

ISSN 2307-6348

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



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
ФТИЗИАТРОВ

# МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

## Том 11, № 2, 2023

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

### Редакционная коллегия:

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

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

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

### Редакционный совет:

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012

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

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

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

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

Подписано в печать 02.06.2023. Формат 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 10. Тираж 3000 экз. № заказа 23061466.

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](mailto:medalliance@inbox.ru)

© Национальная ассоциация фтизиатров, 2023

ISSN 2307-6348

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



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
ФТИЗИАТРОВ

# MEDICAL ALLIANCE

## Volume 11, N 2, 2023

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

---

### Editorial Board:

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

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

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

### Editorial Council:

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

---

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012.

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

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

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

Editor T.V. Ruksina

Corrector N.P. Pershakova

Cover design N.V. Meleshkina

Design and layout Y.V. Popova

Signed print 02.06.2023. Format 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Offset printing. Paper coated. Pr. list 10. 3000 copies. N 23061466.

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



12-й Международный конгресс  
«Актуальные направления  
современной кардио-  
торакальной хирургии»



АССОЦИАЦИЯ  
ТОРАКАЛЬНЫХ  
ХИРУРГОВ  
РОССИИ

22 – 24 июня 2023  
Санкт-Петербург  
Россия

[www.thoracic.ru](http://www.thoracic.ru)

## Дорогие читатели журнала!

В Санкт-Петербурге 22–24 июня 2023 г. пройдет ежегодный XII Международный конгресс «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии», в рамках которого соберутся ведущие российские и зарубежные хирурги, анестезиологи, эндоскописты, кардиохирурги, специалисты респираторной медицины, сестринского дела, онкоторакальные и фтизиоторакальные хирурги. Ожидаемая аудитория — 1000 человек — это специалисты из всех регионов России, а также из ближнего и дальнего зарубежья. В качестве лекторов, помимо ведущих отечественных специалистов, приглашены иностранные эксперты из Сербии, Боснии и Герцеговины, Казахстана, Китая, Индии, Египта, Молдавии, Украины, Аргентины, Казахстана, Белоруссии, Узбекистана, Таджикистана и других стран.

В программу конгресса традиционно войдут пленарные сессии, школы, научные симпозиумы, круглые столы, электронная постерная дискуссия, мастер-классы и показательные операции, проводимые отечественными хирургами совместно с иностранными специалистами и транслируемые из операционных в конгресс-залы, видеосессии с демонстрациями видеофрагментов операций, в ходе которых молодые специалисты будут иметь возможность прямого общения и отработки практических навыков под руководством опытных наставников.

В рамках конгресса планируется проведение школы по торакальной хирургии в формате «Чемпионата по торакальной хирургии».

Конгресс стремится объединить лучших представителей в области кардиоторакальной хирургии и смежных дисциплин и, несомненно, будет способствовать улучшению качества медицинской помощи жителям нашей страны.

Место проведения: отель Airport City Plaza (Стартовая ул., д. 6А).

Приглашаем вас принять участие в этом значимом для отечественного хирургического сообщества событии.

С уважением,  
президент конгресса,  
главный внештатный специалист торакальный хирург Минздрава России,  
главный внештатный специалист хирург Комитета по здравоохранению  
Правительства Санкт-Петербурга,  
директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России,  
д.м.н., проф. Яблонский П.К.

# Содержание

---

## Фтизиатрия, пульмонология

---

- 6** *Е.А. Шергина, М.И. Чушкин, А.И. Нагаев, Н.Л. Карпина*  
Определение сатурации крови фотоплетизмографическим и электрохимическим методами: сравнение результатов у взрослых пациентов с заболеваниями органов дыхания
- 13** *К.С. Чухарева, Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.М. Цветков, В.Е. Испавский*  
Эффективность и безопасность применения антиковидной плазмы при COVID-19
- 20** *О.Н. Титова, О.А. Суховская, Т.Е. Гембицкая, В.Д. Куликов*  
Оценка качества жизни подростков и взрослых, больных муковисцидозом (обзор литературы)

---

## Хирургия, ортопедия, травматология

---

- 27** *К.Х. Чибиров, А.А. Горелова, А.И. Горбунов, А.Н. Муравьев, П.К. Яблонский*  
Качество жизни больных микроцистисом туберкулезной этиологии после ортотопической илеоцистопластики

---

## Патофизиология

---

- 33** *С.С. Пюрвеев, Т.В. Брус, А.Г. Васильев, А.А. Лебедев, Н.С. Деданишвили, А.М. Помигалова*  
Роль мелатонина в патогенезе алкогольной зависимости у крыс, переживших сепарацию от матери

---

## Лучевая диагностика, функциональная диагностика

---

- 40** *П.В. Гаврилов, М.В. Шульгина*  
Бронхолегочные микозы. Иллюстрированный обзор
- 50** *С.Э. Лихоносова, О.В. Лукина, Л.М. Калмансон*  
Фенотипы хронической обструктивной болезни легких как фактор тяжелого течения новой коронавирусной инфекции

---

## Стоматология

---

- 59** *А.И. Какабадзе, Ю.Ф. Семиглазова, А.В. Смирнова, Д.А. Кузьмина*  
Влияние адаптационных возможностей организма на клиническое течение локализованного пародонтита травматической этиологии

---

## Общественное здоровье и здравоохранение

---

- 67** *Ю.В. Михайлова, А.Ю. Михайлов, С.А. Стерликов, В.Б. Галкин, Я.Ю. Панкова*  
Мониторинг и оценка ресурсной базы организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь по профилю «Фтизиатрия» в Российской Федерации
- 75** *Н.В. Багишева, М.В. Моисеева, А.В. Мордык, В.С. Шумянкова, Н.В. Ширинская*  
Онлайн-занятия в школе здоровья как метод борьбы с никотиновой зависимостью

# Content

---

## Phthiology, pulmonology

---

- 6** *E. Shergina, M. Chushkin, A. Nagaev, N. Karpina*  
Oxygen saturation determination by photoplethysmographic and electrochemical methods: comparison of results in adult patients with pulmonary diseases
- 13** *K. Chuhareva, N. Izmozherova, A. Popov, A. Tsvetkov, V. Ispavsky*  
Efficacy and safety of using anti-COVID plasma in COVID-19 patients
- 20** *O. Titova, O. Sukhovskaya, T. Gembitskaya, V. Kulikov*  
Quality of life assessment of adolescent and adult patients with cystic fibrosis (literature review)

