитие инсулинорезистентности и системного воспаления [28], а продолжительное перекармливание было связано с повышением уровня ЛПС в плазме крови, что подтверждает связь избыточного питания с эндотоксинемией и развитием инсулинорезистентности [29]. Данные Сох и соавт. свидетельствуют о повышении риска кишечной проницаемости для эндотоксина у лиц с СД2 и ожирением, что подтверждается повышенными уровнями таких маркеров, как ЛСБ и белок, связывающий жирные кислоты кишечника (iFABP) [30].

В одном из наших предыдущих исследований у пациентов, коморбидных по сезонному аллергическому риниту, артериальной гипертензии и ожирению, выявлено повышение в периферической крови уровня рецепторов СРБ, ЛСБ и sCD14, что свидетельствует о наличии системного хронического воспаления и участии провоспалительных эндотоксин-связывающих механизмов в персистенции данного воспаления. Также установлено наличие связи между концентрацией СРБ

и ЛСБ у пациентов с ожирением в период полликации причинно-значимых аллергенов, что свидетельствует о наличии функциональной взаимосвязи обострения локального Т2-аллергического воспаления, системного воспаления и провоспалительного ответа ЛПС-связывающих систем при метаболической эндотоксинемии [31].

В настоящем исследовании нами также получены данные, свидетельствующие о влиянии избыточной массы тела и ожирения на уровень маркеров эндотоксинемии и системного воспаления. Выявлено, что уровни пресепсина и ферритина у всех пациентов, участвующих в исследовании, были повышены, но нами отмечена тенденция достоверного увеличения этих показателей у пациентов с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Кроме этого, отмечалось наличие прямой корреляционной связи концентрации пресепсина и уровня СРБ у этих больных. Повышение маркеров системного воспаления сочеталось у пациентов с возрастанием концентрации ЛСБ, наиболее выраженным у больных с ожирением, достоверно превышавшим соответствующие показатели у пациентов с избыточной и нормальной массой тела. Обращает на себя внимание выявленный нами факт наиболее выраженного достоверного повышения концентрации в периферической крови пресепсина и ферритина, что также подтверждает гипотезу об индуцирующем влиянии «метаболической эндотоксинемии» на показатели системного воспаления. Все эти данные свидетельствуют в пользу подтверждения прямого влияния «метаболической эндотоксинемии» на формирование высокого системного воспаления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией по типу феномена «острый на хронический». Кроме этого, повышение уровня пресепсина способствует патологическому воздействию комплекса эндотоксин+ЛСБ на эндотелиальные клетки, что не может не способствовать синегическому воздействию с вирусом SARS-CoV-2 на формирование SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиальной дисфункции, эндотелиита, тромботической микроангиопатии.

Ограничениями нашего исследования были сравнительно небольшой размер выборки и отсутствие измерения уровней исследуемых маркеров в динамике.

Выводы

1. У больных со среднетяжелым поражением легких при SARS-CoV-2-инфекции в острый период заболевания выявлено повышение уровня липополисахарид-связывающего белка и пресепсина, наиболее выраженное в группах больных, имеющих избыточную массу тела и ожирение, что отражает повышенную транслокацию эндотоксина из кишечника в лимфу и портальную кровь у данной категории пациентов.

2. При среднетяжелом поражении легких при SARS-CoV-2-инфекции установлено наличие прямой корреляционной взаимосвязи между уровнем липополисахарид-связывающего белка и индексом массы тела ($r=0,304$, $p<0,05$); а также выявлено наличие прямой взаимосвязи между уровнем С-реактивного белка и пресепсина ($r=0,292$, $p<0,05$) у больных с избыточной массой тела и ожирением.

3. Феномен «метаболической эндотоксинемии» при избыточной массе тела и ожирении может вносить свой вклад в формирование высокого системного воспаления при SARS-CoV-2-поражении легких по типу феномена «острый на хронический», вирус-ассоциированной эндотелиальной дисфункции, тромботической микроангиопатии у больных новой коронавирусной инфекцией и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» № ВГ14/2020 в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минздрава России.

Funding. The work is supported by the grant of «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» N ВГ14/2020 and performed in the Center for the shared use of scientific equipment «Molecular biology» of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the «V.I. Vernadsky Crimean Federal University».

Список литературы

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. Accessed: September 28, 2021.
2. Tang D., Comish P., Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. PLoS Pathog. 2020; 16 (5): e1008536. doi: 10.1371/journal.ppat.1008536.
3. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat. Med. 2020; 26 (7): 1017–1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
4. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients. J. Infect. Dis. 2020; 222 (6): 894–898. doi: 10.1093/infdis/jiaa349.

5. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368 (6490): 473–474. doi: 10.1126/science.abb8925.
6. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief* 2017; 288: 1–8.
7. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761–1772. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>.
8. Mongraw-Chaffin M., Hairston K.G., Hanley A.J.G. et al. Association of Visceral Adipose Tissue and Insulin Resistance with Incident Metabolic Syndrome Independent of Obesity Status: The IRAS Family Study. *Obesity* 2021; 29 (7): 1195–1202. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23177>.
9. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксемии и воспаления. *Казанский медицинский журнал* 1988; 69 (5): 353–358. [Yakovlev M.Yu. The role of intestinal microflora and insufficiency of the liver barrier function in the development of endotoxemia and inflammation. *Kazan Medical Journal* 1988; 69 (5): 353–358 (In Russ.)].
10. Huber R.G., Berglund N.A., Kargas V., Marzinek J.K., Holdbrook D.A., Khalid S., Piggot T.J., Schmidtchen A., Bond P.J. A Thermodynamic Funnel Drives Bacterial Lipopolysaccharide Transfer in the TLR4 Pathway. *Structure* 2018 Aug 7; 26 (8): 1151–1161.e4. doi: 10.1016/j.str.2018.04.007.
11. Li Y., Deng S.-L., Lian Z.-X., Yu K. Roles of Toll-Like Receptors in Nitroxidative Stress in Mammals. *Cells* 2019; 8 (6): 576. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8060576>.
12. Frost R.A., Nystrom G.J., Lang C.H. Lipopolysaccharide regulates proinflammatory cytokine expression in mouse myoblasts and skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2002; 283 (3): R698–R709. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00039.2002>.
13. Song M.J., Kim K.H., Yoon J.M., Kim J.B. Activation of toll-like receptor4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006; 346: 739–745. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.05.170>.
14. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 2009; 15 (8): 914–920. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.1964>.
15. Stefanovic-Racic M., Yang X., Turner M.S. et al. Dendritic cells promote macrophage infiltration and comprise a substantial proportion of obesity-associated increases in CD11c+ cells in adipose tissue and liver. *Diabetes* 2012; 61 (9): 2330–2339. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1523>.
16. Grylls A., Seidler K., Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021; 137: 111334. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111334.
17. Wang C., Xu J., Yang L., Xu Y., Zhang X., Bai C., Kang J., Ran P., Shen H., Wen F., Huang K., Yao W., Sun T., Shan G., Yang T., Lin Y., Wu S., Zhu J., Wang R., Shi Z., Zhao J., Ye X., Song Y., Wang Q., Zhou Y., Ding L., Yang T., Chen Y., Guo Y., Xiao F., Lu Y., Peng X., Zhang B., Xiao D., Chen C.S., Wang Z., Zhang H., Bu X., Zhang X., An L., Zhang S., Cao Z., Zhan Q., Yang Y., Cao B., Dai H., Liang L., He J. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health (CPH) study): a national cross-sectional study. *Lancet* 2018; 391 (10131): 1706–1717. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
18. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide Sanchis-Gomar F. et al. *Mayo Clinic Proceedings* 2020; 95 (7): 1445–1453.
19. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. et al. Presenting characteristics, comorbidities, outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323: 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
20. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 1195–1199. doi: 10.1002/oby.22831.
21. Hariri L., Hardin C.C. Covid-19, Angiogenesis, and ARDS Endotypes. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jul 9; 383 (2): 182–183. doi: 10.1056/NEJMe2018629.
22. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J. Virol.* 2020 Mar 17; 94 (7): e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
23. Petruk G., Puthia M., Petrlova J., Samsudin F., Stomdahl A.-C., Cerps S., Uller L., Kjellstrom S., Bond P.J., Schmidtche A. SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *Journal of Molecular Cell Biology* 2020; 12 (12): 916–932. doi: 10.1093/jmcb/mjaa067.
24. Petrakis D., Margină D., Tsarouhas K. et al. Obesity — a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol. Med. Rep.* 2020; 22 (1): 9–19. doi: 10.3892/mmr.2020.11127.
25. Chiappetta S., Sharma A.M., Bottino V. et al. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int. J. Obes.* 2020; 44: 1790–1792. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0597-4>.
26. Harte A.L., Varma M.C., Tripathi G., McGee K.C., Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., Sabico S., O'Hare J.P., Ceriello A., Saravanan P., Kumar S., McTernan P.G. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2012 Feb; 35 (2): 375–382. doi: 10.2337/dc11-1593. Epub 2011 Dec 30. PMID: 22210577; PMCID: PMC3263907.
27. Pussinen P.J., Havulinna A.S., Lehto M. et al. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 392–397. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1676>.
28. Agwunobi A.O., Reid C., Maycock P. et al. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 3770–3778. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6914>.
29. Krogh-Madsen R., Plomgaard P., Akerstrom T. et al. Effect of short-term intralipid infusion on the immuneresponse during low-dose endotoxemia in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 294: 371–379. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00507.2007>.
30. Harte A.L., da Silva N.F., Creely S.J. et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Inflammation (London England)* 2010; 7: 15. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-15>.
31. Усаченко Ю.В., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И. Системное воспаление, уровень липополисахарид-связывающего белка и растворимых sCD14 рецепторов при коморбидности сезонного аллергического ринита, эссенциальной артериальной гипертензии и ожирения. *Патогенез* 2020; 18 (3): 61–67. [Usachenko J.V., Beloglazov V.A., Gordienko A.I. Systemic inflammation, the level of lipopolysaccharide-binding protein and soluble sCD14 receptors in the comorbidity of seasonal allergic rhinitis, essential arterial hypertension and obesity. *Patogenez* 2020; 18 (3): 61–67 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.03.61-67>.

Поступила в редакцию 03.11.2021 г.

Сведения об авторах:

Яцков Игорь Анатольевич — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5-7; e-mail: egermd@mail.ru; ORCID 0000-0002-5486-7262;

Белоглазов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5-7; e-mail: biloglazov@gmail.com; ORCID 0000-0001-9640-754X;

Климчук Анастасия Васильевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5-7; e-mail: anastasiya-klim@mail.ru; ORCID 0000-0003-1577-7077;

Шадуро Денис Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5-7; e-mail: shadden@mail.ru; ORCID 0000-0002-3609-792X;

Дворянчиков Ярослав Владимирович — студент кафедры внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5-7; e-mail: yaroslav.dvoryanchikov@gmail.com; ORCID 0000-0002-2541-3747;

Зяблицкая Евгения Юрьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5-7; e-mail: evgu79@mail.ru; ORCID 0000-0001-8216-4196;

Куницкая Юлия Евгеньевна — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295000, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5-7; e-mail: julia_kun@ukr.net; ORCID 0000-0002-3900-1671;

Голованов Алексей Викторович — врач инфекционного отделения Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко; 295017, Республика Крым, г. Симферополь, Киевская ул., д. 69; e-mail: ordarulit21@gmail.com; ORCID 0000-0002-2861-9986.

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

Научно-практический медицинский журнал
МЕД Альянс ISSN 2307-6348

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

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

Сложности диагностики туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией

А.Н. Кузнецова

Самарский государственный медицинский университет

Lung TB diagnosing difficulties in HIV-infected patients

A. Kuznetsova

Samara State Medical University

© А.Н. Кузнецова, 2021 г.

Резюме

Введение. Эпидемия ВИЧ-инфекции оказала огромное влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в XXI в. Туберкулез все чаще и чаще развивается у больных ВИЧ-инфекцией, что является серьезной проблемой для общества и здравоохранения. При наблюдении пациентов с ВИЧ-инфекцией важным является своевременное обнаружение туберкулеза, диагностика которого представляет большие трудности. На фоне прогрессирования иммуносупрессии отмечаются особенности клинической и рентгенологической картины, частое отсутствие бактериовыделения в мокроте и отрицательные кожные пробы при иммунодиагностике. **Цель:** на клинических примерах показать перспективность использования теста T-SPOT®.TB при диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. **Материалы и методы.** Представлены два клинических примера наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии выраженного иммунодефицита, состоящих на диспансерном учете в СПИД-центре. Всем пациентам выполнено обследование на туберкулез с включением в обследование теста T-SPOT®.TB. **Результаты.** На первоначальном этапе диагностического поиска на КТ обнаружены минимальные изменения, подозрительные на туберкулез, МБТ не выявлены, но были положительные тесты T-SPOT®.TB. Диагноз туберкулеза не был утвержден. При дальнейшем наблюдении при сохраняющейся рентгенологической картине выявлены МБТ, туберкулез легких верифицирован. В данных случаях положительный результат T-SPOT®.TB указывал на активность тубер-

кулезной инфекции до появления положительных результатов обнаружения МБТ при посеве. **Заключение.** Клинические случаи отражают сложности диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией при высокой иммуносупрессии. Внедрение диагностических тестов на основе методики ELISPOT (T-SPOT®.TB) перспективно для диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов в случаях отсутствия бактериовыделения в мокроте и ограниченных изменениях в легочной ткани.

Ключевые слова: T-SPOT®.TB, туберкулез, ВИЧ-инфекция, латентная туберкулезная инфекция

Summary

Background. The HIV epidemic had a huge impact on the TB epidemic situation in the XXI century. Tuberculosis is developing more and more often in patients with HIV, and this is a serious problem for the society and health care system. When monitoring HIV+ patients, it is important to timely detect tuberculosis, the diagnostics of which may be very difficult. In case of progressing immunosuppression, specific clinical and radiological features are seen, often with no bacterial excretion in sputum and negative skin tests during immunodiagnosics. **Objective of the study.** To show the prospects of using the T-SPOT®.TB test using clinical examples. **Materials and methods.** Two clinical examples of HIV+ patients in severe immunodeficiency stage are presented, these patients are linked to care at the AIDS center. All patients were examined for tuberculosis with T-SPOT®.TB.

Results. At the initial diagnostic stage, minimal changes were detected on CT that could point to tuberculosis, MBT were not detected, but T-SPOT®.TB gave positive results. The diagnosis of tuberculosis has not been confirmed. Upon further observation, with the same X-ray picture, MBT were detected, and pulmonary tuberculosis verified. In these cases, the positive result of T-SPOT®.TB indicated the activity of tuberculosis infection before the detection of MBT. **Conclusion.** Clinical cases reflect the

difficulties of diagnosing tuberculosis in patients with HIV infection with high level of immunosuppression. The introduction of diagnostic tests based on the ELISpot technique (T-SPOT®.TB) is highly promising, especially in the absence of bacterial excretion in sputum and limited changes in lung tissue.

Key words: T-SPOT®.TB; tuberculosis; HIV infection; latent tuberculosis infection

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в XXI столетии одной из основных причин роста заболеваемости населения туберкулезом является ВИЧ-инфекция [1, 2]. При обследовании пациента с ВИЧ-инфекцией на фоне прогрессирования иммуносупрессии диагностика туберкулеза представляет значительные трудности [3–5]. ВИЧ-инфекция способствует переходу латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез у лиц, инфицированных ВИЧ более 7 лет, и лиц с выраженным иммунодефицитом, снижением количества клеток CD4+ менее 200 кл./мкл [6, 7]. ВИЧ-инфекция является наиболее серьезным из известных факторов риска активации латентной инфекции, вызванной *M. tuberculosis* именно из-за снижения уровня CD4+-лимфоцитов, играющих основную роль в противотуберкулезной иммунологической защите [8, 9]. При уровне клеток CD4+ менее 200 реакция на туберкулин становится отрицательной в 80–94% случаев ввиду пассивной анергии, чувствительность внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® также снижается по мере уменьшения количества CD4+-лимфоцитов и сопоставима с чувствительностью пробы Манту [10, 11].

Использование диагностических тестов, основанных на высвобождении гамма-интерферона лимфоцитами крови (IGRA-тесты) в результате их взаимодействия со специфическими белками МБТ ESAT-6 и CFP-10, является перспективным в диагностике латентной туберкулезной инфекции, дифференциальной диагностике, при формировании групп высокого риска туберкулеза легких и назначения обоснованной химиопрофилактики туберкулеза [12–14]. Методика T-SPOT®.TB отличается прямой оценкой функции Т-клеток энзим-связывающим иммуноспотингом (ELISpot) путем количественного определения мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферон-гамма в ответ на присутствие белков CFP-10 и ESAT-6 *M. tuberculosis*. Данный феномен позволяет представлять T-SPOT®.TB одним из современных и высокоинформативных

методов определения специфической иммунной реакции на МБТ при отсутствии или минимальных клинико-инструментальных признаках заболевания и сомнительных результатах общепринятых методов лабораторной диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования

На клинических примерах показать перспективность использования теста T-SPOT®.TB при диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования

Представлены два клинических примера. Пациентам с ВИЧ-инфекцией, состоящим на учете в центре СПИД, для диагностики туберкулеза проводились стандартные исследования: подробный сбор анамнеза, лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи), уровень CD4+-лимфоцитов в кл./мкл, вирусная нагрузка рассчитывалась путем подсчета количества копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови. Лучевая диагностика легких с обязательной компьютерной томографией (КТ) на аппарате Siemens SOMATOM Perspective 64. Для выявления микобактерий туберкулеза в мокроте использовались методики бактериоскопии с окраской по Цилю–Нильсену; молекулярно-генетический метод, основанный на технологии гибридизации — HAIN-GenoType MTBDRPlus; посевы на жидких средах в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960; посевы на плотных средах Левенштейна–Йенсена. Проводилась иммунодиагностика туберкулезной инфекции с помощью постановки внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® и методики T-SPOT®.TB.

Клинический случай № 1

Пациент А., 36 лет, житель города. Не работает, проживает в съемной однокомнатной квартире с удобствами. В анамнезе употребление наркотических веществ в течение 12 лет. С 2014 по 2017 г. находился в местах лишения свободы, со слов пациента с 2014

по 2015 г. болел туберкулезом легких, при освобождении было излечение от туберкулеза с остаточными изменениями. В августе 2019 г. впервые выявлена ВИЧ-инфекция, поставлен на диспансерный учет в СПИД-центр, начата АРВТ. Общее состояние было удовлетворительным, жалоб не предъявлял.

При обследовании в легких везикулярное дыхание, хрипы отсутствовали. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление — 120 и 85 мм рт.ст. ЧСС — 85 в минуту.

При прохождении лучевой диагностики на обзорной рентгенограмме и КТ в правом легком в S_2 и S_6 определяются единичные очаговые тени подозрительные на туберкулез (рис. 1).

По данным лабораторной диагностики от 31.07.2019 в общем анализе крови лейкопения ($3,4 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($128 \cdot 10^9/\text{л}$), гемоглобин 154 г/л, СОЭ 20 мм/ч. В общем анализе мочи и в биохимическом анализе крови отклонений от референсных величин не выявлено. Уровень клеток CD4+ составляет 70 кл./мкл, копий РНК ВИЧ — ниже предела обнаружения. Результаты иммунодиагностики: проба с препаратом Диаскинтест® — отрицательная, тест Т-SPOT®.ТВ — положительный.

При проведении обследования для исключения активности туберкулеза бактериоскопический и молекулярно-генетический методы дали отрицательный результат. По решению врачебной комиссии: остаточные изменения перенесенного туберкулеза легких в виде фиброза плотных очагов в верхней доле правого легкого.

Через 6 мес (март 2020 г.) прошел курс стационарного лечения в отделении СПИД-центра с диагнозом: ВИЧ-инфекция, 4Б, фаза прогрессирования на фоне приема АРВТ. Цирроз печени в исходе хронического

вирусного гепатита смешанного генеза (ХВГС), фаза репликации (РНК HCV + токсический), низкой степени активности процесса, класс В по Чайлду–Пью, стадия субкомпенсации.

Иммунный статус от 03.03.2020 — CD4+ 79 кл./мкл, копий РНК ВИЧ ниже предела обнаружения. По заключению рентгенолога справа определяются единичные очаги без признаков активности.