---

## Surgery, orthopedics, traumatology

---

- 27** *K. Chibirov, A. Gorelova, A. Gorbunov, A. Muraviov, P. Yablonskiy*  
Quality of life of patients with microcystis of tuberculous etiology after orthotopic ileocystoplasty

---

## Pathophysiology

---

- 33** *S. Pyurveev, T. Brus, A. Vasiliev, A. Lebedev, N. Dedanishvili, A. Pomigalova*  
The role of melatonin in the pathogenesis of alcohol dependence in rats that survived separation from their mother

---

## Radiation diagnostics, functional diagnostics

---

- 40** *P. Gavrilov, M. Shulgina*  
Bronchopulmonary mycosis. Illustrated review
- 50** *S. Likhonosova, O. Lukina, L. Kalmanson*  
Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease as a factor in the severe course of a new coronavirus infection

---

## Stomatology

---

- 59** *A. Kakabadze, Yu. Semiglazova, A. Smirnova, D. Kuzmina*  
Impact of adaptative capabilities of the organism on the clinical course of localised periodontitis of traumatic etiology

---

## Public health and healthcare, history of medicine

---

- 67** *Yu. Mikhailova, A. Mikhailov, S. Sterlikov, V. Galkin, Ya. Pankova*  
Monitoring and assessment of resource base of the medical institutions providing phthysiological care in the Russian Federation
- 75** *N. Bagisheva, M. Moiseeva, A. Mordyk, V. Shumyankova, N. Shirinskaya*  
Online classes at health promoting schools as a method of counteracting nicotine addiction

# Определение сатурации крови фотоплетизмографическим и электрохимическим методами: сравнение результатов у взрослых пациентов с заболеваниями органов дыхания

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

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

## Oxygen saturation determination by photoplethysmographic and electrochemical methods: comparison of results in adult patients with pulmonary diseases

E. Shergina, M. Chushkin, A. Nagaev, N. Karpina

Central TB Research Institute, Moscow

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

Пульсоксиметрия — распространенный в медицине метод определения уровня насыщения крови кислородом. Для пациентов с заболеваниями органов дыхания (ЗОД) величина сатурации — один из важнейших показателей для оценки эффективности легочного газообмена. **Целью** работы явилось сравнение результатов определения сатурации фотоплетизмографическим и электрохимическим методами у больных с заболеваниями органов дыхания. **Материалы и методы.** Обследовано 252 пациента с ЗОД различной этиологии. Всем пациентам измеряли сатурацию крови с помощью пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ), и газоаналитическим методом ( $SaO_2$ ) и выполняли спирометрию. **Результаты.** Между показателями насыщения крови кислородом, полученными разными методами, существует высокая прямая корреляция ( $R=0,869$ ). Средняя абсолютная величина разницы между  $SpO_2$  и  $SaO_2$  составляет  $0,74 \pm 2,35$  п.п. (процентных пункта). На величину разницы влияет величина парциального напряжения кислорода в крови: при величине  $PaO_2$  выше 80 мм рт.ст. средняя величина

разности (Md) составляет 0,1 п.п., а лимит согласованности от  $-2,6$  до  $2,8$  п.п., при снижении  $PaO_2$  разброс результатов увеличивается, достигая максимума при  $PaO_2$  менее 60 мм рт.ст. (Md=0,8 п.п., а лимит согласованности может составлять  $\pm 8,0$  п.п.). Величина сатурации, определенная пульсоксиметрией, при которой можно ожидать гипоксемию менее 60 мм рт.ст., возможна при величине  $SpO_2$  менее 93%. Разница между  $SpO_2$  и  $SaO_2$  более 3,0 п.п. выявлена у 47 (18,7%) больных ЗОД. Чаще она определялась у трети больных интерстициальными заболеваниями легких — ИЗЛ (34,0%), чем у больных с другими ЗОД (12,5–16,6%). **Заключение.** У больных ЗОД определение сатурации крови методом пульсоксиметрии в большинстве случаев адекватно отображает состояние газообменной функции легких и может использоваться в практической пульмонологии, но при снижении  $SpO_2$  до 93% и ниже необходимо уточнять результат газоаналитическим методом исследования.

**Ключевые слова:** насыщение крови кислородом, пульсоксиметрия, газоаналитический метод исследования, заболевания органов дыхания (ЗОД)

## Summary

Pulse oximetry is widely introduced to determine oxygen saturation of the blood. For patients with pulmonary diseases oxygen saturation is a major parameter used for the assessment of pulmonary gas exchange. **The objective** of our study was to compare the results of oxygen saturation measured by photoplethysmographic and electrochemical methods in patients with pulmonary diseases. **Materials and methods.** The authors studied 252 patients with pulmonary diseases of different etiology. All the patients underwent pulse oximetry ( $SpO_2$ ) and blood gas analysis ( $SaO_2$ ) for oxygen saturation measurement, as well as spirometry. **Results.** We have established high direct correlations ( $R=0.869$ ) between oxygen saturation levels determined by different methods. The mean absolute value of the difference between  $SpO_2$  and  $SaO_2$  was  $0.74 \pm 2.35$  pp. The value of the difference was influenced by the value of partial pressure of oxygen in the blood: if  $PaO_2$  was higher than 80 mm Hg, the mean value of the dif-

ference (Md) was 0.1 pp (percentage points), and the consistency limit ranged from  $-2.6$  to  $2.8$  pp; as  $PaO_2$  lowered, the results increased to the maximum at  $PaO_2$  of less than 60 mm Hg (Md=0.8 pp; the consistency limit could reach  $\pm 8.0$  pp). The saturation value measured by pulse oximetry with supposed hypoxemia of less than 60 mm Hg was possible at  $SpO_2$  of less than 93%. The difference between  $SpO_2$  and  $SaO_2$  beyond 3.0 pp was detected in 47 (18.7%) patients with pulmonary diseases. It was more frequently determined in patients with interstitial lung diseases (34.0%) than patients with other pulmonary diseases (12.5–16.6%). **Conclusion.** Oxygen saturation determination by pulse oximetry adequately shows pulmonary gas exchange in patients with pulmonary diseases and can be used in practical pulmonology. Though, blood gas analysis results should be specified if  $SpO_2$  is 93% or lower.

**Key words:** blood oxygen saturation, pulse oximetry, blood gas analysis, pulmonary disease

## Введение

Исследование уровня насыщения крови кислородом (сатурации) широко используют во многих областях медицины у здоровых и больных людей с целью контроля кардиореспираторного статуса обследуемого. У здоровых людей пульсоксиметрию активно применяют при подготовке и тестировании пилотов, военных, профессиональных спортсменов. У больных активно используют в пульмонологии, при всех видах анестезии, во время оперативных вмешательств и в послеоперационном периоде, при инвазивных инструментальных методах исследования у взрослых и детей, а также для выявления жизнеугрожающих состояний новорожденных и недоношенных. У пациентов с заболеваниями органов дыхания (ЗОД) сатурация — один из важнейших показателей для оценки эффективности легочного газообмена. Ее величина служит критерием наличия и степени выраженности дыхательной недостаточности (ДН), определения показаний к назначению корректирующей оксигенотерапии и оценки эффективности лечения [1–4].

Сатурацию можно определять фотоплетизмографическим (пульсоксиметрия) или электрохимическим (газоаналитическим) методами. Каждый из методов имеет свои положительные стороны и недостатки. В практике пульмонологии для определения сатурации широко применяют пульсоксиметрию — чрескожный метод для быстрой диагностики насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ), с помощью пульсоксиметров — относительно простых в обращении и недорогих аппаратов. Чаще используют портатив-

ные пальцевые пульсоксиметры трансмиссионного типа.

Точность измерений максимальна при значениях насыщения крови кислородом в пределах 70–100%. На результаты показаний пульсоксиметров влияют как технические особенности устройства аппарата, требующие четкого соблюдения правил проведения исследования, так и патофизиологические изменения периферического кровотока, возможные у больных ЗОД. К техническим причинам снижения точности измерения относятся: класс точности измерительной аппаратуры (качество светодиодов), движение пациента, яркий свет и высокая температура в помещении, наводка от электрооборудования. Патофизиологические причины связаны с нарушением венозного оттока и вазодилатацией, со снижением периферического пульсирующего кровотока при вазоконстрикции, гиповолемии, гипотензии, гипотермии, поражении периферических сосудов, а также с выраженной анемией, бради-, тахикардией и аритмиями [2–5].

Пульсоксиметры не имеют ежедневной калибровки. Они калибруются при изготовлении. В память микропроцессора аппарата закладывают калибровочную кривую, разработанную производителем, полученную на основе эксперимента на здоровых добровольцах при дыхании разными гипоксическими и гипероксическими смесями или измерения  $SaO_2$  *in vitro*. При включении пульсоксиметр автоматически проверяет свой внутренний контур и рассчитывает величину  $SpO_2$ .

Существенно реже для определения сатурации используют электрохимический метод измерения

с помощью селективных электродов газоанализатора. Для этого метода необходим инвазивный забор артериальной или «артериализованной» крови. На газоанализаторе крови с помощью селективных электродов определяют величины pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> и на их основе математически рассчитывают величину насыщения крови кислородом (SaO<sub>2</sub>). Этот метод технически более сложный, трудоемкий и дорогостоящий. Для достижения точности измерения параметров газоанализатор постоянно автоматически калибруется через выбранные интервалы по двум точкам для подготовки к анализу проб, и ежедневно проверяется качество его работы по результатам анализа трех уровней контрольных растворов (ацидоз, норма, алкалоз). Из-за сложности получения артериальной крови в клинической практике, особенно при необходимости повторных многократных исследований, вместо артериальной крови в качестве альтернативы используют «артериализованную» капиллярную кровь из мочки уха или пальца [6, 7].

### Цель

Целью исследования был сравнительный анализ результатов определения сатурации капиллярной крови фотоплетизмографическим методом (пульсоксиметрией) и «артериализованной» капиллярной крови электрохимическим (газоаналитическим) методом у взрослых больных ЗОД.

### Материалы и методы

Проанализированы результаты исследования насыщения крови кислородом, полученные с помощью пульсоксиметрии и газоаналитическим методом у 252 пациентов с ЗОД. В группе обследованных: 135 (53,6%) больных с различными ограниченными (очаговый, туберкулема) и распространенными клиническими формами туберкулеза легких (инфильтративный, диссеминированный, фиброзно-кавернозный), 77 (30,5%) больных с различными интерстициальными заболеваниями легких (саркоидозом, гиперчувствительным пневмонитом, интерстициальным фиброзом легких) и 40 (15,9%) больных с обструктивными заболеваниями легких (хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой). Среди обследованных — 112 женщин (44,4%) и 140 мужчин (55,6%) в возрасте от 17 до 80 лет (средний возраст 49,9±15,9 года).

Во время визита пациенту в состоянии покоя проводили последовательно пульсоксиметрию пальца руки для определения насыщения капиллярной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) портативным пульсоксиметром. При измерении сатурации соблюдали инструкции по эксплуатации аппаратов и рекомендаций ВОЗ по пульсоксиметрии [3, 4]. Затем пациенту выполня-

ли взятие из мочки уха, предварительно гиперемизированной мазью «Финалгон», «артериализованной» капиллярной крови с последующим определением на газоанализаторе: парциального давления кислорода (PaO<sub>2</sub>), парциального давления углекислого газа (PaCO<sub>2</sub>), концентрации ионов водорода (pH), уровень бикарбонатов плазмы (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), избытка/дефицита оснований (BE) и степени насыщения гемоглобина кислородом (SaO<sub>2</sub>). Рассчитывали разницу между величинами сатурации SpO<sub>2</sub> и SaO<sub>2</sub>, полученную разными методами.

Показатели газов крови — PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> и HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE — оценивали в абсолютных величинах (соответственно мм рт.ст. и мэкв/л), SpO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> — в процентах, разницу показателей — процентных пунктах (п.п.).