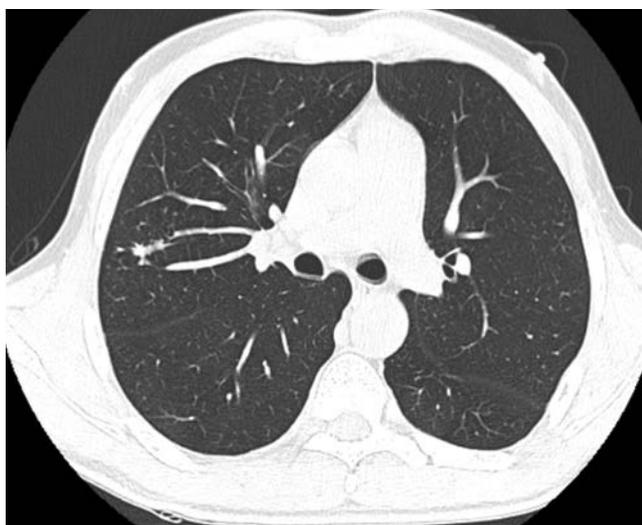
В ноябре 2020 г. при обследовании в общем анализе крови лейкопения ($3,9 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($120 \cdot 10^9/\text{л}$), гемоглобин 153 г/л, СОЭ 17 мм/ч. Общий анализ мочи без патологии. При биохимическом анализе в крови выявлено повышение АЛТ (83,1 ед./л), АСТ (49,3 ед./л), общего билирубина (36,7 мкмоль/л) при нормальных значениях мочевины, креатинина, общего белка и глюкозы. Иммунный статус от 11.12.2020 на фоне некоторого увеличения уровня клеток CD4+ до 103 кл./мкл, вирусная нагрузка — РНК ВИЧ 11 970 копий/мл.

По данным КТ — отрицательная динамика (рис. 2).

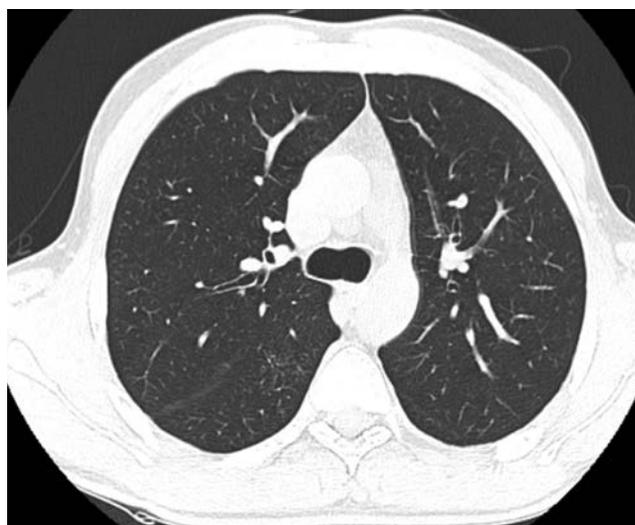
Результаты иммунологических тестов: Диаскинтест® папула 20 мм, Т-SPOT®.ТВ — положительный.

При поиске МБТ бактериоскопический и молекулярно-генетический методы показали отрицательный результат, посевы на жидкие и плотные среды определили рост микобактерий туберкулеза. Выявлена лекарственная устойчивость ко всем препаратам первого ряда (изониазид, рифампицин, пиперазид, этамбутол, стрептомицин), также к препарату второго ряда (канамицин). Лекарственная чувствительность сохранена к фторхинолонам, амикацину, капреомицину и ПАСК.

Выставлен диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого. МБТ (+). МЛУ (R, H, E, Z, S, Km). Группа диспансерного наблюдения I.

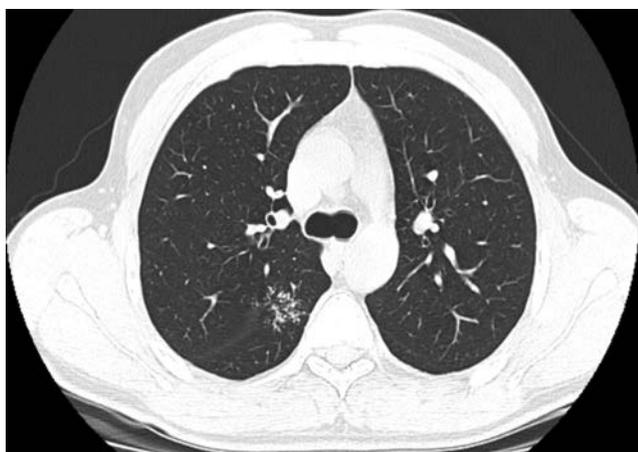


а

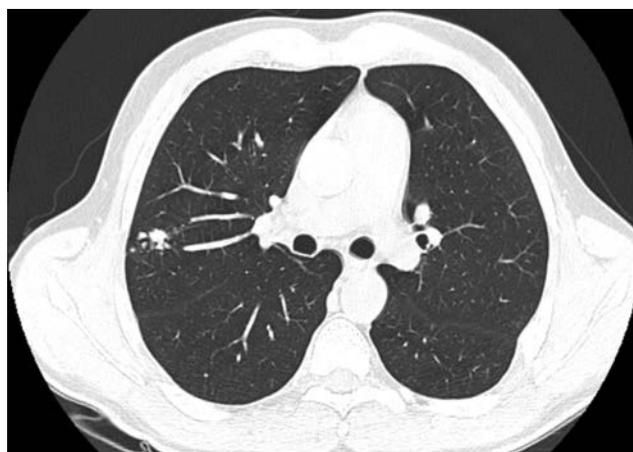


б

Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента А., 36 лет от 29.08.2019 (а, б)

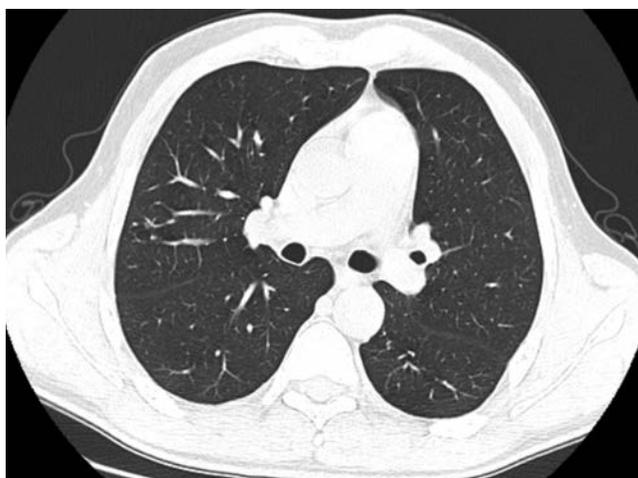


а

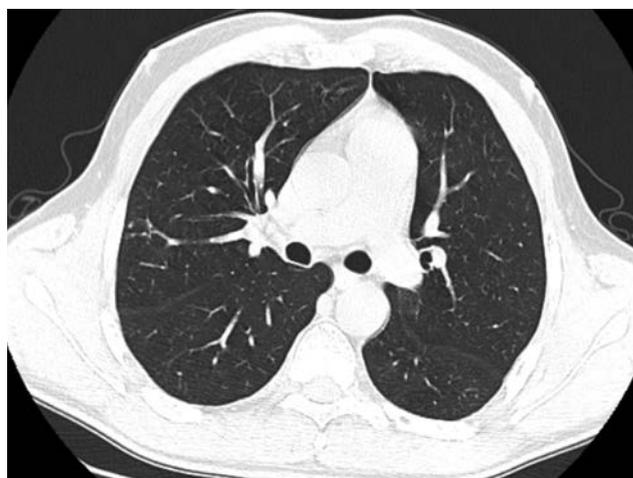


б

Рис. 2. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента А., 36 лет от 22.01.2021 (а, б)



а



б

Рис. 3. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента А., 36 лет от 22.11.2021 (а, б)

Регистрация на IV режим лечения. Пациент госпитализирован в стационар, лечение с положительной динамикой. Через 10 мес на КТ — выраженная положительная динамика (рис. 3). Пациент переведен на фазу продолжения лечения.

Клинический случай № 2

Пациент Б., житель города, 39 лет. Состоит на бирже труда. Образование — высшее юридическое, стаж работы 10 лет. Условия проживания хорошие. Вредные привычки в настоящее время — курение полпачки сигарет в день. В анамнезе употребление наркотических веществ. В местах лишения свободы не находился. В феврале 2019 г. во время лечения в инфекционном отделении выявлена ВИЧ-инфекция. Иммуный статус пациента от 13.12.2019 — CD4+ 173 кл./мкл. Вирусная нагрузка РНК ВИЧ — 6068 копий/мл. Диагноз при выписке: острый вирусный менингоэнцефалит, вызванный вирусом Эпштейна–

Барр. ВИЧ-инфекция 4Б стадия без АРВТ. Хронический вирусный гепатит С умеренной степени активности.

При обследовании на туберкулез данных лучевой и лабораторной диагностики, свидетельствующих об активном туберкулезе, не выявлено.

Поставлен на диспансерный учет в ГБУЗ СОЦ СПИД, назначена АРВТ. После выписки лечение не принимал. При обследовании в апреле 2020 г. состояние удовлетворительное, в легких везикулярное дыхание, хрипы отсутствуют. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление — 120 и 80 мм рт.ст. ЧСС — 84 в минуту. В общем анализе крови лейкопения ($3,4 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($35 \cdot 10^9/\text{л}$), гемоглобин 153 г/л, СОЭ 6 мм/ч. В общем анализе мочи и в биохимическом анализе крови отклонений от референсных величин не выявлено. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки патологии не выявлено (рис. 4).



Рис. 4. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки.
01.04.2021

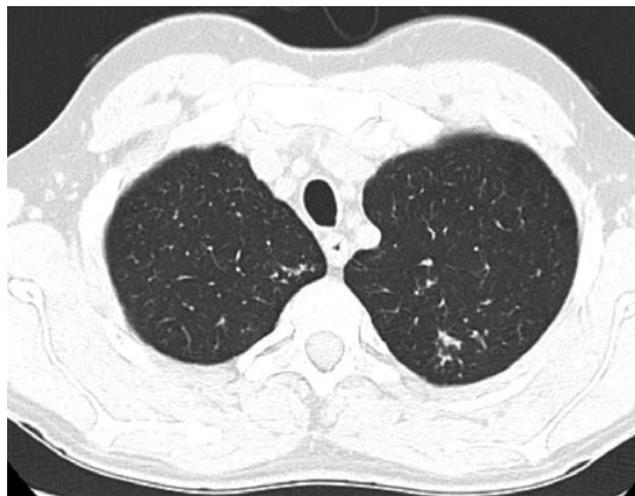
Диаскинтест® показал результат гиперемии 20 мм. При выполнении T-SPOT®.ТВ результат положительный. Дополнительно назначена КТ органов грудной клетки. На КТ органов грудной клетки 08.04.2020 в S₃ кортикально справа и в S_{2,3} слева на фоне усиленного легочного рисунка группы периваскулярных очагов, формирующих в S₃ справа фокус инфильтрации без признаков деструкции (рис. 5).

На фоне некоторого увеличения количества клеток CD4+ до 184 кл./мкл увеличилась вирусная нагрузка РНК ВИЧ от 16.04.2020 до 51 070 копий/мл.

При трехкратной бактериоскопии мазка мокроты с окраской по Цилю–Нильсену получены отрицательные результаты.



а



б

Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента Б., 39 лет от 08.04.2020 (а, б)

Через 2 мес получен положительный результат посева мокроты на плотную питательную среду Левенштейна–Йенсена. При определении лекарственной чувствительности была выявлена устойчивость ко всем препаратам первого ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин), также к препарату второго ряда (канамицин). Лекарственная чувствительность сохранена к фторхинолонам, амикацину, капреомицину и ПАСК. По решению комиссии выставлен диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого. МБТ (+). МЛУ (R, H, E, Z, S, Km) ГДН I. IV режим лечения. Госпитализирован в противотуберкулезный стационар, назначено лечение.

Заключение

Данные клинические примеры отражают сложности диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией при высокой иммуносупрессии и низкой приверженности к лечению ВИЧ, при использовании стандартного диагностического минимума. Микроскопия мазка мокроты с окраской по Цилю–Нильсену, применяемая в диагностическом минимуме, имела отрицательный результат. В современных условиях при высокой степени подозрения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией при отрицательных результатах бактериоскопии мазка мокроты с окраской по Цилю–Нильсену и отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме, на фоне увеличения вирусной нагрузки при увеличении количества клеток CD4+ необходимо использовать более чувствительные методы. Компьютерная томография позволяет визуализировать изменения в легочной ткани, плохо дифференцируемые на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки. Актуальной становится возможность применения

диагностических тестов, основанных на высвобождении интерферона-гамма лимфоцитами крови в результате их взаимодействия со специфическими белками МБТЭСАТ-6 и СFP-10 (T-SPOT®.TB), отражающих активность туберкулезного процесса.

Внедрение методики T-SPOT®.TB у пациентов с ВИЧ-инфекцией в диагностический минимум обследования на туберкулез позволит адресно проводить диагностику туберкулезной инфекции, своевременно выявлять заболевание и назначать лечение.

Список литературы

1. Цыбикова Э.Б., Сюнякова Д.А. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией: Обзор материалов ВОЗ, использованных российскими авторами в своих публикациях. Медицинский альянс 2020; 8 (2): 21–31 [Tsybikova E.B., Syunyakova D.A. Tuberculosis combined with HIV infection: A review of WHO materials used by Russian authors in their publications. Medicinskij al'yans 2020; 8 (2): 21–31 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2020-8-2-21-31.
2. Borodulina E., Kudlay D., Vlasova B., Kuznetsova A. Potential use of in vitro tests in the diagnosis of tuberculosis (literature review). Medical Alliance 2021; 9 (2): 15–21. doi: 10.36422/23076348-2021-9-2-15-21.
3. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Романов В.В. Диагностика и клиника диссеминированных поражений легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией (ОБЗОР). Поликлиника 2019; (2–14): 13–21 [Mishina A.V., Mishin V. Yu., Ergeshov A.E., Romanov V.V. Diagnosis and clinic of disseminated lung lesions in patients with late-stage HIV infection with immunosuppression (REVIEW). Polyclinic 2019; (2–14): 13–21 (In Russ.)].
4. Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгальюк И.Ф., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Яблонский П.К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2019; 98 (4): 229–235 [Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basmanova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonsky P.K. The effectiveness of using new methods of immunodiagnosics of tuberculosis infection in the Russian Federation. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2019; 98 (4): 229–235 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
5. Бородулина Е., Скопцова Н., Бородулин Б., Амосова Е., Поваляева Л. Сложности диагностики туберкулеза. Врач 2018; 29 (2): 30–32 [Borodulina E., Skoptsova N., Borodulin B., Amosova E., Povalyayeva L. Difficulties in diagnosing tuberculosis. Vrach 2018; 29 (2): 30–32 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-02-07.
6. Scott L., Silva P., Boehme C., Stevens W., Gilpin C. Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections: tuberculosis. Current Opinion in HIV and AIDS 2017; 12 (2): 129–138. doi: 10.1097/COH.0000000000000345.
7. Лекции по ВИЧ-инфекции. Под ред. В.В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 848 с. [Lectures on HIV infection. Ed. V.V. Pokrovsky, 2nd ed., reprint. and additional Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 848 (In Russ.)]
8. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J. 2019 Sep 12; 54 (3): 1900655. doi: 10.1183/13993003.00655-2019. PMID: 31221810.
9. Каминский Г.Д., Кудлай Д.А., Панова А.Е., Паролина Л.Е., Перегудова А.Б., Пшеничная Н.Ю., Самойлова А.Г., Тестов В.В., Тинькова В.В. Тактика врача при выявлении, диагностике и профилактике сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез. Практическое руководство. Под ред. И.А. Васильевой. Москва, 2020; 152 [Kaminsky G.D., Kudlay D.A., Panova A.E., Parolina L.E., Peregudova A.B., Pshenichnaya N.Yu., Samoilo A.G., Testov V.V., Tinkova V.V. Doctor's tactics in the detection, diagnosis and prevention of combined HIV infection and tuberculosis. Practical guide. Ed. I.A. Vasilyeva. Moscow, 2020; 152 (In Russ.)].
10. Еременко Е.П., Бородулина Е.А., Сергеева И.А., Кудлай Д.А., Бородулин Б.Е. Рекомбинантный in vitro тест T-SPOT.TB как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких 2020; 98 (4): 48–52 [Eremenko E.P., Borodulina E.A., Sergeeva I.A., Kudlay D.A., Borodulin B.E. Recombinant in vitro T-SPOT test.TB as a screening method for the early diagnosis of tuberculosis infection. Tuberkulyoz i bolezni lyogkih 2020; 98 (4): 48–52 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-48-52
11. Ванеева Т.В., Куликовская Н.В., Краснова М.А., Бондаренко Г.Б., Рыманова И.В., Собкин А.Л., Сафонова С.Г. Результаты применения иммунологических методов диагностики туберкулеза in vivo и in vitro у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и социально значимые заболевания 2016; (2): 66–71 [Vaneeva T.V., Kulikovskaya N.V., Krasnova M.A., Bondarenko G.B., Rymanova I.V., Sobkin A.L., Safonova S.G. Results of the use of immunological methods for diagnosing tuberculosis in vivo and in vitro in patients with HIV infection. Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya 2016; (2): 66–71 (In Russ.)].
12. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. European Respiratory Journal 2016; 47 (3): 704–706. doi: 10.1183/13993003.01910-2015.
13. Kussen G.M.B. et al. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. J. Infect. Dis. 2016; 20 (1): 69–75. doi: 10.1016/j.bjid.2015.10.007.
14. Бородулина Е., Вдохушкина Е., Инькова А. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. Врач 2020; 31 (1): 37–43 [Borodulina E., Vdovushkina E., Inkova A. Pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection. Vrach 2020; 31 (1): 37–43 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2020-01-07.

Поступила в редакцию 17.11.2021 г.

Сведения об авторе:

Кузнецова Алена Николаевна — аспирантка кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; 443099, Самара, Чапаевская ул., д. 89; e-mail: alena-suetina@mail.ru; ORCID 0000-0001-7634-0106.

Изменения уродинамики нижних мочевыводящих путей у больных туберкулезным спондилитом в раннем послеоперационном периоде

А.И. Горбунов¹, А.Н. Муравьев^{1,2}, А.А. Горелова^{1,3}, П.К. Яблонский^{1,3}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский медико-социальный институт

³Санкт-Петербургский государственный университет

Urodynamic of lower urinary tract in spinal tuberculosis after surgery

A. Gorbunov¹, A. Muraviov^{1,2}, A. Gorelova^{1,3}, P. Yablonskiy^{1,3}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg Medical and Social Institute

³St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Введение. Туберкулезный спондилит в 10–61,6% случаев осложняется неврологическими нарушениями, в том числе нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей (НМП). Этим пациентам выполняются операции на позвоночнике для устранения неврологического дефицита, но на сегодняшний день недостаточно данных о результатах восстановления уродинамических нарушений после хирургического лечения по поводу спондилита. Целью нашего исследования явилась оценка изменений уродинамических показателей после операции на позвоночнике у больных туберкулезным спондилитом с нейрогенной дисфункцией НМП. **Материалы и методы исследования.** Выполнено обследование 49 больных туберкулезным спондилитом, осложненным нейрогенной дисфункцией НМП, до и после хирургического вмешательства на позвоночнике. **Результаты исследования.** До операции у 13 (26,5%) пациентов выявлена детрузорная гиперактивность, еще в 9 случаях (18,4%) — сочетание детрузорной гиперактивности с детрузорно-сфинктерной диссинергией. Нарушение

сократительной функции мочевого пузыря в виде гипо- либо аконтрактивности детрузора диагностировано у 22 пациентов (44,9%). У 5 больных (10,2%) диагностирована изолированная детрузорно-сфинктерная диссинергия. В послеоперационном периоде улучшение уродинамических показателей отмечено в 15 случаях (30,6%). У 4 (8,1%) пациентов при контрольном обследовании не было выявлено нарушения уродинамики. В 7 случаях (14,3%) наблюдалась конверсия одного типа дисфункции в другой, во всех остальных случаях характер уродинамических нарушений в раннем послеоперационном периоде не менялся. **Заключение.** В раннем послеоперационном периоде уродинамические показатели после операции на позвоночнике улучшаются у 30,6% больных. В 14,3% случаев наблюдаются изменения типа нейрогенной дисфункции. У значительного количества (55,1%) пациентов нарушения уродинамики сохраняются.