Границей нормальных значений PaO<sub>2</sub> считали 80 мм рт.ст., SpO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> — 95% [1–3].

Далее выполняли спирометрию с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества 2016 г. [8]. При спирометрии определяли: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). Основные спирометрические показатели оценивали по их отношению к должным величинам (д.в.) в процентах, а ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — в процентах. В качестве должных величин использовали данные Европейского общества угля и стали [9].

Изменения вентиляционной функции легких по данным спирометрии оценивали как обструктивные при ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 70%, как рестриктивные при ФЖЕЛ или ОФВ<sub>1</sub> менее 80% и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 70% и более, как смешанные нарушения при сочетании изменений обструктивного и рестриктивного типов [10, 11].

При оценке выраженности нарушений использовали степень отклонения ОФВ<sub>1</sub> от должного значения, рекомендованную ATS/ERS 2005 г. [12].

По данным пальцевого портативного пульсоксиметра снижение насыщения крови кислородом менее 95% выявлено у 90 из 252 пациентов (35,7%), снижение насыщения «артериализованной» капиллярной крови менее 95% (SaO<sub>2</sub>) — у 135 из 252 (53,5%).

По данным спирометрии у 102 из 252 (40,5%) пациентов вентиляционная функции легких была в пределах вариантов нормы. Почти у половины обследованных — у 150 из 252 (59,5%) выявлены нарушения вентиляционной функции легких: по рестриктивному типу у 65/252 (25,8%), обструктивному — у 41/252 (16,3%) и смешанному — у 44/252 (17,4%). Легкая степень снижения диагностирована у 28/150 (18,7%) больных, умеренная — у 29/150 (19,3%), средняя — у 29/150 (19,3%), тяжелая — у 31/150 (20,7%), крайне тяжелая — у 33/150 (22,0%).

Для исследования использовали: трансмиссионный портативный пальцевой пульсоксиметр ri-fox N фирмы Riester (Германия), автоматический газоанализатор Easy Blood Gas фирмы Medica (США), спироанализатор Master Screen Pneumo Viasis Healthcare (Германия, США).

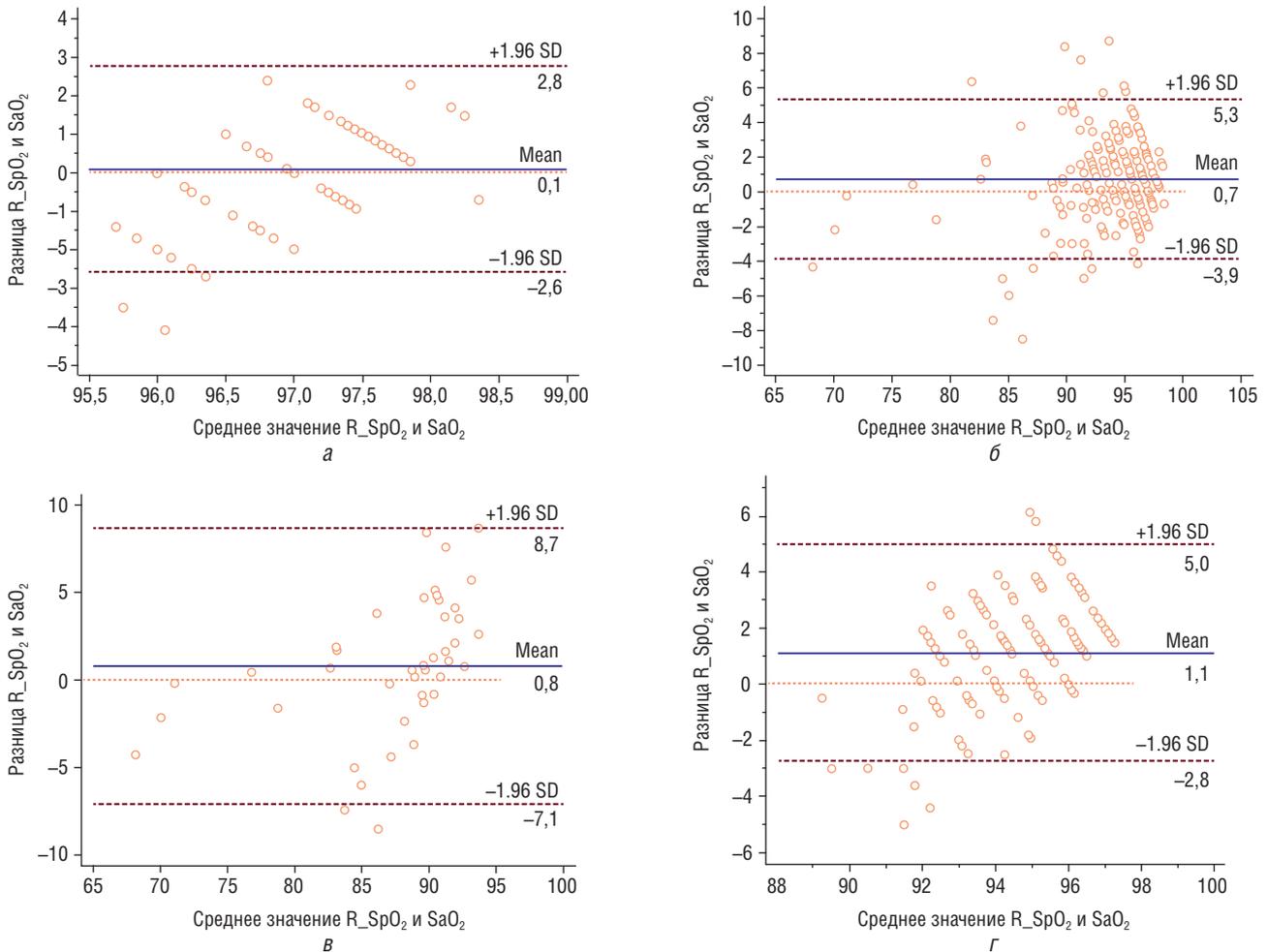
Статистическая обработка выполнена с помощью программы Medcalc v18.2.1. Для анализа и оценки данных использовали методы описательной статистики. Достоверность различий пар измерений определяли с помощью парного t-теста. Корреляцию пар измерений определяли с помощью коэффициента Пирсона. Для оценки влияния различных факторов на разницу величин сатурации кислорода использовали регрессионный анализ. Для определения лимита согласованности (разницы между двумя измерениями, которая находится в пределах 1,96 стандартных отклонений от средней разницы) величин сатурации кислородом, полученных разными способами, использовали метод

Бланда–Алтмана. Для оценки диагностической эффективности параметров использовали ROC-анализ. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

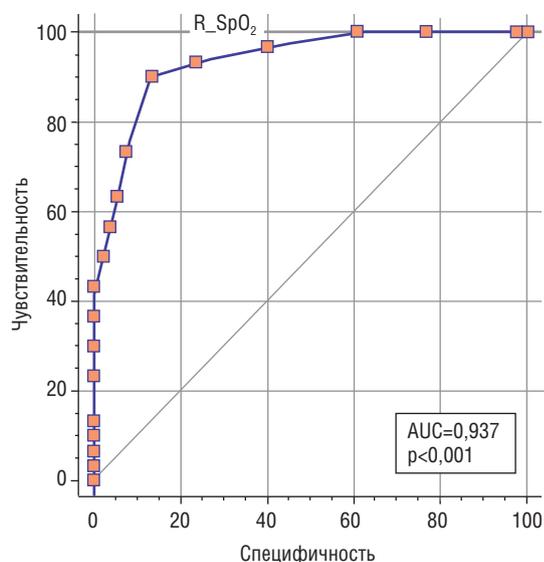
### Результаты и их обсуждение

У пациентов с ЗОД между величинами сатурации, измеренными разными методами, существует высокая прямая корреляция (коэффициент корреляции  $r = 0,869$ ;  $p < 0,016$ ). Средние величины  $SpO_2$  и  $SaO_2$  составляли соответственно  $94,34 \pm 4,75$  и  $93,60 \pm 4,30\%$  ( $p = 0,419$ ); то есть величина насыщения крови кислородом при определении методом пульсоксиметрии несколько выше, чем при определении газоаналитическим методом, но различия статистически незначимы. Средняя абсолютная величина разницы  $SpO_2$  и  $SaO_2$  составляет  $0,74 \pm 2,35$  п.п.

При анализе результатов методом Бланда–Алтмана средняя разность (Md) величин сатурации,



**Рис. 1.** Графики зависимости разницы измерений сатурации крови (ось y) от среднего значения показателей, определенных пульсоксиметрическим и газоаналитическим методами (ось x): а — у всей группы пациентов; б — у пациентов с  $PaO_2$  выше 80 мм рт.ст.; в — у пациентов с  $PaO_2$  в пределах 79–60 мм рт. ст.; г — у пациентов с  $PaO_2$  менее 60 мм рт.ст. (метод Бланда–Алтмана).  $R\_SpO_2$  — значение сатурации, полученной с помощью трансмиссионного портативного пальцевого пульсоксиметра ri-fox N фирмы Riester (Германия);  $SaO_2$  — значения сатурации, полученные с помощью автоматического газоанализатора Easy Blood Gas фирмы Medica (США) (газоаналитический метод)



**Рис. 2.** ROC-анализ информативности показателя  $SpO_2$  для выявления снижения  $PaO_2$  менее 60 мм рт.ст. AUC — площадь под кривой

полученных разными методами, имеет положительное значение, составляет 0,7 процентных пунктов (п.п.), что невелико по сравнению с самими значениями сатурации, но варьирует в широких пределах (лимит согласованности от  $-3,9$  до  $5,3$ ) (рис. 1, а). Значит, разница результатов, полученных разными методами, может составлять более 4,0 п.п., что больше, чем ошибка измерения, обусловленная вариабельностью показателя сатурации при пульсоксиметрии.

Для оценки влияния различных факторов на разницу величин сатурации кислорода использовали корреляцию и регрессионный анализ, который выявил умеренную обратную зависимость абсолютной разницы величин сатурации, определенных разными методами, от величины  $PaO_2$  крови ( $R=-0,416$ ;  $R^2=0,173$ ;  $p<0,01$ ), слабую обратную зависимость от величины  $HCO_3^-$  крови ( $R=-0,183$ ;  $R^2=0,0337$ ;  $p<0,05$ ), слабую прямую зависимость от возраста пациента

( $R=0,175$ ;  $R^2=0,0307$ ;  $p<0,05$ ) и отсутствие зависимости от величин ОФВ<sub>1</sub>, %,  $PaCO_2$  и pH крови.

Нами проанализировано влияние степени изменения величины  $PaO_2$  крови на разность и степень разброса результатов сатурации, измеренных разными методами. Анализ показал, что разность и разброс результатов у пациентов с ЗОД увеличиваются при снижении  $PaO_2$  крови (рис. 1, б, в, г).

У пациентов с нормальной величиной  $PaO_2$  (80 мм рт.ст. и более) ( $n=76$ ) средняя разность и лимит согласованности измерения сатурации наименьшие:  $Md=0,1$  п.п., а лимит согласованности составляет от  $-2,6$  до  $2,8$  п.п. (рис. 1, б). У пациентов с умеренной гипоксемией ( $PaO_2$  60–79 мм рт.ст.) ( $n=132$ ) значения этих величин возрастают [ $Md=1,1$  п.п., лимит согласованности —  $(-3,3; 4,8$  п.п.)] (рис. 1, в). У пациентов с выраженной гипоксемией ( $PaO_2$  менее 60 мм рт.ст.) ( $n=44$ ) средняя разность и лимит согласованности результатов измерений сатурации наибольший и существенно превышает аналогичные значения предыдущих групп [ $Md=0,8$  п.п.;  $(-7,1; 8,7$  п.п.)] (рис. 1, г).

Такая выраженная разница между величинами  $SpO_2$  и  $PaO_2$  может приводить к ошибочной трактовке нарушений газообмена и степени выраженности ДН у конкретного больного и требует уточнения результата насыщения крови кислородом газоаналитическим методом.

Для определения величины сатурации при пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ), при которой можно ожидать снижения  $PaO_2$  менее 60 мм рт.ст., проведен ROC-анализ результатов исследования (рис. 2).