Ключевые слова: нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей, туберкулезный спондилит, уродинамика

Summary

Spinal tuberculosis can lead to neurogenic disturbances in 10–61.6%. Patients undergo surgery due to neurological complications, but there is lack of publications for recovery of neurogenic lower urinary tract dysfunction after surgery. **Objective.** To evaluate changes in urodynamic parameters after spinal surgery in patients with tuberculous spondylitis and neurogenic dysfunction of the lower urinary tract. **Materials and methods.** We observed 49 patients with spinal tuberculosis, who had symptoms of micturition's impairment. Before the operation, detrusor overactivity was detected in 13 (26.5%) patients, and in 9 more cases (18.4%) — a combination of detrusor overactivity with detrusor-sphincter dissinergia. Violation of the contractile function of the bladder in the form of hypo- or acontractility of detrusor was diagnosed in 22 patients (44.9%). Iso-

lated detrusor-sphincter dissinergia was diagnosed in 5 patients (10.2%). In the postoperative period, an improvement in urodynamic parameters was noted in 15 cases (30.6%). In 4 patients, no urodynamic disorders were detected during the control examination. In 7 cases (14.3%), the conversion of one type of dysfunction to another was observed, in all other cases, the nature of urodynamic disorders in the early postoperative period did not change. **Conclusion.** In the early postoperative period, urodynamic parameters after spinal surgery improve in 30.6% of patients. In 14.3% of cases, there are changes in the type of neurogenic dysfunction. Urodynamic disorders persist in a significant number (55.1%) of patients.

Key words: neurogenic lower urinary tract dysfunction, spinal tuberculosis, urodynamics

Введение

Инфекционные поражения позвоночника являются одной из причин нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей (НДНМП), но точные данные о распространенности данного осложнения отсутствуют, а проблеме посвящены лишь немногочисленные исследования с малой выборкой [1, 2]. В 31% случаев возбудителем инфекционных спондилитов является *Micobacterium tuberculosis* [3]. Заболевание характеризуется постепенным началом со скудной клинической симптоматикой, поздней диагностикой, тяжелым течением вследствие деструктивных процессов в позвоночнике, приводящих к развитию различных осложнений: формирование абсцессов, компрессионные переломы тел позвонков, парезы и параличи, нарушение функции тазовых органов и др. [4, 5]. По данным литературы неврологические нарушения развиваются у 10–61,6% больных туберкулезным спондилитом [4, 6, 7], что может быть связано с механической компрессией, воспалительным отеком спинного мозга или его изменениями по типу атрофии, глиоза, миеломалиции и т.д. [7]. У одного пациента могут параллельно работать различные механизмы поражения, суммарный эффект которых реализуется в виде неврологических нарушений различной степени тяжести, что, в свою очередь, является показанием к хирургическому лечению спондилита [2, 8]. Основной целью оперативных вмешательств на позвоночнике является устранение или уменьшение неврологической симптоматики. Однако, в отличие от нарушений чувствительности и двигательных функций, результат восстановления уродинамики НМП в послеоперационном периоде не столь очевиден: бессимптомное те-

чение в одних случаях и широкий спектр клинических проявлений в других может затруднять корректную оценку уродинамики у больных. При несвоевременно выявленной НДНМП может возникнуть ряд осложнений, таких как задержка мочеиспускания, развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса с формированием гидронефроза и почечной недостаточности. Именно поэтому диагностика нарушений уродинамики является важным компонентом обследования пациентов с туберкулезным спондилитом.

Цель исследования

Целью исследования была оценка показателей уродинамики нижних мочевыводящих путей до и после оперативного вмешательства по поводу туберкулезного спондилита.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 49 пациентов — 36 (73,47%) мужчин и 13 (26,53%) женщин, находившихся на лечении в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в период с 2014 по 2019 г. Средний возраст больных составил $43,4 \pm 11,8$ года (от 25 до 72 лет).

Критерии включения в исследование: наличие установленного диагноза туберкулезного спондилита (подтвержденного гистологическим, бактериологическим и/или молекулярно-генетическим методами исследования операционного материала), наличие нейрогенной дисфункции НМП, выполнение декомпрессионно-восстановительных операций на позвоночнике по поводу спондилита. Не были включены пациенты с другой патологией, вызывающей нарушение уродинамики НМП (стриктура уретры, гиперплазия

предстательной железы, камни мочевого пузыря, туберкулезное поражение мочевыделительной системы, активная инфекция мочевыводящих путей, злокачественные новообразования органов малого таза в анамнезе, а также неврологические заболевания, которые могли быть причиной НДНМП).

Степень тяжести неврологических нарушений до и после операции оценивалась врачом-неврологом с использованием стандартизированной шкалы ASIA. Оценка выраженности симптомов мочеиспускания и качества жизни, связанного с нарушением мочеиспускания, проводилась с помощью опросника IPSS/QoL (International Prostate Symptom Score/Quality of Life).

Пациентам выполнялось УЗИ почек и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, а также мультиспиральная компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография для оценки деструктивных изменений позвоночника.

Уродинамическое исследование. Для оценки функции НМП было выполнено уродинамическое исследование (цистометрия наполнения, давление/поток, тазовая электромиография — ЭМГ с поверхностными электродами) с помощью системы Menphix Biomedica Pico 3000. Уродинамическое исследование выполнялось в соответствии с рекомендациями Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society — ICS) [9]. Всем больным выполнена цистометрия наполнения. Критериями ее завершения служили: превышение объема заполнения мочевого пузыря более 600 мл при низком детрузорном давлении и отсутствии позыва к мочеиспус-

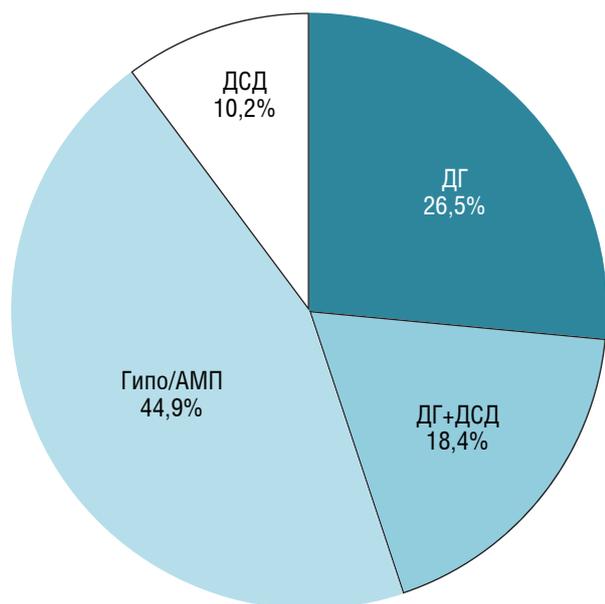


Рисунок. Типы нарушений уродинамики. ДГ — детрузорная гиперактивность; ДСД — детрузорно-сфинктерная диссинергия; Гипо/АМП — гипо-/аконтрактивность детрузора

канию; терминальная детрузорная гиперактивность с ургентным недержанием мочи; повышение P_{det} более 40 см вод.ст.; нестерпимый позыв к мочеиспусканию; появление боли в области пузыря при заполнении или вегетативные проявления. Мочевой пузырь заполняли стерильной водой комнатной температуры со скоростью 20 мл/с. Исследование давление/поток в сочетании с тазовой ЭМГ проведено больным с сохраненным мочеиспусканием, которые могли быть вертикализированы. Для измерения скорости потока мочи выполнялась урофлоуметрия.

Повторное обследование проводилось на 3–4-й неделе послеоперационного периода и включало УЗИ, уродинамическое исследование, повторный осмотр специалистов.

Обработка полученных результатов проводилась с использованием системы Statistica for Windows (версия 9). Сравнительный анализ количественных параметров осуществляли с использованием критериев Манна–Уитни, медианного χ^2 и модуля ANOVA.

Результаты исследования

У большинства пациентов (69,4%) имелось поражение грудного отдела позвоночника, у 6 (12,2%) человек — поражение поясничного отдела. Распространенное поражение с вовлечением грудного и поясничного отделов отмечено у 6 (12,2%) больных, локализация в шейном отделе — лишь у 3 (6,2%).

По шкале ASIA у 31 пациента имелись тяжелые неврологические нарушения, соответствующие категориям А (36,7%) и В (26,5%), у 15 (30,6%) — категории С, а минимально выраженные неврологические нарушения (D) выявлены у 3 (6,2%) больных.

На момент обследования в предоперационном периоде у 30 пациентов был установлен постоянный уретральный катетер либо цистостомический дренаж (23 и 7 пациентов соответственно). В 19 случаях сохранялось самостоятельное мочеиспускание, но лишь у 9 больных оно было контролируемым, в остальных случаях наблюдалось непроизвольное мочеиспускание.

По результатам уродинамического исследования у всех пациентов выявлены нарушения уродинамики НМП (рисунок).

У 13 (26,5%) пациентов выявлена детрузорная гиперактивность, еще в 9 случаях (18,4%) детрузорная гиперактивность сочеталась с детрузорно-сфинктерной диссинергией. Нарушение сократительной функции мочевого пузыря в виде гипо- либо аконтрактивности детрузора диагностировано у 22 пациентов (44,9%). Наименее малочисленную группу — 5 больных (10,2%) составили пациенты с изолированной детрузорно-сфинктерной диссинергией. Из всей группы обследованных у 23 больных в ходе выполнения

Таблица 1

Сравнение основных уродинамических показателей до и после операции

Показатель	МЦЕ, мл		P_{det} см вод.ст.		ООМ, мл		Q_{max} мл/с	
	до	после	до	после	до	после	до	после
ДГ, n=13	145,1	166,7	56,1	50,3	26,8±28,73	29,6±61,9	25,6	19,9±5
ДГ+ДСД, n=9	222,4	216,78	83,6	54,2*	108,7±73,7	58,4±85,4*	12,6±3,7	15,8±3,1
Гипо/АМП, n=22	500,3	426,8	14,9	24,7	413,9±206,5	247,5±218,1*	10,2±3,1	11,4±4,5
ДСД, n=5	458,2	422	50,6	48,6	102,4±156,6	39,6±59,3	19,3±13,5	17,2±7,4

МЦЕ — максимальная цистометрическая емкость; P_{det} — максимальное значение детрузорного давления; ООМ — объем остаточной мочи; Q_{max} — максимальная скорость мочеиспускания; ДГ — детрузорная гиперактивность; ДСД — детрузорно-сфинктерная диссинергия; Гипо/АМП — гипо-/ако-трактильный мочевого пузыря.

* $p < 0,05$.

уродинамического исследования отмечено повышение максимального значения детрузорного давления более 40 см вод.ст. в фазу наполнения и/или опорожнения, что является установленным фактором риска поражения верхних мочевыводящих путей [10].

В послеоперационном периоде положительная динамика функции НМП отмечена в 15 случаях (30,6%), у этих пациентов при контрольном обследовании зафиксировано улучшение уродинамических показателей, в том числе у 4 из них не было выявлено нарушений уродинамики. В 7 случаях (14,3%) мы наблюдали конверсию одного типа нарушения уродинамики в другой, во всех остальных случаях характер уродинамических нарушений в раннем послеоперационном периоде не менялся. Динамика показателей уродинамического исследования представлена в табл. 1.

Среди пациентов с исходной детрузорной гиперактивностью в послеоперационном периоде наблюдалось увеличение показателей максимальной цистометрической емкости и небольшое снижение максимального значения детрузорного давления с 56,1 до 50,3 см вод.ст., статистически недостоверное. После операции на позвоночнике из 13 пациентов у одного восстановилось нормальное мочеиспускание, а у одного пациента в послеоперационном периоде детрузорная гиперактивность сменилась аконtrakтильностью мочевого пузыря.

В группе пациентов с сочетанием детрузорной гиперактивности и детрузорно-сфинктерной диссинергии максимальное детрузорное давление снизилось в значительной степени, с 83,6 до 54,2 см вод.ст., но даже при такой динамике у большинства пациентов оставалось выше «безопасного» предела в 40 см вод.ст. Помимо этого, в данной группе наблюдалось снижение объема остаточной мочи и небольшое увеличение максимальной скорости мочеиспускания, хотя в последнем случае разница оказалась статистически недостоверной ($p > 0,05$). У 3 пациентов при контрольном уродинамическом исследовании мы не выявили

признаков детрузорно-сфинктерной диссинергии, но детрузорная гиперактивность сохранялась во всех случаях.

Уродинамические показатели у пациентов с нарушением сократительной способности детрузора в виде гипо- и аконtrakтильности характеризовались нормальными значениями максимальной цистометрической емкости, за исключением 2 пациентов, у которых она была резко снижена (менее 200,0 мл), наиболее вероятно, вследствие длительного дренирования мочевого пузыря постоянным катетером. Положительная динамика в этой группе отмечена у 6 больных, из них в 4 случаях не было выявлено нарушений уродинамики, а у 2 пациентов наблюдалось уменьшение объема остаточной мочи при сохранении гипоконtrakтильности детрузора. В целом по группе разница средних значений объема остаточной мочи до и после операции оказалась статистически достоверной, в то же время остальные показатели (детрузорное давление, максимальная скорость мочеиспускания) значимо не менялись. Конверсия типа дисфункции НМП имела место у 3 больных, во всех случаях развилась детрузорная гиперактивность, у одного пациента она сочеталась с детрузорно-сфинктерной диссинергией.

Пациентов с изолированной детрузорно-сфинктерной диссинергией было всего 5. У всех них в раннем послеоперационном периоде сохранялся исходный тип дисфункции, а изменения уродинамических показателей оказались статистически незначимыми, хотя в 2 случаях при контрольном обследовании отмечено снижение объема остаточной мочи.

При анализе полученных результатов авторами предложен ряд факторов, таких как демографические показатели (пол, возраст больных), уровень поражения позвоночника и количество пораженных позвонков по данным МСКТ, степень тяжести неврологических нарушений по шкале ASIA, давность заболевания, которые могут влиять на результат восстановления

Сравнение пациентов с улучшением уродинамических показателей и без улучшения после оперативного лечения спондилита

Показатель	Количество пациентов	С улучшением, абс. число (%)	Без улучшения, абс. число (%)	Значение p
Возраст, годы	49	46,4±13,21	42,12±11,09	0,357
Мужчины	36	26 (72,22)	10 (27,78)	0,473
Женщины	13	8 (61,54)	5 (38,46)	
Количество позвонков	49	3,47±1,88	2,91±1,19	0,494
<i>Уровень поражения</i>				
Шейный	3	2 (66,67)	1 (33,33)	
Грудной	34	11 (32,35)	23 (67,65)	
Грудной+поясничной	6	2 (33,33)	4 (66,67)	
Поясничной/крестцовый	6	0	6 (100)	0,381
<i>ASIA</i>				
A	18	1 (5,56)	17 (94,44)	0,00194
B	13	3 (23,08)	10 (76,92)	
C	15	10 (66,67)	5 (33,33)	
D	3	1 (33,33)	2 (66,67)	
<i>Продолжительность заболевания</i>				
Более 6 мес	26	2 (7,69)	24 (92,31)	0,0215
Менее 6 мес	23	13 (56,52)	10 (43,48)	

функции НМП в послеоперационном периоде. Сформированы две группы: пациенты с улучшением уродинамических показателей после операции (либо полным восстановлением нормальной уродинамики) и пациенты без улучшения. Статистические различия в обеих исследуемых группах по перечисленным параметрам представлены в табл. 2.

Статистическая обработка полученных данных показала имеющиеся различия между двумя группами в продолжительности заболевания (туберкулезного спондилита) и степени тяжести неврологических расстройств по ASIA. Пациенты с исходно менее глубокими неврологическими нарушениями, соответствующими категории C по ASIA, и давностью заболевания менее 6 мес имели существенно более благоприятный прогноз улучшения уродинамических показателей в послеоперационном периоде.

Обсуждение результатов

Туберкулезное поражение позвоночника характеризуется частым развитием осложнений и высоким

уровнем инвалидности. Пациенты с неврологическими нарушениями, вызванными деструктивными процессами в позвоночнике, подвергаются оперативным вмешательствам с целью коррекции данных расстройств. Среди известных нам публикаций, затрагивающих тему хирургического лечения туберкулезного спондилита, лишь в работе N. Shrivastava и соавт. (2019) [2] оценивались уродинамические нарушения НМП. При контрольном обследовании после операции на позвоночнике авторы отметили сохранение нарушений уродинамики у 4 пациентов из 10, а еще в 2 случаях — ухудшение показателей у пациентов с ДГ и ДСД. Однако существенным ограничением данной работы является малая выборка пациентов — всего 10 человек. Таким образом, в настоящее время имеется дефицит исследований, в которых бы оценивались результаты оперативного лечения спондилита с позиции нейроурологических нарушений. Данные о высокой частоте (50%) и широком спектре нейрогенных дисфункций при туберкулезном спондилите приведены в публикации J. Kalita и соавт. (2010) [1]. При обследовании 30 пациентов у 6 выявлена детрузорная

гиперактивность, в 4 случаях — нарушение сократительной функции детрузора и еще у 4 пациентов — значительное увеличение объема остаточной мочи. Однако в данном исследовании не выполнялись оперативные вмешательства по поводу спондилита, пациенты получали лишь противотуберкулезную химиотерапию. В нашем исследовании у всех 49 пациентов были выявлены различные нарушения уродинамики НМП. Возможно, это связано с тем, что большая часть пациентов (63,2%) имели тяжелую степень неврологических расстройств, соответствующих типам А и В по шкале ASIA, а минимально выраженные нарушения (тип D) были лишь у 3 больных (6,2%).

Из всей группы пациентов при контрольном обследовании после операции на позвоночнике лишь в 15 случаях (30,6%) мы отметили положительную динамику. У 7 больных (10,2%) исходный тип нарушения уродинамики после операции перешел в другой. У остальных пациентов характер уродинамических нарушений в раннем послеоперационном периоде не менялся.

Из 15 пациентов с положительной динамикой только у 4 не было выявлено уродинамических нарушений, в остальных случаях они сохранялись, хотя и имелось улучшение уродинамических показателей. Имеющиеся данные говорят о том, что после оперативного вмешательства на позвоночнике в раннем

послеоперационном периоде у 2/3 пациентов можно ожидать сохранение уродинамических нарушений либо конверсию типа дисфункции, что обуславливает необходимость выполнения контрольного уродинамического исследования и тщательного наблюдения за пациентами.

Ограничениями нашего исследования являются небольшая выборка пациентов и ранние сроки обследования после операции (3–4 нед).

Заключение

Туберкулезный спондилит может осложняться нейрогенной дисфункцией НМП. У трети больных после хирургического вмешательства на позвоночнике в раннем послеоперационном периоде наблюдается улучшение уродинамических показателей, но в значительном (55,1%) количестве случаев имевшиеся нарушения уродинамики сохраняются, при этом могут развиваться новые виды дисфункции НМП. Именно поэтому для своевременного выявления, контроля уродинамических нарушений и своевременного назначения лечебных мероприятий необходимо проведение уродинамического исследования в предоперационном и в раннем послеоперационном периоде всем больным спондилитом, имеющим нейрогенные дисфункции нижних мочевыводящих путей.