По данным ROC-анализа (рис. 2), признаки гипоксемии ( $PaO_2$  менее 60 мм рт.ст.) характерны при  $SpO_2$  менее 93% (чувствительность 90%; специфичность 86%; площадь под кривой [AUC] 0,937;  $p<0,001$ ). Для определения частоты выявления выраженной разницы между величинами  $SpO_2$  и  $PaO_2$ , средних величин разницы показателей сатурации у больных с различными

Таблица

**Частота выявления, средние величины разницы показателей сатурации, превышающие  $\pm 3$  п.п., у больных с различными заболеваниями органов дыхания**

Заболевания органов дыхания	Число больных, n	Частота выявления, число больных, n (%)	Разница $SpO_2 - PaO_2$ , $Md \pm \sigma$
Группа обследованных	252	47 (18,6)	$4,7 \pm 1,5$
Туберкулез легких	135	22 (16,6)	$5,0 \pm 1,4$
Саркоидоз	30	4 (13,3)	$3,9 \pm 1,1$
Интерстициальные заболевания легких	47	16 (34,0)*	$5,2 \pm 1,5$
Хронические обструктивные заболевания легких	40	5 (12,5)	$4,1 \pm 0,4$

\* Достоверные различия между частотой выявления разницы показателей сатурации, превышающие  $\pm 3$  п.п., у больных с заболеваниями органов дыхания в столбце 1 ( $p<0,05$ ).

заболеваниями органов дыхания проанализированы данные группы пациентов, у которых разность показаний превышала  $\pm 3$  п. п. (таблица).

Такие изменения выявлены у 47 из 252 обследованных (18,7%), разница величин определялась в пределах 3,1–8,7 п. п. и в среднем составляла  $4,57 \pm 1,5$  п. п.

Анализ аналогичных параметров в зависимости от вида заболевания легких показал, что расхождение результатов показателей насыщения крови кислородом, превышающие 3 п. п., достоверно чаще встречается у больных с ИЗЛ. У трети больных с ИЗЛ у 16 из 48 (34,0%) существенные расхождения между показателями обнаружены в 2 раза чаще, чем у больных с туберкулезом легких (у 22 из 135; 16,6%;  $p < 0,05$ ), саркоидозом (у 4 из 30; 13,3%;  $p < 0,05$ ), хроническими obstructивными заболеваниями легких — ХОЗЛ (у 5 из 40; 12,8%;  $p < 0,05$ ).

## Выводы

Между показателями насыщения крови кислородом, полученными разными методами, существует высокая прямая взаимосвязь ( $R = 0,869$ ). Средняя величина сатурации, определенная методом пульсоксиметрии, незначительно выше, чем при ее определении газоаналитическим методом ( $94,18 \pm 4,69$  и  $93,77 \pm 4,36\%$ ;  $p = 0,419$ ). На величину разницы влияет прежде всего величина парциального напряжения кислорода в крови. У пациентов с ЗОД с нормальной величиной напряжения кислорода (выше 80 мм рт.ст.) средняя величина разности и разброс результатов находятся в пределах ошибки измерения пульсоксиметра ( $Md = 0,1$  п. п., а лимит согласованности составляет от  $-2,6$  до  $2,8$  п. п.), то есть не более  $\pm 3$  п. п.; при снижении  $PaO_2$  средняя величина разности и разброс

результатов увеличивается, достигая максимума при снижении  $PaO_2$  менее 60 мм рт.ст. ( $Md = 0,8$  п. п., разброс результатов может составлять  $\pm 8,0$  п. п.). Такая выраженная разница между величинами  $SpO_2$  и  $SaO_2$  может приводить к ошибочной трактовке нарушений газообмена и степени выраженности ДН у конкретного больного. Признаки гипоксемии менее 60 мм рт.ст. могут иметь место при  $SpO_2$  менее 93%.

Разница между  $SpO_2$  и  $SaO_2$  более 3,0 п. п. выявлена нами у 47 из 252 (18,7%) обследованных с ЗОД и достоверно чаще диагностируется у больных ИЗЛ (34,0%), чем у больных туберкулезом легких, саркоидозом и ХОЗЛ (12,5–16,6%). Определение сатурации крови методом пульсоксиметрии у больных ЗОД в большинстве случаев (81,3%) адекватно отображает состояние газообменной функции легких и может использоваться в практической пульмонологии. При определении  $SpO_2$  93% и ниже могут неточно отображать реальную величину насыщения крови кислородом. В этом случае необходимо уточнять результат дополнительно, с определением показателей оксигенации ( $PaO_2$ ,  $SaO_2$ ) крови газоаналитическим методом. Дополнительное уточняющее исследование необходимо также проводить при несоответствии клинической тяжести состояния больного результату определения  $SpO_2$ , особенно у больных с ИЗЛ.

**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 НИР.** Уникальный номер 122041200022-2.

## Список литературы

1. Интенсивная терапия в пульмонологии: монография / под ред. С.Н. Авдеева. Т. 1. М.: Атмосфера, 2014. С. 12–67. (Серия монографий Российского респираторного общества под ред. А.Г. Чучалина). [Intensivnaya terapiya v pul'monologii: monografiya / pod red. S.N. Avdeeva (Seriya monografii Rossiiskogo respiratornogo obshchestva pod red. A.G. Chuchalina). Vol. 1. M.: Atmosfera. 2014: 12–67 (In Russ.).]
2. Гришин О.В., Гришин В.Г. Клиническое значение пульсоксиметрии у взрослых. Медицинский алфавит 2020; (25): 13–21. [Grishin O.V., Grishin V.G. Clinical Significance of Pulse Oximetry in Adults. Medicinskij alfavit 2020; (25): 13–21 (In Russ.).] doi: 10.33667/2078-5631-2020-25-13-21.
3. Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии. Женева, 2009. 1–23. [Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии. Zheneva, 2009. 1–3 (In Russ.).]
4. Шурыгин И.А. Пульсоксиметрия. Мониторинг дыхания: пульсоксиметрия, капнография, оксиметрия. СПб.: Невский диалект; М.: БИНОМ, 2000: 11–98. [Shurygin I.A. Pul'soksimetriya. Monitoring dykhaniya: pul'soksimetriya, kapnografiya, oksimetriya. SPb.: Nevskii dialekt; M.: BINOM, 2000: 11–98 (In Russ.).]
5. Каков С.В., Мулер В.П. Пульсоксиметрия. Вестник новых медицинских технологий 2006; XIII (1): 171–172. [Kakov S.V., Muler V.P. Pulse oximetry. Vestnik novykh medicinskih tehnologij 2006; XIII (1): 171–172 (In Russ.).]
6. Glasgow J.F., Flynn D.M., Swyer P.R. An comparison of descending aortic and "arterialized" capillary blood in the sick newborn. Can. Med. Assos. J. 1972; 106 (6): 660–662.
7. Kanarek D.J., Goldman H.L., Zwi S. Arterial oxygen tension values in normal adults at an altitude of 1763 metres. S. Afr. Med. J. 1972; 46: 315–317.
8. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. Пульмонология 2014; (6): 11–24. [Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S Yu. et al. Federal Clinical Guidelines of the Russian