Список литературы

1. Kalita J., Misra U.K., Kumar G., Kapoor R. Bladder dysfunction in spinal tuberculosis: clinical, urodynamic and MRI study. *Spinal Cord* 2010; 48 (9): 697–703. doi: 10.1038/sc.2009.199.
2. Shrivastava N., Singh P., Nayak B., Garg B. The Spectrum of Clinical and Urodynamic Findings in Patients with Spinal Tuberculosis Exhibiting Lower Urinary Tract Symptoms, before and after Spinal Surgical Intervention with Antitubercular Treatment: A Prospective Study. *Asian Spine Journal* 2019; 13 (4): 615–620. <https://doi.org/10.31616/asj.2018.0217>.
3. Макогонова М.Е., Мушкин А.Ю., Гаврилов П.В. Неврологический статус и визуализация спинного мозга у пациентов с инфекционными спондилитами: возможны ли сопоставления при спондилогенной миелопатии? *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* 2017; 15 (2): 64–72 [Makogonova M.E., Mushkin A.Yu., Gavrilov P.V. Neurological status and spinal cord imaging in patients with infectious spondylitis: are comparisons possible in spondylogenic myelopathy? *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy* 2017; 15 (2): 64–72 (In Russ.)].
4. Савоненкова Л.Н., Рузов В.И., Анисимова С.В., Васильева Т.С., Дунаев В.С., Колчин Д.В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений туберкулезного спондилита в Ульяновской области. *Туберкулез и болезни легких* 2020; 98 (2): 30–34 [Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Anisimova S.V., Vasil'eva T.S., Dunaev V.S., Kolchin D.V. Features of the epidemiology and clinical manifestations of tuberculous spondylitis in the Ulyanovsk region. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih* 2020; 98 (2): 30–34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-30-34>.
5. Mittal S., Yadav G., Ahuja K., Ifthekar S., Sarkar B., Kandwal P. Predicting neurological deficit in patients with spinal tuberculosis — A single-center retrospective case-control study. *SICOT J.* 2021; 7: 7. doi: 10.1051/sicotj/2021002.
6. Sae-Jung S., Wongba N., Leurmprasert K. Predictive factors for neurological deficit in patients with spinal tuberculosis. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2019; Sep-Dec; 27 (3): 2309499019868813. doi: 10.1177/2309499019868813.
7. Jain A.K., Kumar J. Tuberculosis of spine: Neurological deficit. *Eur. Spine J.* 2013; Jun; 22 (Suppl. 4): 624–633. doi: 10.1007/s00586-012-2335-7.
8. Rasouli M.R., Mirkoohi M., Vaccaro A.R. et al. Spinal tuberculosis: diagnosis and management. *Asian Spine J.* 2012; (6): 294–308.
9. Schäfer W., Abrams P., Liao L., Mattiasson A., Pesce F., Spangberg A., Sterling A.M., Zinner N.R., van Kerrebroeck P. Good urodynamic practices: Uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol. Urodyn.* 2002; 21 (3): 261–274. <https://doi.org/10.1002/nau.10066>.
10. Dray E.V., Cameron A.P. Identifying Patients with High-Risk Neurogenic Bladder Beyond Detrusor Leak Point Pressure. *Urol. Clin. N. Am.* 2017; 441–452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2017.04.010>.

Поступила в редакцию 05.09.2021 г.

Сведения об авторах:

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

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

Горелова Анна Андреевна — младший научный сотрудник направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; ассистент, выполняющий лечебную работу кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: gorelova_a@yahoo.com; ORCID 0000-0002-7010-7562;

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



ТЫ МОЖЕШЬ!

1 СТАТЬ УМНЕЕ

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

2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

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

3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ



**ЗДОРОВАЯ
РОССИЯ**

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

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

Прогностическая роль индексов системного воспаления у больных, оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого I–II стадии

И.Ю. Земцова^{1,2}, А.С. Петров^{1,2}, М.А. Атюков²,
О.А. Жемчугова-Зеленова¹, П.К. Яблонский^{1,2,3}

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Prognostic role of inflammation index in patients with resected I–II stages of non-small-cell lung cancer

I. Zemtsova^{1,2}, A. Petrov^{1,2}, M. Atyukov²,
O. Zhemchugova-Zelenova¹, P. Yablonskiy^{1,2,3}

¹St. Petersburg State University

²City multidisciplinary hospital N 2, St. Petersburg

³St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Введение. В настоящее время показатели системного воспаления периферической крови рассматриваются как прогностические факторы при различных злокачественных опухолях. **Цель:** проанализировать прогностическую роль гематологических индексов, отражающих системное воспаление, у больных, оперированных по поводу ранних стадий немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). **Материалы и методы исследования.** В исследование включены данные клинического обследования и лечения 403 пациентов, оперированных по поводу I и II стадий НМРЛ в период с 2003 по 2017 г. **Результаты исследования.** Возраст пациента старше 70 лет, высокие показатели индекса системного воспаления ($>489,67 \cdot 10^9/\text{л}$) и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса ($>2,03 \cdot 10^9/\text{л}$) являются неблагоприятными факторами в отношении прогноза заболевания у больных I–II стадиями НМРЛ [относительный риск (ОР) 1,908, доверительный интервал (ДИ) 1,361–2,677; 1,735 ДИ 1,018–2,956 и 1,626 ДИ 0,994–2,659 соответственно, $p < 0,05$]. **Заключение.** Ге-

матологические индексы могут быть использованы как общедоступные и информативные маркеры, определяющие прогноз у больных, оперированных по поводу ранних стадий НМРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак легкого, прогностические факторы, индекс системного воспаления, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, хирургическое лечение

Summary

Nowadays, inflammatory cell sin peripheral blood are considered as prognostic factors in different malignancies. **The aim** of this study was to identify the prognostic value of pretreatment blood inflammatory biomarkers for patients undergoing surgery for I–II stages of non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods.** A single-center retrospective review from 2003 to 2017 enrolled 403 patients with early stages of NSCLC who underwent surgical resection in our hospital. **Results.** Univariate Cox proportional hazards analysis showed that age (>70), high level of the

systematic immune-inflammation index ($>489.67 \cdot 10^9/l$) and neutrophil to lymphocyte ratio ($>2.03 \cdot 10^9/l$) were identified as the independent prognostic factors (OR 1.908 CI: 1.361–2.677; 1.735 CI: 1.018–2.956 and 1.626 CI: 0.994–2.659 respectively $p < 0.05$). **Conclusions.** Pre-operative level of blood hematological biomarkers may

serve as a useful and accessible prognostic indicators for predicting outcomes in patients with I–II stages of NSCLC.

Key words: non-small-cell lung cancer (NSCLC), lung cancer, prognostic factors, systemic inflammation index, neutrophil to lymphocyte ratio, surgical treatment

Введение

На протяжении многих лет рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности, а с прогностической точки зрения является одной из самых неблагоприятных форм злокачественных опухолей [1, 2]. В настоящее время основным критерием, определяющим прогноз заболевания и выбор оптимальной тактики лечения опухоли, является ее стадия, установленная в соответствии с международной классификацией TNM [3, 4]. При ранних стадиях НМРЛ методом выбора является радикальное хирургическое вмешательство [5, 6]. Однако даже среди больных НМРЛ, оперированных по поводу I стадии заболевания, нередко встречаются ранние рецидивы и прогрессирование опухоли, что с одной стороны отражает несовершенство и ограничения системы TNM, а с другой — необходимость изучения и оценки других критериев для более точного определения прогноза заболевания [7–9]. Кроме того, выявление новых факторов прогноза позволит выбрать оптимальную тактику лечения, в том числе своевременно и точно определять показания к хирургическому вмешательству и адъювантному лекарственному лечению [4, 10]. В последние годы многие авторы помимо стандартных прогностических факторов (пол, возраст, гистологический тип опухоли, стадия злокачественного заболевания) описывают прогностическую ценность маркеров периферической крови, ассоциированных с системным воспалением [7, 11–13]. Роль последних активно изучается при раке толстой кишки, печени, желудка [14–19]. Наиболее интересными для исследования представляются такие показатели периферической крови, как отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс — НЛИ), тромбоцитов и лимфоцитов (тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс — ТЛИ) и отношение произведения нейтрофилов и тромбоцитов к лимфоцитам (индекс системного воспаления — ИСВ).

Материалы и методы исследования

В ретроспективное исследование были включены данные клинического обследования и лечения 403 пациентов, оперированных по поводу I и II стадий

НМРЛ в центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии СПбГБУЗ ГМПБ № 2 в период с октября 2003 по декабрь 2017 г.

Анализируемую группу составили 313 мужчин (78%) и 90 женщин (22%), средний возраст пациентов 63 ± 9 лет. Периферическая форма рака встречалась в 63% случаев ($n=250$), центральная — в 37% ($n=153$). По гистологическому строению опухоли преобладали пациенты с плоскоклеточным раком и аденокарциномой (58 и 31% соответственно). Стадия злокачественного заболевания устанавливалась в соответствии с классификацией TNM 7-го пересмотра на основании данных предоперационного стадирования (КТ, ПЭТ/КТ, видеомедиастиноскопия) и результатов гистологического исследования операционного материала. Прогностическая ценность клинических маркеров воспаления рассчитывалась с помощью следующих соотношений (по результатам клинического анализа периферической крови на предоперационном этапе лечения): отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов — НЛИ, отношение абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов — ТЛИ, отношение произведения абсолютного числа нейтрофилов и тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов — ИСВ. Хирургическое лечение пациентов включало в себя анатомическую резекцию легкого в минимальном объеме (лобэктомия) и лимфодиссекцию. Лобэктомия была выполнена 77% ($n=309$) больных, билобэктомия и пневмонэктомия — 7% ($n=30$) и 16% ($n=28$) соответственно. Торакотомный доступ использовался у 78% ($n=316$) пациентов, в 22% ($n=87$) случаев оперативное вмешательство выполнялось видеоторакоскопически. Отдаленные результаты хирургического лечения были проанализированы у 86% пациентов ($n=344$), по результатам данных динамического наблюдения и контрольного обследования у онколога по месту жительства и в центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии СПбГБУЗ ГМПБ № 2.

Статистический анализ данных производился с использованием программного пакета для обработки информации SPSS. Для сравнения порядковых переменных использовались непараметрические критерии Манна–Уитни (для 2 выборок) и Краскела–Уоллиса (для 3 и более выборок), достоверными считались

различия с уровнем значимости ($p < 0,05$). Для определения порогового значения индексов был проведен ROC-анализ с расчетом показателя AUC (area under ROC curve). Общая выживаемость больных оценивалась методом Каплана–Мейера (для оценки достоверности различий между кривыми выживаемости применялся лог-ранк тест). Для факторного анализа и оценки риска раннего наступления события использовался регрессионный анализ Кокса.

Результаты исследования

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения в зависимости от стадии заболевания по классификации TNM показал, что 5-летняя выживаемость больных при I и II стадиях НМРЛ составила 58 и 40% соответственно ($p < 0,05$). При оценке результатов хирургического лечения в зависимости от pN стадии также были выявлены значимые различия: 2- и 5-летняя выживаемость при pN0 составила 78 и 53% против 63 и 41% при pN1 ($p < 0,05$) — табл. 1. При этом достоверных различий в выживаемости больных в зависимости от значения критерия T получено не было.

Отмечалось значимое снижение 5-летней выживаемости у мужчин и больных старшей возрастной группы (48 и 35% соответственно, $p < 0,05$). Достоверных различий в отдаленных результатах хирургического лечения в зависимости от клиничко-анатомической формы рака, гистологического типа опухоли, объема резекции легкого и вида оперативного доступа получено не было. На основании количества исследованных групп лимфатических узлов средостения при видеомедиастиноскопии и интраоперационной лимфодиссекции пациенты с I–II стадиями НМРЛ были

разделены на три группы. При анализе результатов лечения было выявлено, что 5-летняя выживаемость больных с наибольшим количеством исследованных групп ЛУ составила 66% против 44% при исследовании менее трех групп.

В дальнейшем нами были проанализированы отдаленные результаты хирургического лечения у 156 пациентов с I–II стадиями НМРЛ в зависимости от значений индексов, характеризующих системное воспаление на основании результатов клинического анализа периферической крови.

Средний уровень нейтрофилов в периферической крови пациентов составил $5,29 \pm 2,79 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $284,72 \pm 83,95 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитов — $2,28 \pm 0,79 \cdot 10^9/\text{л}$. При расчете значений относительных индексов средние показатели НЛИ, ТЛИ и ИСВ составили $2,57 \pm 1,79$; $139,36 \pm 68,24$ и $757,58 \pm 663,63$ соответственно (табл. 2).

Пороговые значения для НЛИ, ТЛИ и ИСВ составили $2,03 \cdot 10^9/\text{л}$, $109,17 \cdot 10^9/\text{л}$ и $489,67 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно. При анализе отдаленных результатов хирургического лечения были выявлены значимые различия в зависимости от показателей нейтрофильно-лимфоцитарного индекса и маркера системного воспаления.

Как показано на рис. 1, 5-летняя выживаемость больных при высоком значении нейтрофильно-лимфоцитарного индекса ($> 2,03 \cdot 10^9/\text{л}$) была ниже, чем при НЛИ $< 2,03 \cdot 10^9/\text{л}$, и составила 42% против 63% соответственно ($p < 0,05$).

Высокое значение индекса системного воспаления ($> 489,67 \cdot 10^9/\text{л}$) достоверно ухудшало отдаленные результаты хирургического лечения пациентов, а 5-летняя выживаемость больных составила 45% против 65% при ИСВ $< 489,67 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$; рис. 2).

Таблица 1

Отдаленные результаты лечения больных с I–II стадиями немелкоклеточного рака легких в зависимости от общеклинических, патоморфологических, интраоперационных факторов

Фактор	Количество больных, абс.	5-летняя выживаемость, %	Значимость
<i>Пол</i>			
Мужчины	260	48	$p < 0,05$
Женщины	84	61	$p < 0,05$
<i>Возраст</i>			
<60 лет	121	61	$p < 0,05$
60–69 лет	133	53	$p < 0,05$
>70 лет	90	35	$p < 0,05$
<i>Клиничко-анатомическая форма опухоли</i>			
Центральная	129	53	$p > 0,05$
Периферическая	215	50	$p > 0,05$

Фактор	Количество больных, абс.	5-летняя выживаемость, %	Значимость
<i>Гистологический тип</i>			
Плоскоклеточный рак	199	50	p>0,05
Аденокарцинома	111	53	p>0,05
Другие	34	55	p>0,05
<i>pT стадия</i>			
T1	66	57	p>0,05
T2	238	51	p>0,05
T3	40	42	p>0,05
<i>pN стадия</i>			
N0	286	53	p<0,05
N1	58	41	p<0,05
<i>pTNM стадия</i>			
I стадия	214	58	p<0,05
II стадия	130	40	p<0,05
<i>Объем резекции легкого</i>			
Лобэктомия	262	50	p>0,05
Билобэктомия	27	56	p>0,05
Пневмонэктомия	55	51	p>0,05
<i>Оперативный доступ</i>			
Торакотомные операции	268	51	p>0,05
Видеоассистированные торакоскопические операции	69	54	p>0,05
ВТС с конверсией доступа	7	19	p>0,05
<i>Количество гистологически исследованных групп лимфатических узлов</i>			
≤3 группы	119	44	p<0,05
4–5 групп	140	53	p<0,05
≥6 групп	85	66	p<0,05

Таблица 2

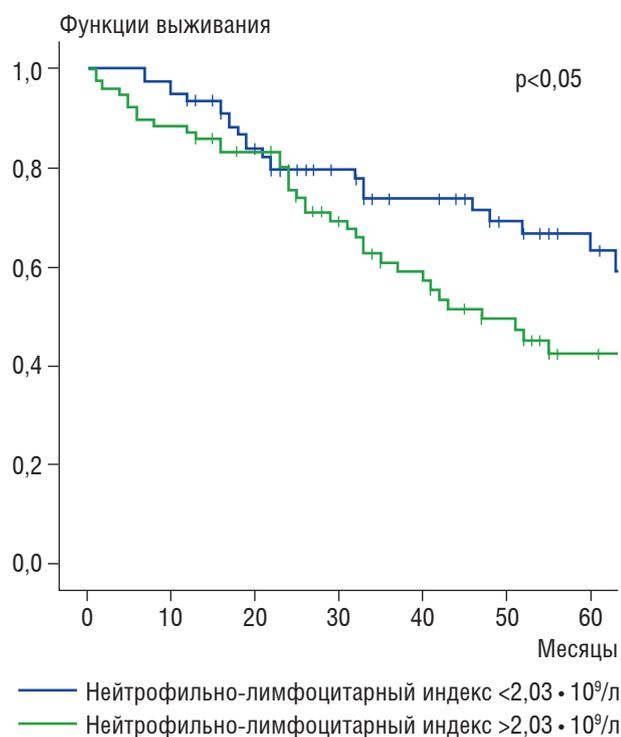
Результаты анализа клинических маркеров воспаления

Показатель	Величина
<i>Показатели периферической крови</i>	
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	5,29±2,79 (0,7–17,4)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	284,72±83,95 (119–550)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,28±0,79 (0,9–5,56)
<i>Относительные индексы</i>	
Нейтрофильно-лимфоцитарный	2,57±1,79 (0,5–12,75)
Тромбоцитарно-лимфоцитарный	139,36±68,24 (54,08–523,33)
Системного воспаления	757,58±663,63 (110,9–5258,67)

Значимых различий выживаемости больных в зависимости от уровня тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса получено не было (табл. 3).

Для выявления прогностической значимости изученных параметров нами был проведен регрессионный анализ Кокса (табл. 4).

Возраст пациента более 70 лет, высокие показатели НЛИ и ИСВ являлись неблагоприятными факторами в отношении прогноза заболевания (ОР 1,908; ДИ 1,361–2,677; 1,626 ДИ 0,994–2,659 и 1,735 ДИ 1,018–2,956 соответственно, p<0,05). При анализе результатов в зависимости от количества удаленных групп лимфатических узлов средостения было выявлено, что меньший объем лимфодиссекции является неблагоприятным прогностическим фактором, но полученные различия недостоверны (ОР 1,117; ДИ 0,822–1,519; p>0,05).

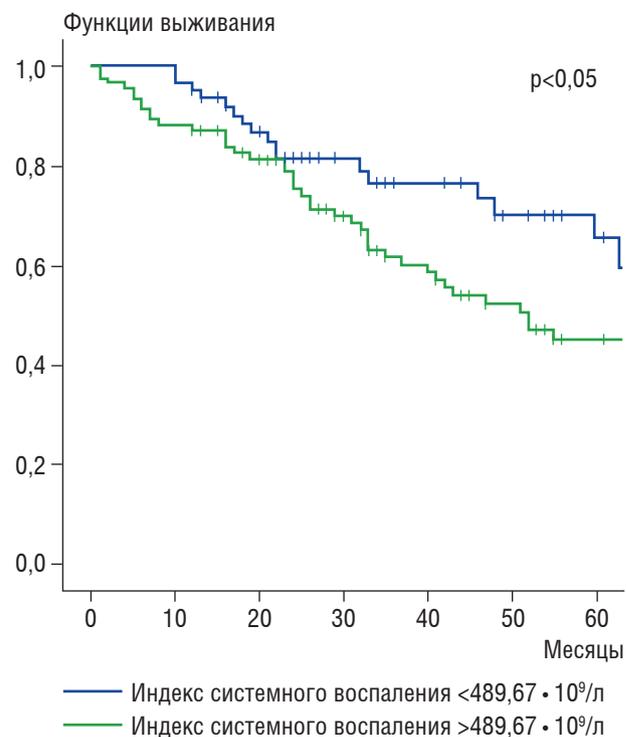


Выживаемость	Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	
	$< 2,03 \cdot 10^9/\text{л}$ (n=78)	$> 2,03 \cdot 10^9/\text{л}$ (n=78)
1 год, %	94	87
2 года, %	80	76
5 лет, %	63	42
Медиана, мес	71	47

Рис. 1. Отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ в зависимости от значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса

Обсуждение результатов

Несмотря на активное развитие хирургических технологий, внедрение новых эффективных методов лучевой терапии, успехи таргетной и иммунотерапии, отдаленные результаты лечения больных НМРЛ трудно признать удовлетворительными [20]. По мнению многих авторов, основным фактором прогноза больных НМРЛ является оценка распространенности опухолевого процесса в соответствии с классификацией TNM: 5-летняя выживаемость варьирует от 48 до 92% при I стадии и от 32 до 60% при II стадии [8, 21]. Разброс показателей выживаемости практически в два раза при одинаковых стадиях, вероятно, связан с другими факторами прогноза, отражающими биологическую агрессивность опухоли, особенности противоопухолевого иммунитета и т.д. [12]. На сегодняшний день изучается большое количество гистологических, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров, имеющих прогностическое значение при НМРЛ.