- Respiratory Society for using the spirometry method. Pul'monologija 2014; (6): 11–24 (In Russ.]). doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
9. Standardization of Lung Function Tests. Report Working Party European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society. Eur. Respir J. 1993; 16: 1–121.
  10. Чушкин М.И., Попова Л.А., Шергина Е.А., Карпина Н.А. Вентиляционная функция легких и качество жизни пациентов после перенесенного туберкулеза легких. Медицинский альянс 2021; 9 (4): 37–44. [Chushkin M.I., Popova L.A., Shergina E.A., Karpina N.A. Ventilation function lungs and quality of life of patients after pulmonary tuberculosis. Medicinskij al'jans 2021; 9 (4): 37–44 (In Russ.]). doi: 10.36422/23076348-2021-9-4-37-44.
  11. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2014; (3): 15–36. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologija 2014; (3): 15–36 (In Russ.]). doi: 18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
  12. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for Lung function test. Eur. Respir. J. 2005; 26: 948–968.

Поступила в редакцию: 15.02.2023 г.

### Сведения об авторах:

*Шергина Елена Александровна* — кандидат медицинских наук, заведующая 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; ORCID 0000-0002-1433-5720;

*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;

*Нагаев Андрей Игоревич* — врач-кардиолог, врач 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; ORCID 0000-0002-2498-4329;

*Карпина Наталья Леонидовна* — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, 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.

# Эффективность и безопасность применения антиковидной плазмы при COVID-19

К.С. Чухарева, Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.М. Цветков, В.Е. Испавский

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

## Efficacy and safety of using anti-COVID plasma in COVID-19 patients

K. Chuhareva, N. Izmozherova, A. Popov, A. Tsvetkov, V. Ispavsky

Ural State Medical University, Ekaterinburg

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ) 2019 г. (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, стала серьезным испытанием для общественного здравоохранения. Учитывая исторический опыт борьбы с аналогичными вирусами ранее, ввиду отсутствия специфической этиотропной терапии против SARS-CoV-2 в начале пандемии в качестве лечения было предложено применение плазмы реконвалесцентов COVID-19 (антиковидной плазмы — АП). К середине 2022 г. опубликовано большое число результатов клинических испытаний средств этиотропной и патогенетической терапии, обусловивших изменение и оптимизацию ранее предложенных схем терапии COVID-19. Однако консенсус в отношении применения АП все еще не достигнут.

В данной работе обобщен опыт оценки эффективности и безопасности применения АП для лечения COVID-19 в различных странах. Полученные результаты оказались неоднозначными. В ряде исследований эффективность данного метода не была доказана, но в то же время в других источниках были выявлены следующие закономерности:

- 1) ранее от появления симптомов введение АП снижало тяжесть прогрессирования заболевания и частоту летальных исходов;
- 2) плазма с высоким уровнем антител к SARS-CoV-2 значительно снижала летальность по сравнению с АП с низким уровнем антител;

- 3) применение АП влияло на снижение выраженности таких симптомов, как одышка и общая слабость, а также сокращало сроки элиминации вируса;
- 4) переливание АП оказалось эффективно для некоторых групп пациентов, например, для пожилых и для лиц с иммуносупрессией, а также при введении в течение первых 72 ч от появления первых симптомов;
- 5) АП — недорогой и простой метод лечения; в некоторых странах он может иметь преимущество по сравнению с дорогостоящими биологическими препаратами, а также при их отсутствии;
- 6) в клинических исследованиях не было выявлено значимых нежелательных явлений, связанных с трансфузией АП, что доказывает ее безопасность при применении.

**Ключевые слова:** антиковидная плазма (АП), патогенредуцированная плазма, трансфузия, COVID-19.

### Summary

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 has become a major public health challenge. Given the historical experience in dealing with similar viruses earlier, due to the lack of specific treatment against SARS-CoV-2 at the early stage of the pandemic, the use of plasma of COVID-19 convalescent donors (convalescent plasma — CP) was suggested as a

treatment option. By mid-2022, a large number of results of clinical trials of etiotropic and pathogenetic treatment options have been published, which have led to change and optimization of previously proposed COVID-19 treatment regimens. However, there is still no consensus on the use of CP.

This paper summarizes the experience of evaluating the efficacy and safety of the use of CP for the treatment of COVID-19 in various countries. The results obtained were mixed. In a number of studies, the effectiveness of this method has not been proven, but, at the same time, the following patterns have been identified in other sources:

- 1) early administration of CP soon after the onset of symptoms reduced the severity of disease progression and the incidence of deaths;
- 2) plasma with a high level of antibodies to SARS-CoV-2 significantly reduced mortality compared to CP with a low level of antibodies;

- 3) the use of CP had an effect on reducing the severity of symptoms such as shortness of breath and general weakness, and also reduced the time of elimination of the virus;
- 4) transfusion of CP was effective for some groups of patients, for example, for the elderly and for those with immunosuppression, as well as when administered within the first 72 hours from the onset of the first symptoms;
- 5) CP is an inexpensive and simple method of treatment. In some countries, it may have an advantage over expensive medications, or if they are not available;
- 6) no significant adverse events associated with CP transfusion were found in clinical studies, which proves its safety when used.