Выживаемость	Индекс системного воспаления	
	$< 489,67 \cdot 10^9/\text{л}$ (n=63)	$> 489,67 \cdot 10^9/\text{л}$ (n=93)
1 год, %	95	87
2 года, %	81	75
5 лет, %	65	45
Медиана, мес	84	52

Рис. 2. Отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ в зависимости от значения индекса системного воспаления

Таблица 3

Выживаемость больных в зависимости от тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса ($p > 0,05$)

Выживаемость	Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс	
	$< 139,36 \cdot 10^9/\text{л}$	$> 139,36 \cdot 10^9/\text{л}$
1 год, %	96	87
2 года, %	83	75
5 лет, %	55	51
Медиана, мес	65	63

Некоторыми авторами отмечено, что в качестве общедоступных и информативных маркеров могут использоваться показатели системного воспаления, которые определяются в периферической крови на этапе предоперационного обследования [12–14]. Результаты проведенных исследований при гепатоцеллюлярном

Результаты факторного регрессионного анализа у больных с I–II стадиями немелкоклеточного рака легких

Показатель	Однофакторный анализ		
	относительный риск	95% доверительный интервал	p
Пол (женский)	0,534	0,291–0,980	0,04
Возраст (>70 лет)	1,908	1,361–2,677	0,000
Количество изученных групп лимфатических узлов (<6)	1,117	0,822–1,519	0,479
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (>2,03 • 10 ⁹ /л)	1,626	0,994–2,659	0,044
Индекс системного воспаления (>489,67 • 10 ⁹)	1,735	1,018–2,956	0,043

раке, опухолях почки и предстательной железы показали, что повышение индекса системного воспаления приводит к снижению 5-летней выживаемости [15–19, 22]. Y. Gao и соавт. в своей работе также отметили, что при высоком значении ИСВ при I стадии НМРЛ 5-летняя выживаемость составляет лишь 48,2% против 68,6% при низком значении индекса. В мета-анализе, проведенном Y. Wang и соавт. в 2019 г., было показано прогностическое значение индекса системного воспаления (ОР 1,82; 95% ДИ 1,41–2,35). По результатам нашего исследования ИСВ является независимым фактором прогноза у больных, оперированных по поводу I и II стадий НМРЛ, а 5-летняя выживаемость при его низком и высоком значении составила 65 и 45% соответственно (ОР 1,735; 95% ДИ 1,018–2,956). Другим маркером, который отражает уровень системного воспаления и иммунологического ответа у онкологических пациентов, является соотношение уровня нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови

[10, 12, 13]. По данным S. Mizuguchi и соавт., высокий НЛИ сопровождался ухудшением отдаленных результатов хирургического лечения больных, а 5-летняя выживаемость при I стадии НМРЛ составила 58% против 77% при низком значении НЛИ. Нами были получены схожие статистически значимые различия при анализе выживаемости, а также определена прогностическая ценность данного индекса на этапе предоперационного обследования (ОР 1,626; 95% ДИ 0,994–2,659). По мнению некоторых авторов соотношение тромбоцитов к лимфоцитам играет прогностическую роль при НМРЛ, но по данным нашего исследования значимых различий в выживаемости получено не было [14].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о существенной роли гематологических индексов (ИСВ, НЛИ), которые рассчитываются на основании уровня лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, в определении прогноза пациентов с I–II стадиями НМРЛ.

Список литературы

1. Chen W., Zheng R., Baade P. et al. Cancer statistics in China. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2015; 66 (2): 115–132. doi: 10.3322/caac.21338.
2. Siegel R.L., Miller K., Jemal A. Cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018; 68 (1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
3. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2. J. Natl. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2021; 19 (3): 254–266. doi: 10.6004/jnccn.2021.0013.
4. Rami-Porta R., Bolejack V., Giroux D. et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J. Thorac. Oncol. 2014; (9):1618–1624. doi: 10.1097/JTO.0000000000000334.
5. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. и др. Хирургическое лечение больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине 2014; (1): 16–23 [Kolbanov K.I., Trakhtenberg A.H., Pikin O.V. et al. Surgical treatment of patients with resectable non-small cell lung cancer. Research and practical Medicine Journal 2014; (1): 16–23]. doi: 10.17709/2409-2231-2014-1-1-16-23.
6. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017; 28 (4): 1–21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
7. Ruffini E., Ascoli S., Filosso P.L. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in lung neoplasms. Annals of Thoracic Surgery 2009; 87 (2): 365–372. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.10.067.
8. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2016; 11 (1): 39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
9. Schil P.E., Rami-Porta R., Asamura H., van. The 8th TNM edition for lung cancer: a critical analysis. Annals of Translation Medicine 2018; 6 (5): 1–6. doi: 10.21037/atm.2017.06.45.
10. Gao Y., Zhang H., Li Y. et al. Preoperative increased systemic immune-inflammation index predicts poor prognosis in patients with operable non-small cell lung cancer. Clinica Chimica Acta 2018; (484): 272–277. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.059.
11. Hamid U.I., Al-Saudi R., Paul I., Graham A. Role of preoperative blood markers as prognostic factors for lung cancer surgery.

- Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. 2019 May; 27 (4): 288–293. doi: 10.1177/0218492319834812.
12. Mizuguchi S., Izumi N., Tsukioka T. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts recurrence in patients with resected stage 1 non-small cell lung cancer. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2018; 13 (78): 1–7. doi: 10.1186/s13019-018-0763-0.
 13. Wang Y., Li Y., Chen P. et al. Prognostic value of the pretreatment systemic immune-inflammation index (SII) in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Annals of Translation Medicine* 2019; 7 (18): 1–9. doi: 10.21037/atm.2019.08.116.
 14. Zhang H., Gao L., Zhang B. et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nature. Scientific Reports* 2016; 6 (11): 1–6. doi: 10.1038/srep22618.
 15. Hu B., Yang X.R., Yang X. et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20: 6212–6222. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
 16. Huang L., Liu S., Lei Y. et al. Systemic immune-inflammation index, thymidine phosphorylase and survival of localized gastric cancer patients after curative resection. *Oncotarget* 2016; 7: 44185–44193. doi: 10.18632/oncotarget.9923.
 17. Gunaldi M., Goksu S., Erdem D. et al. Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: a multicenter study. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (4): 5937–5942. PMID: PMC4483800.
 18. Lolli C., Basso U., Derosa L. et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Oncotarget* 2016; 7: 54564–54571. doi: 10.18632/oncotarget.10515.
 19. Lolli C., Caffo O., Scarpi E. et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with mCRPC treated with Abiraterone. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 376. doi: 10.3389/fphar.2016.00376.
 20. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA A Cancer Journal for Clinicians* 2020; 70 (1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
 21. McDonald F., De Waele M., Hendriks L.E. Management of stage I and II nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory Journal* 2017; 49 (1): 889–902. doi: 10.1183/13993003.00764-2016
 22. Кутукова С.И., Беляк Н.М., Раскин Г.А., Манихас Г.М. и др. Системное воспаление и иммунологическое микроокружение в прогнозе течения солидных опухолей. *Злокачественные опухоли* 2019; (1): 29–37 [Kutukova S.I., Belyak N.P., Raskin G.A. et al. Systemic inflammation and immunological microenvironment in prognosis of solid tumors. *Malignant tumors* 2019; (1): 29–37 (Russ.)]. doi: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-29-37.

Поступила в редакцию 15.08.2021 г.

Сведения об авторах:

Земцова Ирина Юрьевна — ассистент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач — торакальный хирург городской многопрофильной больницы № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: zemtsova2908@gmail.com; ORCID 0000-0002-4587-601X;

Петров Андрей Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач — торакальный хирург городской многопрофильной больницы № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: petrovani15@mail.ru; ORCID 0000-0001-8422-1342;

Атюков Михаил Александрович — кандидат медицинских наук, врач — торакальный хирург, заведующий торакальным хирургическим отделением городской многопрофильной больницы № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: mifodiy77@mail.ru; ORCID 0000-0001-6686-6999;

Жемчужова-Зеленова Ольга Александровна — ординатор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: zhemolya@yandex.ru; ORCID 0000-0002-9538-243X;

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

Вклад работы кабинетов эндоультрасонографии в морфологическую верификацию лимфаденопатии средостения

В.В. Подольский, Е.А. Каменева, Е.А. Подольская, Т.С. Милостная,
У.С. Станоевич

Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова

The contribution of endo-ultrasonography rooms to the morphological verification of mediastinal lymphadenopathy

V. Podolskiy, E. Kameneva, E. Podolskaya, T. Milostnaya, U. Stanoevich

Kursk Cancer Research and Clinical Center named after G.E. Ostroverkhov

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Эндоультрасонография (ЭУС), эндобронхоультрасонография (ЭБУС) предоставляют очень выгодный доступ в средостение для выполнения биопсии, гораздо менее травматичный, чем медиастиноскопия и торакоскопия. Преимуществом перед перкутаным ультразвуковым и компьютерно-томографическим (КТ) контролем является отсутствие интерпозиции большого количества тканей и сосудов. **Цель исследования:** оценить вклад работы кабинетов ЭУС и ЭБУС в морфологическую верификацию лимфаденопатии средостения. **Материалы и методы исследования.** Истории болезни, амбулаторные карты 228 пациентов с лимфаденопатией средостения, журналы приема кабинетов ЭУС, ЭБУС за февраль 2016 — февраль 2021 г. **Результаты.** Чувствительность ЭБУС с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) и цитологическим исследованием материала составила 78,3%, специфичность — 83,3%, точность — 79,3%. Чувствительность ЭБУС с ТАБ, с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием материала составляла 29,2%, специфичность — 100%, точность — 43,3%. Чувствительность ЭУС с ТАБ и цитологическим исследованием материала — 78,3%, специфичность — 100%, точность — 85,2%. Чувстви-

тельность ЭУС с ТАБ, с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием материала — 72,7%, специфичность — 100%, точность — 78,6%. **Заключение.** Работа кабинетов эндоультрасонографии доказала свою эффективность в малоинвазивном получении биопсийного материала, позволяющего полноценно морфологически типировать изменения в лимфатических узлах средостения. Путиами оптимизации являются внедрение приготовления цитоблоков, внедрение иммуноцитохимического анализа биопсийного материала, внедрение генетического анализа биопсийного материала, усовершенствование техники, внедрение метода полустилета.

Ключевые слова: лимфаденопатия средостения, эндоультрасонография, эндобронхоультрасонография

Summary

The general prevalence of mediastinal lymphadenopathy is 0.6–0.7%. Endoultrasonography (EUS), endobronchoultrasonography (EBUS) provide very advantageous access to the mediastinum for biopsy, much less traumatic than mediastinoscopy orthoracoscopy. The advantage over percutaneous ultrasound and CT control is the lack of in-

terposition of a large number of tissues and blood vessels.

Objective: to evaluate the contribution of the EUS and EBUS offices to the morphological verification of mediastinal lymphadenopathy. **Materials and methods.** EUS and EBUS offices' reception logs, medical histories and medical records of 228 patients with mediastinal lymphadenopathy for February 2016 — February 2021. **Results.** The sensitivity of EBUS with fine needle aspiration (FNA) and cytological examination of the material is 78.3%, specificity — 83.3%, accuracy — 79.3%. The sensitivity of EBUS with FNA, with histological and immunohistochemical examination of the material — 29.2%, specificity — 100%, accuracy — 43.3%. Sensitivity of EUS with FNA and cytological examination of the material — 78.3%, speci-

ficity — 100%, accuracy — 85.2%. The sensitivity of EUS with FNA, with histological and immunohistochemical examination of the material — 72.7%, specificity — 100%, accuracy — 78.6%. **Conclusion.** The work of endo-ultrasonography offices has proven its effectiveness in obtaining biopsy material that allows full morphological typing of changes in the mediastinal lymph nodes. For the sake of optimization, the following may be used, cytoblocks, immunocytochemical analysis of biopsy material, genetic analysis of biopsy material, mastering the techniques, and the half-vest method.

Key words: mediastinal lymphadenopathy, endoultrasonography, endobronchoultrasonography

Введение

С увеличением доступности компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) для населения в общебольничной сети выявляемость лимфаденопатии средостения в последнее десятилетие значительно повысилась [1]. Несмотря на то, что детальной информации по эпидемиологии данной патологии в литературе нет [2], на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи выявление увеличения размеров и/или количества лимфатических узлов средостения считается, как правило, достаточной причиной для направления пациента в региональный онкологический центр.

Данные пациенты требуют дообследования и дифференциальной диагностики, которая вследствие сложившейся в Курской области ситуации в подавляющем большинстве случаев проводится не в медицинских организациях первого уровня, а в стенах Курского онкологического научно-клинического центра. Основным этапом диагностики для установки окончательного диагноза и разработки плана лечения является получение результатов морфологического исследования лимфатического узла.

Эндоультрасонография (ЭУС), эндобронхоультрасонография (ЭБУС) предоставляют очень выгодный и гораздо менее травматичный, чем медиастиноскопия и торакоскопия, доступ в средостение для выполнения биопсии [3, 4]. Преимуществом перед перкутантным ультразвуковым и КТ-контролем является отсутствие интерпозиции большого количества тканей и сосудов.

Цель исследования

Целью исследования была оценка вклада работы кабинетов ЭУС и ЭБУС в морфологическую верификацию лимфаденопатии средостения.

Материалы и методы исследования

Первый совмещенный кабинет ЭУС и ЭБУС в Курском онкологическом центре был организован в 2012 г. Отдельные кабинеты ЭБУС и ЭУС созданы в 2015 г. [5]. Отсутствие регламентирующей правовой базы вынудило создавать оригинальную форму кабинета ЭБУС и ЭУС [6, 7].

Состав помещений для ЭБУС: процедурная — 36 м², кабинет врача — 10 м², шлюз — 2 м². Оборудование: видеостойка с ультразвуковым сканером или ультразвуковым центром, эхобронхоскоп, бронхоскопическое кресло, аппарат ИВЛ. Персонал: 2 врача, подготовленные по специальностям «Эндоскопия», «Ультразвуковая диагностика», прошедшие цикл усовершенствования по ЭБУС, эндоскопическая медсестра. Пропускная способность кабинета — 6 человек в рабочую смену. Анестезия: местная с предшествующей премедикацией. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) производилась по стандартной методике иглами 22G.

Состав помещений для ЭУС: процедурная — 18 м², кабинет врача — 10 м². Оборудование: видеостойка с ультразвуковым сканером или ультразвуковым центром, эхоскопы с радиальным и конвексным датчиками, операционный стол, аппарат ИВЛ. Персонал: 2 врача, подготовленные по специальностям «Эндоскопия», «Ультразвуковая диагностика», прошедшие цикл усовершенствования по ЭУС, эндоскопическая медсестра, анестезиолог, анестезистка. Пропускная способность кабинета — 4 пациента в рабочую смену. Анестезия: общая (внутривенная) с предшествующей премедикацией. ТАБ производилась по стандартной методике иглами 19 G.

Выбор доступа (транссэзофагеальный или трансbronхиальный) определялся при планировании по данным КТ.

При получении столбиков ткани материал фиксировался в забуференном формалине и направлялся на гистологический анализ, при отсутствии структурного материала приготавливался препарат на предметных стеклах для цитологического анализа.

Проанализированы истории болезни, амбулаторные карты 228 пациентов с лимфаденопатией средостения, журналы приема кабинетов ЭУС и ЭБУС с 2016 по 2021 г.

Результаты исследования

За анализируемый период выполнено 228 ТАБ лимфатических узлов средостения: под ЭБУС-контролем — 78,9% (180), под ЭУС-контролем — 21,1% (48).

Полученные морфологические заключения по полученному материалу представлены в таблице.

При частотном анализе установлено, что наибольшее количество — 58,2% (127) результатов получено из неспецифических изменений лимфатических узлов. Пациенты находились на диспансерном наблюдении 6–24 мес (медиана — 11, мода — 12). Отрицательной динамики по данным лучевых методов исследования ни у кого выявлено не было.

Следующее место занял рак легкого — 33,8% (77) случаев. У 5,6% (14) пациентов верифицированы метастазы злокачественных новообразований нелегочной

локализации, в 16% (4) установлена лимфома. В 1,6% (4) и в 0,8% (2) морфологически подтверждены туберкулез и саркоидоз соответственно.

Процедуры переносились пациентами хорошо. Обезболивание было адекватным. Осложнений манипуляций ни в ближайший, ни в отдаленный период не наблюдалось.

Мы рассчитали специфичность, чувствительность и точность методов (рисунок). Чувствительность ЭБУС с ТАБ и цитологическим исследованием материала составила 78,3%, специфичность — 83,3%, точность — 79,3%. Чувствительность ЭБУС с ТАБ, с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием материала — 29,2%, специфичность — 100%, точность — 43,3%. Чувствительность ЭУС с ТАБ и цитологическим исследованием материала — 78,3%, специфичность — 100%, точность — 85,2%. Чувствительность ЭУС с ТАБ, с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием материала — 72,7%, специфичность — 100%, точность — 78,6%.

Сочетание ЭУС с ТАБ и цитологическим анализом, ЭУС с ТАБ и гистологическим и иммуногистохимическим анализом, ЭБУС с ТАБ и цитологическим анализом вполне функциональны и сопоставимы в плане морфологического типирования поражения лимфатических узлов средостения. Значительно отстает в чувствительности и точности ЭБУС в сочетании с ТАБ

Таблица

Распределение морфологических заключений по полученному биопсийному материалу

Морфологическое заключение	ЭБУС+цитология, % (абс.)	ЭБУС+гистология, % (абс.)	ЭУС+цитология, % (абс.)	ЭУС+гистология, % (абс.)	Всего, % (абс.)
Неспецифические изменения	50,1 (58)	73 (47)	36,4 (7)	51,5 (15)	58,2 (127)
Метастаз плоскоклеточного рака	5,4 (6)	3,0 (2)	26,5 (5)	20,8 (6)	8,3 (19)
Метастаз мелкоклеточного рака	5,4 (6)	10,5 (7)	5,3 (1)	10,4 (3)	7,5 (17)
Метастаз аденокарциномы легкого	29,2 (34)	7,5 (5)	10,6 (2)	–	18 (41)
Метастаз недифференцированного рака	1,8 (2)	1,5 (1)	10,6 (2)	10,4 (3)	3,2 (8)
Метастаз аденокарциномы молочной железы	–	1,5 (1)	–	6,9 (2)	1,2 (3)
Метастаз фолликулярного рака щитовидной железы	–	1,5 (1)	–	–	0,4 (1)
Метастаз светлоклеточного рака почки	0,9 (1)	–	–	–	0,4 (1)
Метастаз аденокарциномы толстой кишки	0,9 (1)	–	–	–	0,4 (1)
Лимфома	0,9 (1)	1,5 (1)	10,6 (2)	–	1,6 (4)
Туберкулез	3,6 (4)	–	–	–	1,6 (4)
Саркоидоз	1,8 (2)	–	–	–	0,8 (2)
Итого	100 (115)	100 (65)	100 (19)	100 (29)	100 (228)

ЭУС — эндоультрасонография; ЭБУС — эндобронхоультрасонография.

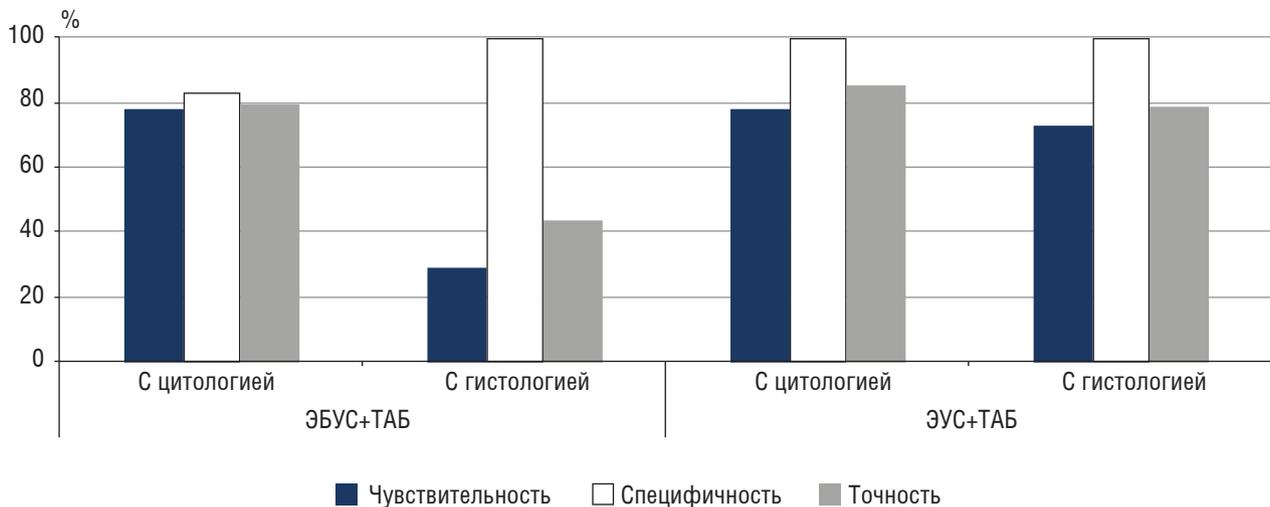


Рисунок. Информативность морфологической верификации лимфаденопатии средостения

и гистологическим исследованием. Это объяснимо, так как материал, полученный при заборе иглой 22G, не является истинно гистологическим, а техника приготовления цитоблока не используется. Показатель «100% специфичность» связан с отсутствием ложноположительных результатов, что свидетельствует о высоком уровне критичности морфологов.

Выводы

Таким образом, кабинеты эндосонографии доказали свою эффективность в малоинвазивном полу-

чении биопсийного материала, позволяющего полноценно морфологически типировать изменения в лимфатических узлах средостения. Безусловно, имеются перспективы развития. Возможны следующие пути оптимизации:

- внедрение приготовления цитоблоков;
- внедрение иммуноцитохимического анализа биопсийного материала;
- внедрение генетического анализа биопсийного материала;
- усовершенствование техники, внедрение метода полустилета.

Список литературы

1. Иванов А.Э. Комплексное рентгено-радиологическое томографическое исследование в диагностике и дифференциальной диагностике внутригрудных лимфаденопатий: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13. Иванов Александр Эмилевич. СПб., 2017; 145 [Ivanov A.E. Complex X-ray radiological tomographic study in the diagnosis and differential diagnosis of intrathoracic lymphadenopathies: Dis. ... cand. med. sciences: 14.01.13. Ivanov Aleksandr Emilevich. SPb, 2017; 145 (In Russ.)]. URL: <https://www.dissercat.com/content/kompleksnoe-rentgeno-radiologicheskoe-tomograficheskoe-issledovanie-v-diagnostike-i-differen> (дата обращения 13.06.2021).
2. Лимфаденопатии у взрослых [Электронный ресурс]: клинические рекомендации. Национальное гематологическое общество. Электрон. текстовые дан., 2018 [Lymphadenopathies in adults [Electronic resource]: clinical guidelines. National Hematological Society. Electron. text data., 2018 (In Russ.)]. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-limfadenopatii-u-vzroslykh-utv-minzdravom-rossii/> (дата обращения: 13.06.2021).
3. Бурдюков М.С., Юричев И.Н., Тополь К.Ю. и др. Роль транспицеводной тонкоигольной пункции под контролем эндосонографии в стадировании рака легкого по n-критерию. Лучевая диагностика и терапия 2015; 6 (1): 64–75 [Burdyukov M.S., Yurichev I.N., Topol' K.Yu. i dr. The role of endosonography-guided transesophageal fine-needle puncture in n-test lung cancer staging. *Лучевая диагностика и терапия* 2015; 6 (1): 64–75 (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23187845>.
4. Нечипай А.М., Орлов С.Ю., Фёдоров Е.Д. ЭУСбука Руководство по эндоскопической ультрасонографии. М.: Практическая медицина. 2013; 400 ISBN 978-5-98811-240-2 [Nechipaj A.M., Orlov S.Ju., Fjodorov E.D. JeUS-buka Endoscopic Ultrasonography Guide. Moscow: Prakticheskaja medicina, 2013; 400 (In Russ.)].
5. Подольская Е.А., Подольский В.В., Киселев И.Л., Воротынцева Н.С., Беленцов В.И. Опыт внедрения эндосонографии в практику. ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» REJR 2013; 3 (2): 360 [Podol'skaya E.A., Podol'skij V.V., Kiselyov I.L., Vorotyntseva N.S., Belencov V.I. The experience of introducing endosonography into the practice of the Kursk Regional Clinical Oncological Dispensary REJR 2013; 3 (2): 360 (In Russ.)]. http://www.rejr.ru/volume/10/thesis_rad13.pdf?ml=5&mlt=beez&tmpl=component (дата обращения: 21.04.2019).
6. Киселев И.Л., Подольская Е.А., Подольский В.В. Организация кабинета эндосонографии в условиях областного онкологического диспансера. Медицинский альянс 2018; (2): 73–76 [Kiselyov I.L., Podol'skaya E.A., Podol'skij V.V. Organization of an endosonography room in a regional oncological

dispensary. Medicinskij al'yans 2018; (2): 73–76 (In Russ.]). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35259988> (дата обращения: 15.09.2019).

7. Киселев И.Л., Подольский В.В., Подольская Е.А. Анализ организации кабинета для эндобронхоультрасонографии при оказании медицинской помощи пациентам с патологией лимфатических узлов средостения. Диагностическая и ин-

тервенционная радиология 2017; 11 (1): 13–17 [Kiselyov I.L., Podol'skij V.V., Podol'skaya E.A. Analysis of the organization of the office for endobronchoultra sonography in the provision of medical care to patients with pathology of the mediastinal lymph nodes. Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya 2017; 11 (1): 13–17 (In Russ.]). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29112596> (дата обращения: 11.06.2019).

Поступила в редакцию 04.08.2021 г.

Сведения об авторах:

Подольский Владимир Владиславович — врач-эндоскопист Курского онкологического научно-клинического центра им. Г.Е. Островерхова; 305524, Курский р-н, Рышковский с/с, х. Кислино, ул. Елисеева, д. 1; e-mail: doc_podolskiy@mail.ru; ORCID 0000-0002-3602-9775;

Каменева Елена Алексеевна — заведующая эндоскопическим отделением Курского онкологического научно-клинического центра им. Г.Е. Островерхова; 305524, Курский р-н, Рышковский с/с, х. Кислино, ул. Елисеева, д. 1; e-mail: mogner999@gmail.com; ORCID 0000-0002-8325-7631;

Подольская Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, заведующая центром лучевой диагностики Курского онкологического научно-клинического центра им. Г.Е. Островерхова; 305524, Курский р-н, Рышковский с/с, х. Кислино, ул. Елисеева, д. 1; e-mail: eap25@mail.ru; ORCID 0000-0002-1028-1964;

Милостная Тамара Сергеевна — заведующая клиничко-диагностической лабораторией Курского онкологического научно-клинического центра им. Г.Е. Островерхова; 305524, Курский р-н, Рышковский с/с, х. Кислино, ул. Елисеева, д. 1; e-mail: miltomakokod@mail.ru; ORCID 0000-0003-1495-8503;

Станоевич Угелеша Спасоевич — доктор медицинских наук, главный врач Курского областного научно-клинического онкологического центра им. Г.Е. Островерхова; 305524, Курская область, Курский р-н, х. Кислино, ул. Елисеева, д. 1; e-mail: 8318259@gmail.com; ORCID 0000-0002-9057-6227.

#Ты СИЛЬНЕЕ
МИНЗДРАВ!
УТВЕРЖДАЕТ.

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ
в отказе от курения
8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

БРОСИТЬ КУРИТЬ
— ЭТО ПРОСТО!

на правах некоммерческой рекламы

Множественный хондроматоз костей (болезнь Оллье) с поражением реберного каркаса у детей (анализ малой клинической серии)

Д.Б. Маламашин, А.Ю. Мушкин

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Multiple bone chondromatosis (Ollier's disease) affected the chest in children (small clinical series)

D. Malamashin, A. Mushkin

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Д.Б. Маламашин, А.Ю. Мушкин, 2021 г.

Резюме

Введение. Множественный хондроматоз костей (болезнь Оллье) в 2 раза чаще встречается у девочек и обычно проявляется в детском возрасте от 1 до 5 лет, реже в юношеском возрасте. В клинической практике чаще используют деление энхондроматоза на три варианта — болезнь Оллье, синдром Маффуччи (с наиболее высоким риском малигнизации) и поражение с преимущественным вовлечением мелких костей кисти. Во взрослом возрасте почти в половине выявленных случаев (48%) заболевание осложняется малигнизацией одного или нескольких очагов последовательно. Болезнь Оллье необходимо дифференцировать от множественных наследственных опухолеподобных заболеваний и истинных опухолей скелета — экзостозов, хондросарком, периостальной остеосаркомы, остеобластокластомы, нейрофиброматоза. Гистологическое исследование имеет решающее значение в постановке диагноза и определения тактики лечения. **Цель исследования:** анализ малой клинической серии множественного хондроматоза костей (болезни Оллье) редкой локализации у детей. **Материалы и методы исследования.** В работе представлен ретроспективный анализ 3 случаев множественного хондроматоза костей с поражением реберного каркаса у детей, приведших к развитию ортопедических и пульмонологических осложнений.

Результаты исследования. Во всех случаях диагноз верифицирован гистологически. Хирургическое лечение позволило устранить жалобы и потенциальную возможность малигнизации хондром, но привело к развитию вторичной ортопедической патологии. **Выводы.** Представленные примеры демонстрируют разнообразие клинических проявлений поражений реберного каркаса при болезни Оллье у детей — от минимальных до крайне агрессивных, требующих прежде всего исключения малигнизации хондром уже в раннем возрасте, что невозможно без их полного удаления. Лечение таких детей не должно ограничиваться только хирургической коррекцией, для улучшения прогноза необходимо наблюдение педиатра, онколога и генетика.

Ключевые слова: болезнь Оллье у детей, множественный хондроматоз костей, дисхондроплазия, хирургия грудной клетки

Summary

Multiple bone chondromatosis (Ollier's disease) is 2 times more common in girls and most often manifests itself in childhood from 1 to 5 years, less often in adolescence. In clinical practice, enchondromatosis usually divided into 3 options, Ollier's disease, Maffucci's syndrome (with the highest risk of malignisation), and lesions of predominantly

small bones of the hands. In adulthood, almost in half of cases detected (48%) the disease is exacerbated by malignisation of one or several foci consecutively. Ollier's disease needs to be differentiated from multiple hereditary tumour-like diseases and true tumours of the skeleton, exostoses, chondrosarcomas, periosteal osteosarcoma, osteoblastoclastoma, neurofibromatosis. Key in diagnosing and defining the treatment tactics is histological examination. 3 patients aged from 19 months to 16 years were operated for multiple chondromatosis with affected chest wall complicated by orthopedic or pulmonary disorders. The diagnosis was confirmed by morphological study. **Objective.** The analysis of a small clinical series of multiple bone chondromatosis (Ollier's disease) of rare locations in children. **Materials and methods.** A retrospective analysis of 3 cases of bones' multiple chondromatosis with rib cage involvement in children is given, that led to

orthopedic and pulmonary complications. **Results.** In all cases, the diagnosis was verified histologically. Surgical treatment allowed to resolve complaints and potential chondromas' malignisation, however, gave rise to secondary orthopedic pathology (spinal deformity) in one case. **Conclusions.** The examples presented demonstrate diverse clinical manifestations of rib cage lesions in children with Ollier's disease — from minimal to highly aggressive, demanding, first and foremost, exclusion of chondromas' malignisation at early age; and this is impossible otherwise than by total resection. Treatment of such children should not be limited to surgical correction only; to improve prognosis, constant monitoring is needed by pediatrician, oncologist and geneticist.

Key words: Ollier's disease in children, multiple bone chondromatosis, dyschondroplasia, thoracic surgery

Введение

Энхондроматоз [болезнь Оллье (Олье, Ollier), множественный хондроматоз костей, дисхондроплазия костей, код по МКБ-10 Q78.4] — редкое врожденное системное заболевание скелета из гетерогенной группы метафизарных хондродисплазий, характеризующееся замедленной и извращенной оссификацией хряща [1–5]. Тем не менее за последние 10 лет представлено около 40 наблюдений множественного хондроматоза у детей [6–8], но поражения осевого скелета рассматриваются как уникальные, что позволяет нам представить собственную серию случаев множественного хондроматоза, протекавшего с поражением реберного каркаса у детей разного возраста.

В детской хирургической клинике ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России за период с 2013 по 2019 г. наблюдались 3 пациента (2 девочки и 1 мальчик) в возрасте от 1 года 7 мес до 16 лет с осложненным течением ранее не установленного множественного хондроматоза костей (болезни Оллье). Ни в одном случае не отмечено каких-либо особенностей беременности, родов, наследственного анамнеза и развития детей до первых проявлений болезни, что позволяет остановиться собственно на описании патологии.

Клинический случай № 1

Пациентка Т., возраст 1 год 7 мес. Впервые осмотрена хирургом по месту жительства в возрасте 3 мес в связи с жалобами родителей на деформацию левой половины грудной клетки и беспокойство ребенка в положении на левом боку. При рентгенологическом

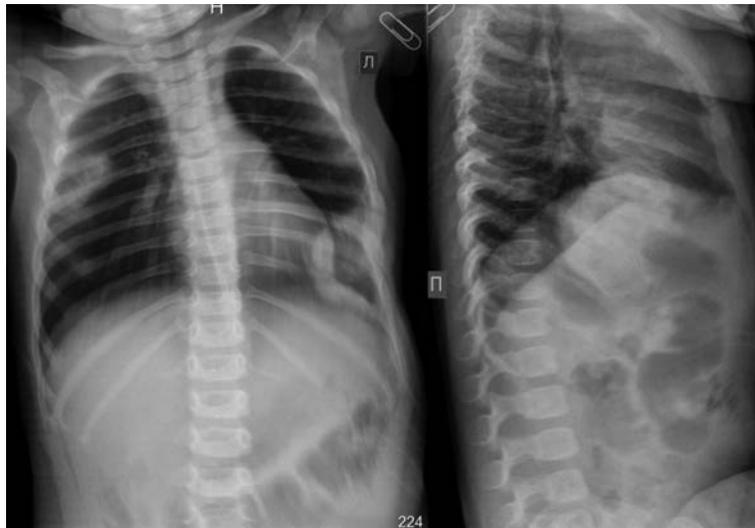
и компьютерно-томографическом (КТ) обследовании грудной клетки, выполненном в этом возрасте (оригиналы первичных исследований не предоставлены, имеются только их описания), выявлены образования, идентифицированные как «множественные костнохрящевые экзостозы» III, V ребра справа и VII ребра слева, направленные в плевральную полость с компрессией ткани легкого. Консультирована онкологом, данных, свидетельствующих о злокачественном заболевании, не выявлено.

Поводом к направлению ребенка в детскую хирургическую клинику СПб НИИФ явились прогрессирующие деформации, беспокойный сон и жалобы на боли в левой половине грудной клетки при активных движениях и беге. Клинический осмотр выявил деформацию грудной клетки и умеренную болезненность при пальпации в проекции VI–VIII ребер слева; нарушений экскурсии грудной клетки не обнаружено. Общий и биохимический анализ крови в пределах возрастной нормы. При рентгенографии органов грудной клетки (рис. 1, а) на фоне легочных полей с двух сторон отмечаются тени, соответствующие патологическим образованиям. По КТ (рис. 1, б, г), оцененным в сравнении с описаниями исходных данных, обнаружено значительное увеличение образования, исходящего из VII ребра слева (с 26×40×49 до 35×45×56 мм), со снижением пневматизации прилежащей ткани легкого. Образования III и V ребер справа не имеют существенной динамики в процессе наблюдения (размеры 12×20×18 и 6×3×7 мм соответственно).

На основании клинито-лучевой картины установлен диагноз множественного хондроматоза костей (болезнь Оллье). В связи с малым возрастом ребенка, наличием деформации грудной клетки, быстрым

увеличением размеров одного из образований и бо- левым синдромом принято решение о проведении лечебно-диагностической операции в объеме удале- ния клинически наиболее значимого новообразова- ния. Выполнена торакотомия слева, обнаружена ис- ходящая из переднего отдела VII ребра оттесняющая

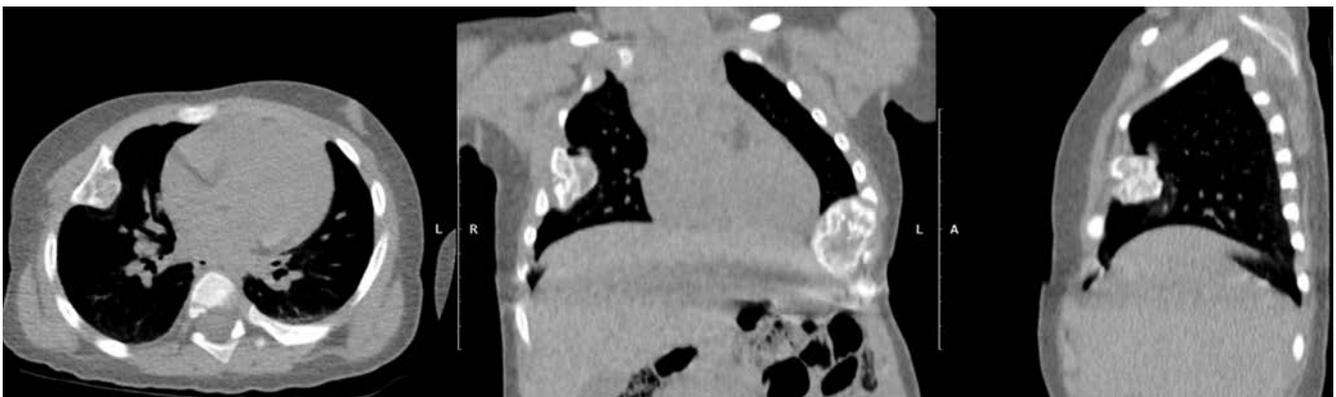
легкое плотная округло-бугристая опухоль размером 56×45×35 мм с «шипами» до 3–4 мм, прорастающими надкостницу ребра и париетальную плевру. Опухоль резецирована полностью в пределах здоровых тка- ней, единым блоком с надкостницей и прилежащей частью VII ребра (рис. 2).



а

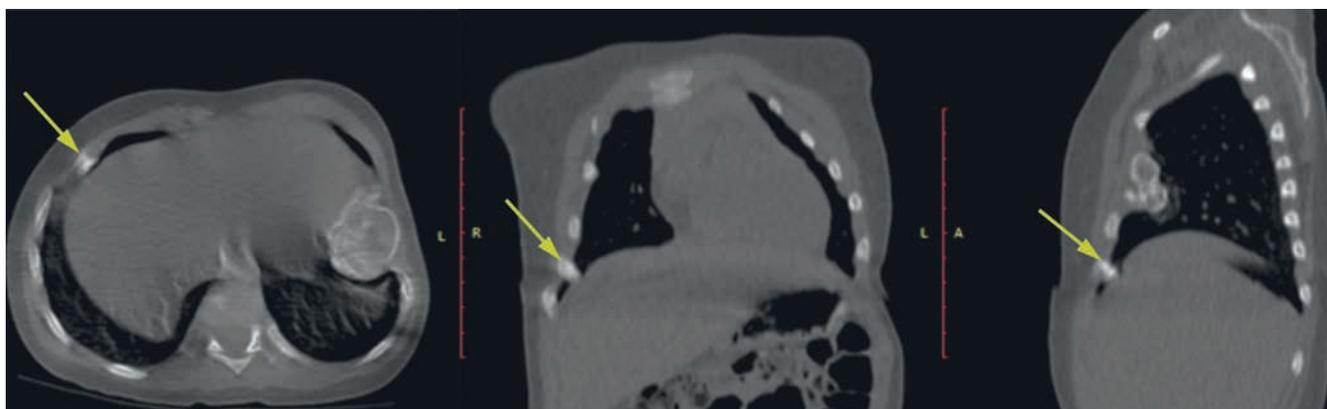


б



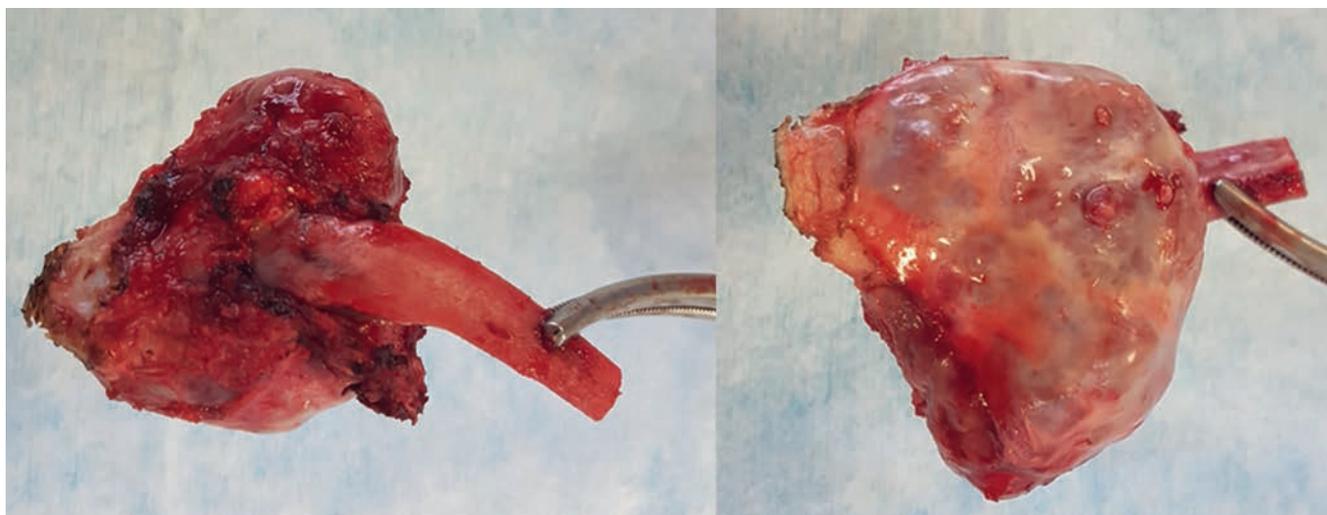
в

Рис. 1. Рентгенограммы (а) и компьютерные томограммы грудной клетки пациентки Т. в возрасте 1 года 7 мес с выведением образований VII ребра слева (б), III и V ребра справа (в)

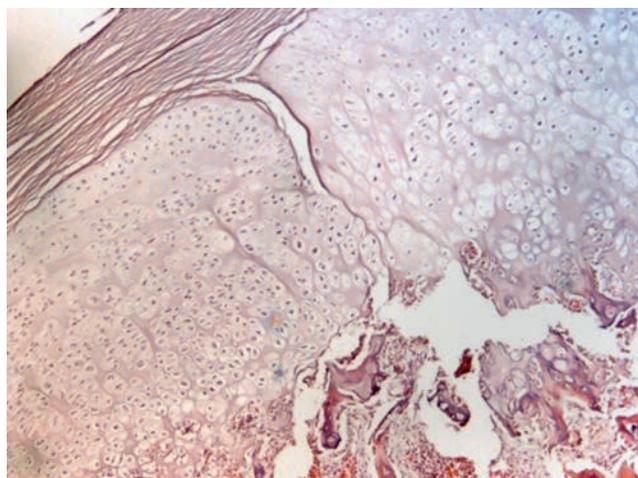


г

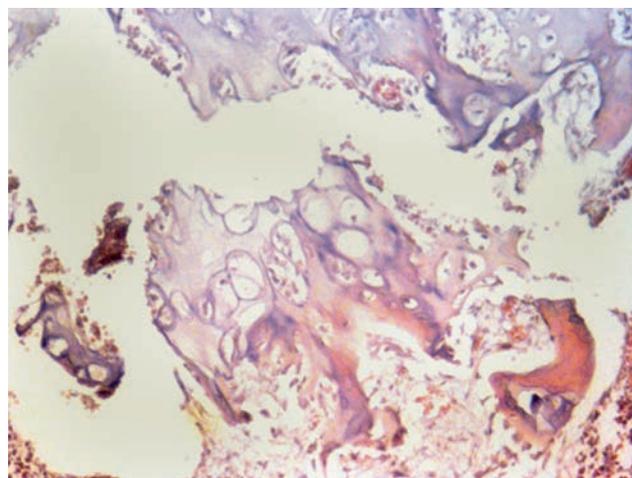
Рис. 1. Окончание. Рентгенограммы и компьютерные томограммы грудной клетки пациентки Т. в возрасте 1 года 7 мес с выведением образований (стрелки) III и V ребра справа (г)



а



б



в

Рис. 2. Макроскопический препарат и гистологическая картина удаленного образования: а — фотография резецированного ребра с опухолью; б — гиалиновый хрящ с утолщенной надхрящницей (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); в — оссификация базальных отделов хряща (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

При гистологическом исследовании обнаружена ткань хондромы (рис. 2, б, в) с оссификацией базальных отделов хряща. Послеоперационный период протекал без осложнений, дренирование плевральной полости проводилось в течение суток, практически без отделяемого.

Через 6 и 9 мес после операции при отсутствии рецидива опухоли слева выявлено увеличение размеров образования III ребра справа (с 12×18×20 до 15×25×30 мм соответственно), в связи с чем в возрасте 2 лет 4 мес выполнено удаление образования переднебокового отрезка III ребра справа. Как и при первой операции, образование было плотно спаяно с париетальной плеврой. Послеоперационная рентгенограмма и данные гистологического исследования удаленной опухоли представлены на рис. 3.

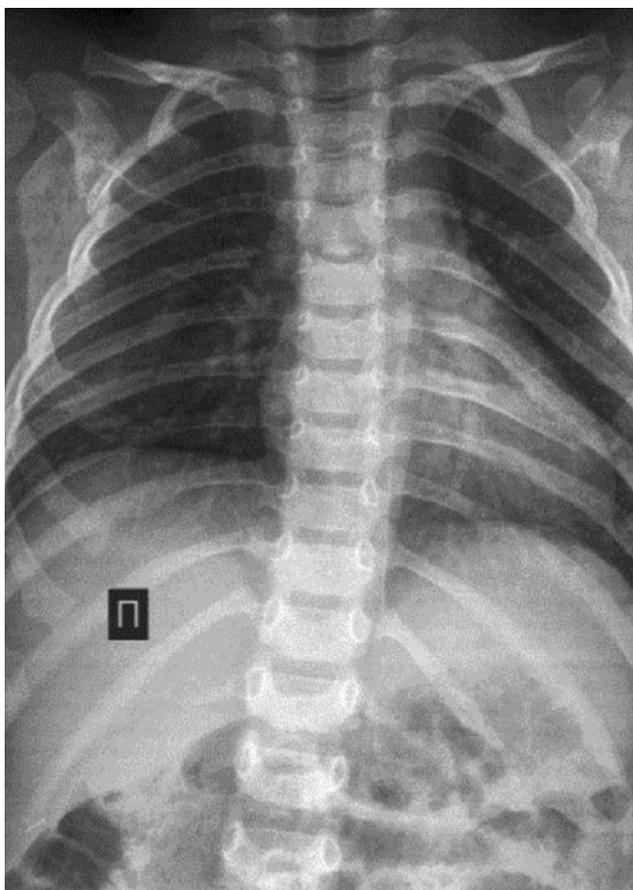
Послеоперационный период протекал без осложнений, ребенок был выписан на 7-е сутки после операции. В течение 4 лет динамического наблюдения после первой операции рецидива опухолей нет, образование в области V ребра справа остается без динамики.

Клинический случай № 2

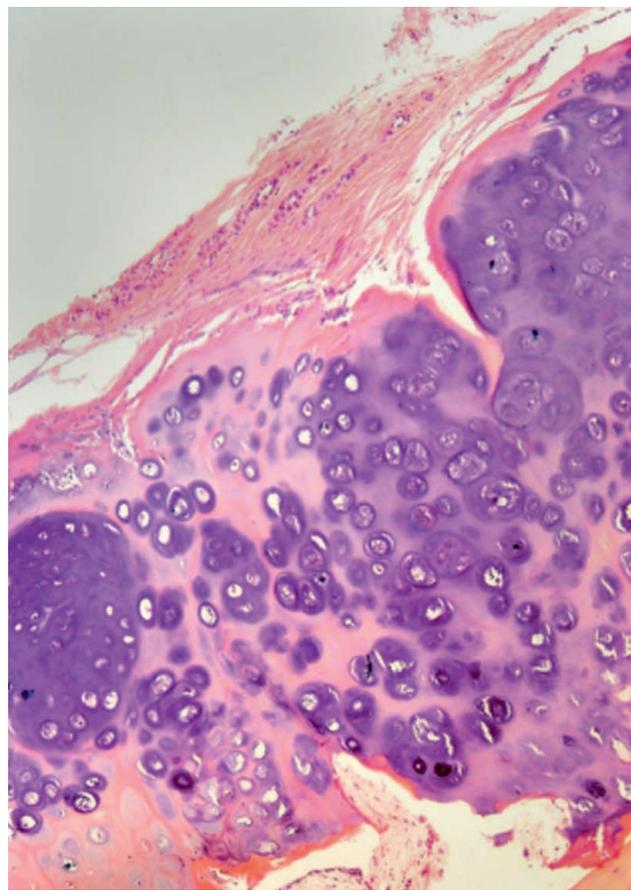
Пациентка Н., 16 лет. Впервые пожаловалась на боли в левой руке после травмы (падение на спину). До госпитализации непостоянные боли в левой руке и левой половине грудной клетки беспокоили около 1 года, сопровождались ограничением разгибания и отведения руки в правом плечевом суставе. При клинико-лабораторном исследовании и неврологическом осмотре отклонений от возрастной нормы, в том числе поражения спинного мозга и его корешков, не выявлено.

На КТ грудной клетки обнаружены множественные экзостозы левой и правой лопаток, III и V ребер слева (рис. 4).

Заподозрен множественный хондроматоз костей (болезнь Оллье). Вследствие появления в подростковом возрасте жалоб пациентки, а также возможности малигнизации принято решение о лечебно-диагностической операции в объеме удаления образований левой лопатки и, симультанно, V ребра слева. Гистологическое исследование операционного материала



а

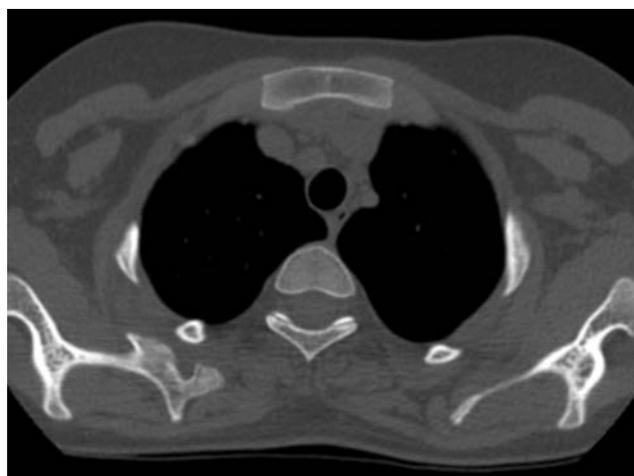


б

Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки (а) на 2-е сутки после операции и гистологический препарат удаленного образования (б) пациентки Т., 2 года 4 мес. В препарате — участки гиалинового хряща, покрытого утолщенной надхрящницей, с наличием умеренных проявлений анизокории хрящевых клеток и оссификацией базальных отделов. Окраска гематоксилином и эозином, ×100



а



б



в

Рис. 4. Образования левой лопатки, III и V ребра слева: а, б — мультиспиральные компьютерные томограммы; в — 3D-компьютерная томограмма

подтвердило диагноз хондроматоза, без признаков малигнизации. В послеоперационном периоде отмечено полное купирование болевого синдрома, восстановление объема движений пораженной конечности. Срок наблюдения за пациенткой составил 12 мес. Эффективность лечения подтверждена сроком послеоперационного мониторинга.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент Д., осмотрен в возрасте 1 года. Образование по задней поверхности грудной клетки справа замечено родителями в возрасте 3 мес. В возрасте 6 мес

при КТ выявлены двусторонние внутригрудные объемные образования с ровными четкими контурами, неоднородной структуры, не накапливающие контрастное вещество, исходящие из нижней поверхности задних отрезков II (максимальный линейный размер 1,3 см), III (1,9 см), IV (2,4 см) и VI (2,3 см) ребер слева и VII (6,9 см) и VIII (1,5 см) ребер справа. Образования в основном расположены в грудной полости, частично — в мягких тканях грудной стенки. Инфильтративных и очаговых изменений легких, увеличения внутригрудных и периферических лимфатических узлов в зоне исследования не выявлено (рис. 5).

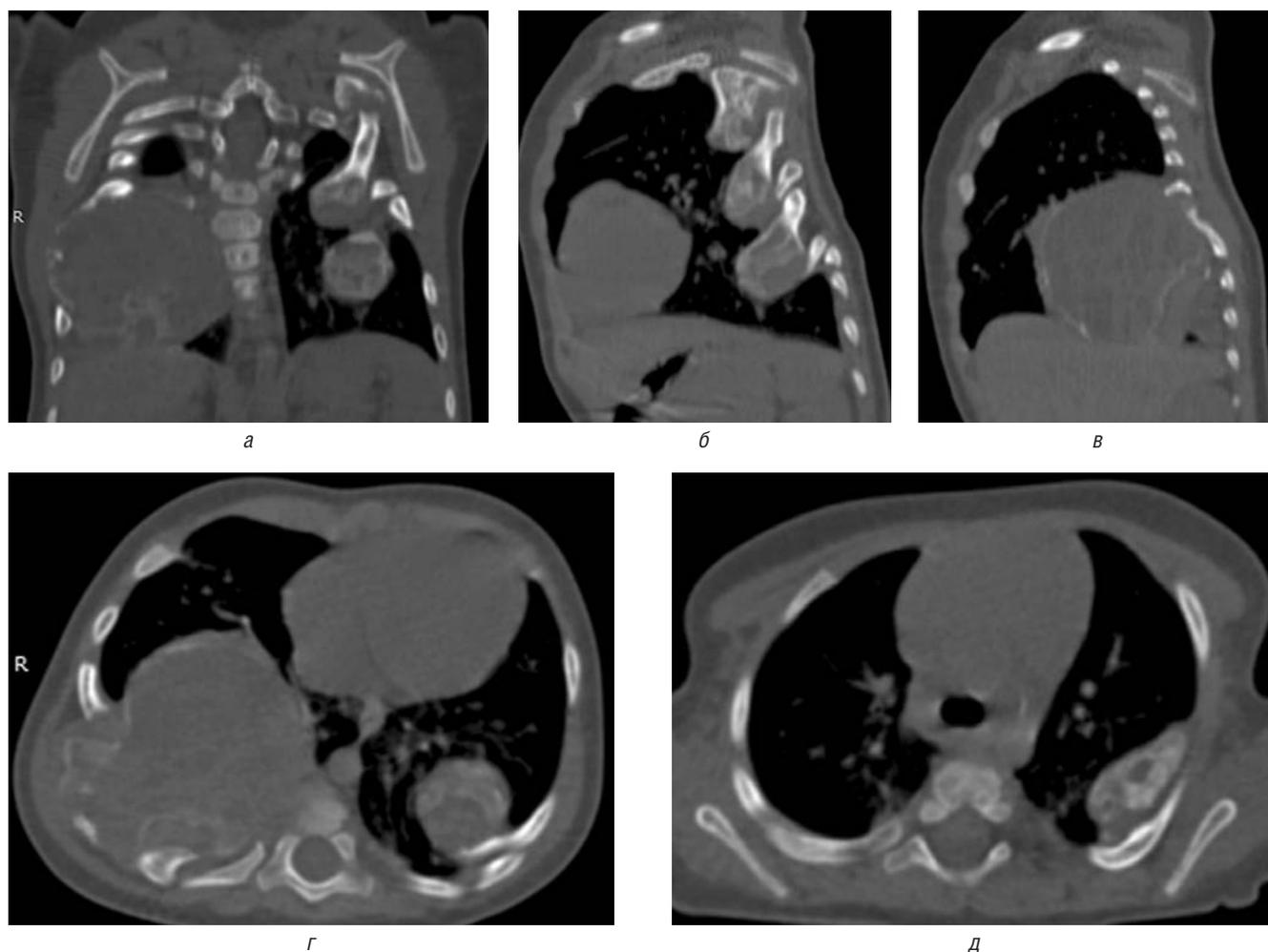


Рис. 5. Фронтальные (а), сагиттальные (б, в) и аксиальные (г, д) срезы КТ грудной клетки, визуализирующие исходящие из ребер множественные двусторонние объемные образования с внутригрудным распространением

По данным МРТ наибольшее по размеру внутригрудное объемное образование размером 69×57×60 мм компримирует прилежащие отделы правого легкого, прилегая к телам позвонков Th_{vii}–Th_x и деформируя позвоночник. Обращает на себя внимание выраженная неоднородность структуры образования с наличием кистозного и солидного компонентов, что подтверждают горизонтальные линии раздела сред в его структуре (исследование в положении на спине). Множественные образования меньших размеров со сходными сигнальными характеристиками, но без горизонтальных линий раздела сред выявляются слева (рис. 6).

Комплексный анализ лучевых данных позволяет заподозрить множественный хондроматоз, но необычная структура образований VII ребра справа требует исключения злокачественной трансформации (вторичной хондросаркомы). При закрытой биопсии (выполнена в возрасте 9 мес) признаков малигнизации не выявлено, установлен диагноз болезни Оллье. В возрасте 10 мес выполнена реконструкция грудной

клетки: торакотомия справа, удаление объемного образования с резекцией VII, VIII ребер, торакомиопластика лоскутом из широчайшей мышцы спины. Морфологическое исследование операционного материала выявило признаки энхондромы с вторичными аневризматическими кистами. В процессе наблюдения на протяжении 1 года отмечено увеличение размеров опухоли VI и VIII ребер слева. В одной из зарубежных клиник выполнена видеоассистированная торакоскопия слева с ее удалением. Послеоперационный период без особенностей.

Гистологическое заключение подтвердило наличие энхондром без признаков малигнизации. На КТ через 1,5 мес после операции признаков рецидива опухолей не выявлено, отмечены послеоперационные изменения со стороны реберного каркаса грудной клетки с обеих сторон, а также нарастание деформации позвоночника (рис. 8).

Ребенок находится под динамическим наблюдением с возможностью хирургической коррекции деформации позвоночника.

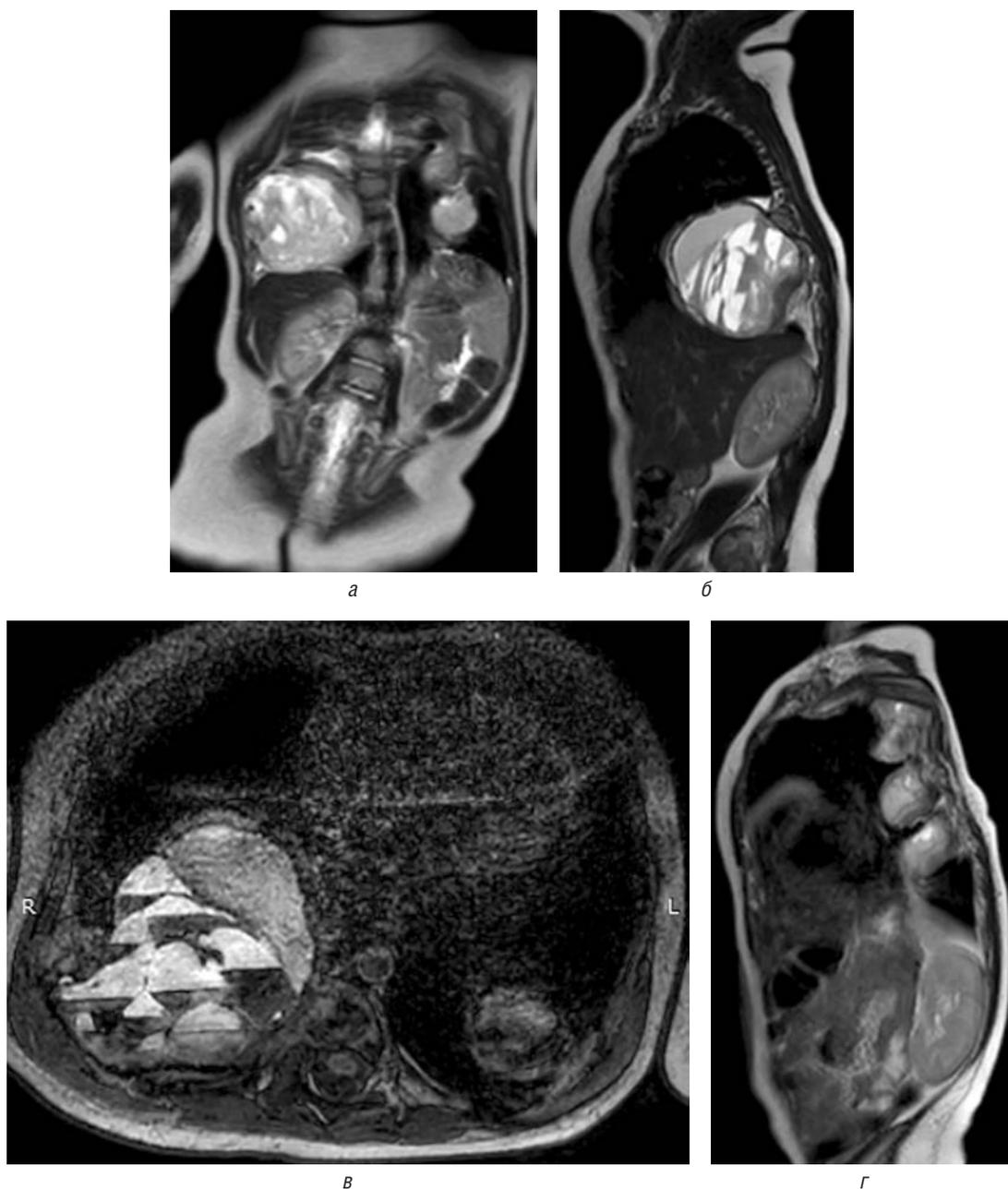


Рис. 6. Магнитно-резонансные томограммы грудной клетки. Корональный (а), сагиттальный (б) и аксиальный (в) срезы на уровне образования в правом гемитораксе; г — сагиттальный МРТ-срез на уровне образований левого гемиторакса

Обсуждение результатов и заключение

Причины множественного хондроматоза костей до конца неизвестны. Несмотря на отсутствие достоверных данных о типах его наследования, описано несколько семейных случаев, а V. McKusick и A. Rubin, Z. Friedenberg (1967) связывают дисхондроплазию Оллье с аутосомно-доминантным типом с неполной пенетрантностью гена [1]. Ряд авторов указывают на генетические aberrации — гетерозиготные мутации в генах *PTHR1*, *IDH1* и *IDH2*, при этом секвенирование ДНК продемонстрировало идентичные мутации *IDH1*

в обоих вторичных генах хондросаркомы и аденомы гипофиза [4, 9]. Отмечено также, что мутация в гене *PTHR1* не является причиной болезни Оллье, а только способствует ее возникновению [4, 10, 11], в то время как при малигнизации хондром в хондросаркомах обнаружены увеличение количества генетических альтераций и потеря гетерозиготности хромосом 9p, 6q, 5q и 3p, что подтверждает представление о многоступенчатой модели их развития [7, 10, 11].

Предполагаемая частота множественного хондроматоза костей оценивается как 1 на 100 тыс. человек [4, 7]. Ранее считалось, что заболевание вдвое чаще

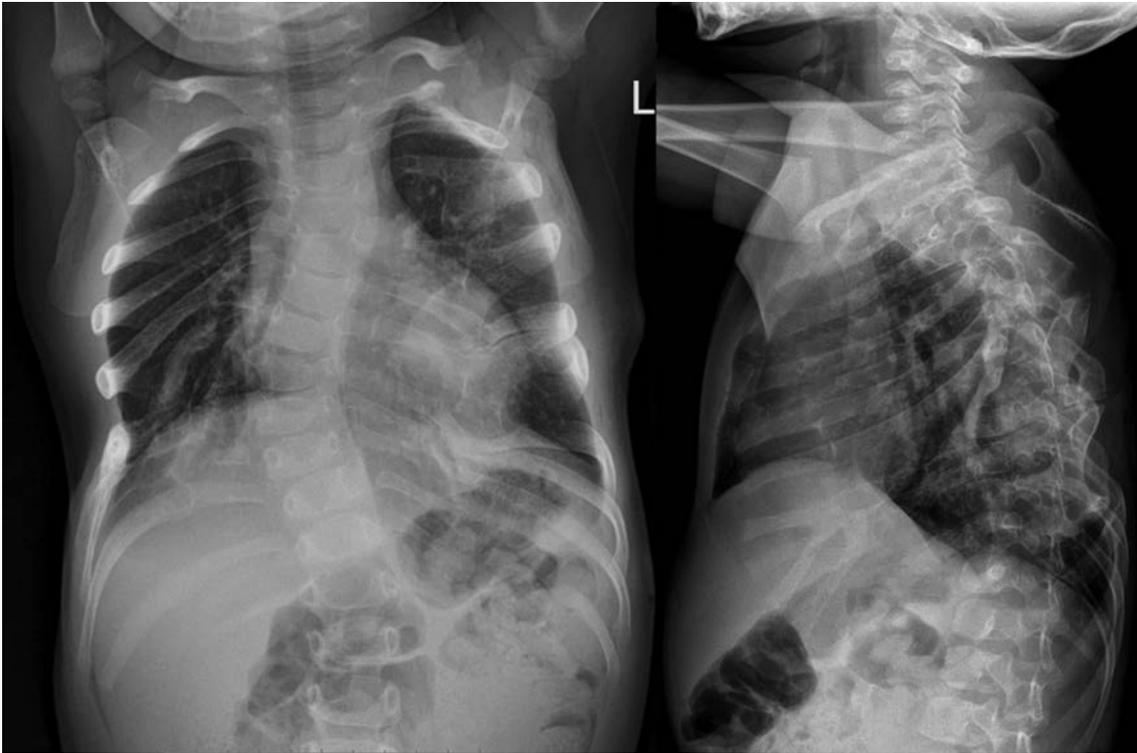
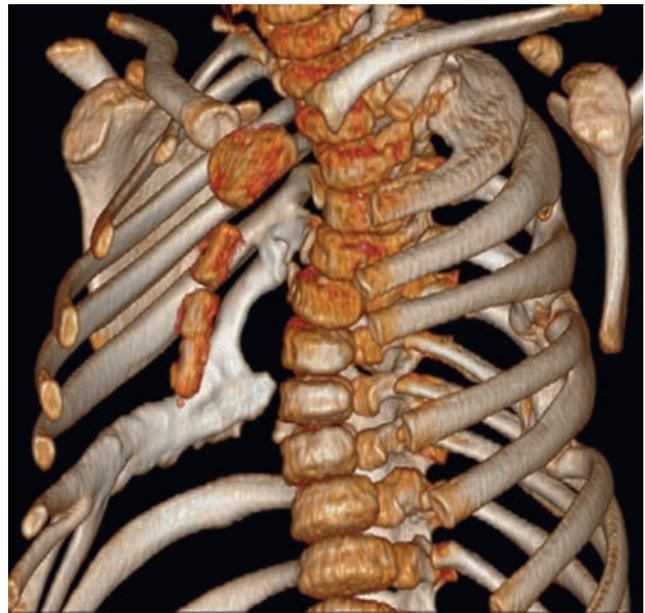


Рис. 7. Рентгенограмма грудной клетки на 5-е сутки после операции



a



б

Рис. 8. 3D-компьютерные томограммы грудной клетки через 1,5 мес после операции (*a, б*)

проявляется у девочек, обычно — в возрасте от 1 до 5 лет, реже — в юношеском возрасте [1, 8, 12, 13]. Однако исторически сложившееся мнение оказалось неверным: множественный хондроматоз костей составляет 1,1–5% всех первичных опухолей и дисплазий скелета у взрослых, преимущественно диагностируется у мужчин, почти в половине случаев (48%) ослож-

няясь малигнизацией одного или нескольких очагов, в том числе несимультанной [2, 8]. У женщин болезнь нередко сопровождают опухоли полового тяжа яичников — гранулезоклеточные опухоли, текомы, реже андробластомы [2, 9].

Впервые термин «дисхондроплазия» был предложен французским хирургом L. Ollier, который причислил

Классификация множественного хондроматоза костей

Тип по Spranger	Принятое клиническое название	Клинические особенности
Тип I	Болезнь Оллье	Множественные энхондромы трубчатых и плоских костей, преимущественно с односторонней локализацией
Тип II	Синдром Маффуччи	То же, что и болезнь Оллье, ассоциированная с гемангиомами
Тип III	Метахондроматоз	Множественные энхондромы и экзостозы
Тип IV	Спондилоэнхондродисплазия	Множественные энхондромы с выраженной платиспондилией
Тип V	Энхондроматоз с поражениями позвоночника	Множественные энхондромы с дисплазией тел позвонков
Тип VI	Ранний генерализованный хондроматоз	Множественные энхондромы с тяжелым поражением конечностей, незначительной платиспондилией, эрозией подвздошного гребня

к ней, помимо типичных множественных хрящевых экзостозов длинных трубчатых костей, описанный другими авторами ранее «множественный хондроматоз кистей» [4, 7, 14, 15]. В русскоязычной литературе одно из первых сообщений о больном с распространенной формой дисхондроплазии представил М.Г. Агаджанов чуть раньше ставшей классической публикации L. Ollier (1899) [10, 14].

J.W. Spranger и соавт. (1975) опубликовали классификацию, базирующуюся на рентгенологической картине, анатомической локализации и способе наследования болезни, выделив шесть типов энхондроматозов, двум из которых (типы I и II) были даны устоявшиеся к этому времени собственные имена (таблица) [7].

Несмотря на эту классификацию, в клинической практике чаще используют деление энхондроматоза на три варианта — болезнь Оллье, синдром Маффуччи (с наиболее высоким риском малигнизации) и поражение с преимущественным вовлечением мелких костей кисти [3, 4, 6, 11]. Первые два представляют дисплазию скелета, в то время как третий считается солитарным поражением [3, 16].

Типичную болезнь Оллье относят к метафизарной дисплазии, в основе которой лежит нарушение энхондрального роста метафизов при относительно нормальных эпифизах и позвоночнике [1, 3, 12, 13, 17]. Нормальный на начальном этапе эмбрионального развития процесс пролиферации энхондрального хряща в процессе роста не переходит в фазы обызвествления и окостенения, в результате чего неоссифицированные хрящевые массы по мере развития смещаются в метадиафизы и диафиз, формируя постепенно увеличивающиеся обширные хрящевые включения [2, 13, 17], «вздувающие» кость. Таким образом, может поражаться практически любая кость, проходящая хрящевую стадию развития, что объясняет разнообразие в распространении как

единичных, так и множественных хрящевых очагов [1, 2, 3, 18].

Деформации скелета чаще наблюдаются при поражениях длинных трубчатых костей, реже — периферических участков плоских костей [13, 19], может встречаться как одностороннее, так и двустороннее, в том числе симметричное поражение скелета [3, 12, 13]. Заболевание проявляется появлением опухолевидных, иногда болезненных инфильтратов. В длинных костях хондромы выглядят как опухолеподобные массы, в мелких — как литические полиоссальные дефекты. Наиболее частыми симптомами у детей являются укорочение и деформация конечностей, в процессе роста приводящие к грубым анатомическим и функциональным изменениям [1, 3, 4, 12, 14, 18], в том числе хромоте и ограничению движений вплоть до полного обездвиживания [2, 11, 14]. На фоне истончения кортикального слоя даже при незначительной травме могут возникать патологические переломы [1, 3, 4, 16, 20].

Крайне редко поражаются позвоночник и ключицы [7, 12, 19, 21, 22]. К тяжелым осложнениям со стороны осевого скелета, включая деформацию грудной клетки, сколиоз и кривошею, могут приводить поражения реберного каркаса и позвонков [21, 23–25]. Описано возникновение пневмоний на фоне гиповентиляции, в том числе ведущее к летальному исходу, механизм которого объясняют в том числе компрессией мышечных волокон активно пролиферирующими хондроидными массами с последующим развитием дистрофии межреберных мышц.

Болезнь Оллье необходимо дифференцировать от множественных наследственных опухолеподобных заболеваний и истинных опухолей скелета — экзостозов, хондросарком, периостальной остеосаркомы, остеобластокластомы, нейрофиброматоза [19, 25]. Гистологическое исследование имеет решающее значение в постановке диагноза и определении тактики

лечения [4, 7, 10]. Прогноз заболевания трудно поддается оценке из-за клинической вариабельности, при этом в настоящее время множественный хондроматоз костей вызывает большой интерес онкологов, так как расшифровка его патогенеза может стать ключом к активному предупреждению малигнизации образований.

Представленные нами примеры демонстрируют разнообразие клинических проявлений поражений реберного каркаса при болезни Оллье у детей — от минимальных до крайне агрессивных, требующих прежде всего исключения малигнизации хондром уже в раннем возрасте, что невозможно без их полного удаления. К сожалению, до госпитализации в клинику ни у одного из пациентов этот диагноз установлен не был.

По-видимому, следует обратить внимание также на отсутствие четких алгоритмов ведения таких пациентов, которые требуют наблюдения не только хирурга, но и педиатра, онколога, генетика и пульмонолога. На наш взгляд, своевременная диагностика множественного хондроматоза до появления возможных негативных последствий позволяет осуществлять контролируемое наблюдение таких пациентов и принятие своевременных тактических решений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The study was not sponsored.

Список литературы

1. Травматология и ортопедия. Руководство для врачей: в 3 т. Т. 3. Под ред. Ю.Г. Шапошникова. М.: Медицина 1997; 624: ил. 48–52 [Traumatology and Orthopedics. Guide for doctors: in 3 vol. Vol. 3. Edited by Yu.G. Shaposhnikov. Moscow: Medicine 1997; 624: ill. 48–52 (In Russ.)].
2. Шавырин А.Б. Хондроматоз костей (болезнь Оллье): клиника, диагностика, хирургическое лечение: автореф. дис... канд. мед. наук; ЦИТО им. Н.Н. Приорова. М., 1992; 17 [Shavyrin A.B. Bone chondromatosis (Ollier's disease): clinic, diagnostics, surgical treatment: autoref. dis. ... candidate of Medical Sciences A.B. Shavyrin; N.N. Priorov CITO. Moscow, 1992; 17 (In Russ.)].
3. Соловьев Ю.Н. Патология опухолей костей: практическое руководство. М.: Практическая медицина 2019; 272: 66–68 [Solovyov Yu.N. Pathology of bone tumors: a practical guide. Moscow: Prakticheskaya medicina 2019; 272: 66–68 (In Russ.)].
4. Silve C., Jüppner H. Ollier disease. Orphanet J. Rare Dis. 2006 Sep 22; 1: 37. doi: 10.1186/1750-1172-1-37.
5. Fletcher C.D.M., Unni K., Mertens F. (ed.): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics. Tumors of Soft Tissue and Bone Lyon: IARC Press; 2002: 427.
6. Chun K.A., Stephanie S., Choi J.Y. et al. Enchondroma of the Foot. J. Foot Ankle Surg. 2015; 54 (5): 836–839. doi.org/10.1053/j.jfas.2015.01.002.
7. Herget G.W., Strohm P., Rottenburger C. et al. Insights into Enchondroma, Enchondromatosis and the risk of secondary Chondrosarcoma. Review of the literature with an emphasis on the clinical behaviour, radiology, malignant transformation and the follow up. Neoplasma 2014; 61 (4): 365–378. doi.org/10.4149/neo_2014_046.
8. Kumar A., Jain V.K., Bharadwaj M., Arya R.K. Ollier disease: pathogenesis, diagnosis, and management. Orthopedics 2015; 38 (6): 497–506. doi.org/10.3928/01477447-20150603-58.
9. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. М., 1964; Кн. 1: 432–438. [Reinberg S.A. Roentgenodiagnostics of diseases of bones and joints. Moscow, 1964; Book 1: 432–438. (In Russ.)].
10. Белов С.А., Бельшева Е.С., Быченко В.Г., Золотова С.В., Катков А.М. Клиническое наблюдение за малигнизацией очага в крыловидной кости при множественном хондроматозе костей (болезнь Оллье) с помощью МРТ. Радиология-Практика 2011; (2): 10–17 [Belov S.A., Belysheva E.S., Bychenko V.G., Zolotova S.V., Katkov A.M. Clinical observation of malignancy of the focus in the pterygoid bone with multiple bone chondromatosis (Ollier's disease) using MRI. Radiologiya-Praktika 2011; (2): 10–17 (In Russ.)].
11. Wang J.-P., Xu Z.-Y., Bao Z.-Q., Dai X.-S., Ma L., Yao N., Wang Z.P., Tao Y.-Sh., Chai D.-M. Case Report Ollier disease: two case reports and a review of the literature. Am. J. Transl. Res. 2018; 10 (11): 3818–3826.
12. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ» 2007; 344: 90–92 [Neustadt E.L., Markochev A.B. Tumors and tumor-like diseases of bones. SPb.: FOLIANT Publishing House, 2007; 344: 90–92 (In Russ.)].
13. Tamimi H.K., Bolen J.W. Enchondromatosis (Ollier's disease) and ovarian juvenile granulosa cell tumor. Cancer 1984. Apr 1; 53 (7): 1605–1608.
14. Kan H., Kleinman P. Pediatric and adolescent musculoskeletal MRI. Springer 2007; 112–115. doi.org/10.1007/978-0-387-38325-5_16.
15. Belgacem I., Habchi N., Aggar S., Benmouma Y., Djafer M. Ollier Disease at the Origin of a Cervical Spinal Cord Compression: About a Case and Review of Literature. Psychol. Behav. Sci. Int. J. 2019; 11 (4): 555819. doi.org/10.19080/PBSIJ.2019.11.555819.
16. Cerny M., Rudiger H.A., Aubry-Rozier B. et al. Clinical images: enchondromatosis (Ollier disease). Arthritis Rheum. 2013; 65 (11): 2886.
17. Kosaki N., Yabe H., Anazawa U., Morioka H., Mukai M., Toyama Y. Bilateral multiple malignant transformation of Ollier's disease. Skeletal. Radiol. 2005; 34: 477–484. doi.org/10.1007/s00256-004-0889-0.
18. Рябых С.О., Губин А.В. Лечение сколиоза шейно-грудной локализации тяжелой степени при болезни Оллье и миопатии Россолимо. Хирургия позвоночника 2012; (4): 26–31 [Ryabykh S.O., Gubin A.V. Treatment of severe cervical-thoracic scoliosis in Ollier's disease and Rossolimo myopathy. Hirurgiya pozvonochnika 2012; (4): 26–31 (In Russ.)].
19. Khoo R.N., Peh W.C., Guglielmi G. Clinics in diagnostic imaging (124). Multiple enchondromatosis in Ollier disease. Singapore Med. J. 2008; 49: 841–845; quiz 846.
20. D'Angelo L., Massimi L., Narducci A. et al. Ollier disease. Childs Nerv. Syst. 2009; 25: 647–653. doi.org/10.1007/s00381-009-0873-z

21. *Dellagi K., Micheau C., Estelm R., Genin J.* Chondrome nasal associée à une maladie d'ollier. A propos d'un cas observe a l'institut Gustave-Roussy. *Ann. Otolaryngol.* 1985; 102: 537–541.
22. *Штурм В.А.* Врожденные генерализованные деформации опорно-двигательного аппарата. Руководство по ортопедии и травматологии. Под ред. Н.И. Новаченко. М. 1968; 2: 610 [*Sturm V.A.* Congenital generalized deformations of the musculoskeletal system. Guide to orthopedics and traumatology. Edited by N.I. Novachenko. Moscow 1968; 2: 610 (In Russ.)].
23. *Попков А.В., Скляр Л.В., Попков Д.А., Балабанов В.А.* Патологические переломы у больных дисхондроплазией. *Гений ортопедии* 2006; (2): 12–17 [*Popkov A.V., Sklyar L.V., Popkov D.A., Balabanov V.A.* Pathological fractures in patients with dyschondroplasia. *Genij ortopedii* 2006; (2): 12–17 (In Russ.)].
24. *Балабанов В.А.* Оперативное лечение деформаций и укорочений нижних конечностей методом чрескостного остеосинтеза у больных дисхондроплазией: автореф. дис... канд. мед. наук / ФГБУ «НМИЦ ТО им. академика Г.А. Илизарова», Курган 2007; 17 [*Balabanov V.A.* Surgical treatment of deformities and shortening of the lower extremities by the method of transosseous osteosynthesis in patients with dyschondroplasia: abstract of the dissertation of the Candidate of Medical Sciences. V.A. Balabanov; FSBI «NMITS TO named after academician G.A. Ilizarov», Kurgan 2007; 17 (In Russ.)].
25. *Sadiqi J., Rasouly N., Hamidi H., Siraj S.* Radiographic features of Ollier's disease — two case reports. *BMC Med Imaging* 2017; 17: 58. Published online 2017 Dec 2. doi: 10.1186/s12880-017-0230-8.

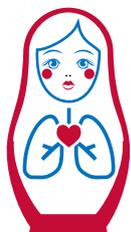
Поступила в редакцию 22.10.2021 г.

Сведения об авторах:

Маламашин Денис Борисович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: malamashin@mail.ru; ORCID 0000-0002-7356-6860;

Мушкин Александр Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; профессор кафедры травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: aymushkin@mail.ru; ORCID 0000-0002-1342-3278.

ДОБРО ПОЖАЛОВАТЬ!



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



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



e-mail: wscts2022@gmail.com
[facebook.com/WSCTS2020](https://www.facebook.com/WSCTS2020)
[facebook.com/WSCTS2022](https://www.facebook.com/WSCTS2022)

www.wscts2020.net

www.wscts.net

Правила для авторов

Общие положения

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

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

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

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

Направление материалов в редакцию

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

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

ляться печатью учреждения. Направление подписывается всеми авторами статьи.

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

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

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

Правила оформления статей

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

Титульная страница должна содержать:

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

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

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

На последней странице статьи должны содержаться:

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

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

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

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

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

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

Список литературы

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

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

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

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

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

За точность библиографических ссылок ответственность несет автор.