**Key words:** convalescent plasma (CP), transfusion, COVID-19

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ) 2019 года, или COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, явилась серьезным вызовом для мирового здравоохранения с разрушительными социально-экономическими последствиями [1]. Несмотря на изучение вируса в течение более двух лет, подходы к лечению COVID-19 до сих пор находятся в стадии разработки [2]. В период пандемии был выпущен ряд временных методических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению пациентов с COVID-19, в том числе и по применению антиковидной плазмы (АП) или патогенредуцированной плазмы (ПП) [3]. Иммуно-терапия ПП была эффективным методом борьбы с аналогичными вирусными инфекциями ранее [4]. Однако существуют разногласия по поводу эффективности лечения плазмы при COVID-19 [5]. Настоящий обзор представляет собой попытку обобщения существующего международного опыта оценки эффективности и безопасности применения АП при НКВИ.

## История коронавирусов

SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-вирус, который принадлежит к семейству *Coronaviridae* [6]. В 1965 г. Д. Тиррел впервые выделил коронавирус из носоглотки больных ОРВИ. В 1975 г. Э. Каул и С. Кларк выделили последний из испражнений детей с энтероколитом. В последующем коронавирусы почти не привлекали внимания исследователей вплоть до вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2002–2003 гг., вызванного β-коронавирусом

SARS-CoV [7]. В 2013 г. выявлен еще один β-коронавирус, вызвавший ближневосточный респираторный синдром (MERS) и названный MERS-CoV [8]. За последние 20 лет вспышка SARS-CoV-2 стала третьей, вызванной семейством коронавируса.

Первые случаи SARS-CoV-2 были зарегистрированы в Ухане, провинция Хубэй в Китае в декабре 2019 г. и были предположительно связаны с рынком животных и морепродуктов Хуанань [9]. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила о мировой пандемии коронавирусной инфекции.

## Строение, механизм действия, механизмы и пути передачи коронавируса

Коронавирусы состоят из четырех структурных белков, а именно шипа (S), мембраны (M), оболочки (E) и нуклеокапсида (N) [10]. Считается, что вирус проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (АПФ2), путем связывания S-белка с рецептором [11]. Основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения. Поскольку АПФ2 располагается не только в легких, но и в миокарде, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры, почечном, кишечном эпителии и др., SARS-CoV-2 может поражать и другие органы и системы [12].

Первые доказательства потенциальной передачи инфекции от человека к человеку были описаны при исследовании передачи вируса у членов одной семьи,

которые недавно посетили Ухань [9]. Они не контактировали с животными, не посещали рынки и не употребляли «экзотическое» мясо, но оставались в одном отеле на протяжении всего путешествия [9]. Это явилось первым свидетельством прямой передачи вируса при контакте человека с человеком.

Передача инфекции осуществляется воздушно-пылевым и контактно-бытовым путями, ведущим путем является воздушно-капельный [13].

К середине 2022 г. выделены пять основных штаммов SARS-CoV-2: альфа ( $\alpha$ ), бета ( $\beta$ ), гамма ( $\gamma$ ), дельта ( $\delta$ ) и омикрон ( $\omicron$ ).

Инкубационный период COVID-19 составляет от 2 до 14 дней, но сроки варьируют в зависимости от штамма вируса (например, для варианта омикрон — от 2 до 7 сут). Доказано, что инфицированный организм является источником инфекции уже во время инкубационного периода [14]. Клинический спектр инфекции широк, от легкого бессимптомного до крайне тяжелого течения с развитием осложнений и различными исходами, в том числе смерти.

## История применения плазмы

Применение ПП неоднократно описано во время пандемий [4]. ПП впервые была успешно использована в 1890 г. Эмилем фон Берингом для лечения дифтерии и коклюша [2]. В 2014 г. ВОЗ рекомендовала использовать ПП в качестве эмпирического лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола [15]. Последние два десятилетия плазматерапия успешно использовалась при лечении тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), ближневосточного респираторного синдрома (MERS), птичьего гриппа A(H5N1) и пандемии H1N1 2009 года [16].

С учетом исторического опыта в начале пандемии было проведено пилотное исследование эффективности и безопасности терапии ПП у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в трех центрах Китая. На 3-й день после трансфузии ПП наблюдалась положительная клиническая и лабораторная динамика [17]. Другое исследование, проведенное у 5 тяжелых пациентов, также показало улучшение клинических симптомов [18].

Ввиду отсутствия специфической этиотропной терапии против SARS-CoV-2 и предварительных результатов пилотных клинических исследований ВОЗ одобрила применение АП в качестве терапии при НКВИ.

## Применение антиковидной плазмы

Заготовка АП осуществляется методом плазмафереза и (или) методом центрифугирования из единицы крови. Объем донации определяется врачом-транс-

фузиологом и составляет от 200 до 600 мл с обязательной инактивацией патогенов в заготовленной плазме [3]. Заготовленный компонент крови маркируется «Плазма антиковидная, патогенредуцированная» [3].

Показания к клиническому использованию АП: оптимальный период от 3 до 7 дней с момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов в тяжелом состоянии, с подтвержденным диагнозом НКВИ по результату ПЦР РНК SARS-CoV-2, и средней степени тяжести с проявлениями ОРДС. Также показанием является длительность заболевания более 21 дня при неэффективности проводимого лечения и положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2. При необходимости при наличии показаний у пациента возможно проведение повторных трансфузий [3]. Суммарный объем плазмы составляет 5–10 мл/кг массы тела пациента, в среднем 400–600 мл. АП также может использоваться для плазмозамещения при выполнении плазмафереза.

К противопоказаниям относятся аллергические реакции на белки плазмы или цитрат натрия в анамнезе. Пациентам с аутоиммунными заболеваниями или селективным дефицитом IgA в анамнезе необходима тщательная оценка возможных побочных эффектов [3].

## Опыт применения антиковидной плазмы

Известно, что при большинстве вирусных инфекций пик вирусной нагрузки приходится на первую неделю заболевания и значимо сильно коррелирует с тяжестью и прогрессированием заболевания [14]. В некоторых исследованиях отсутствие эффективности применения АП предположительно было связано с ее поздним введением от начала заболевания. Эта гипотеза подтвердилась в большом неконтролируемом исследовании, проведенном в США в период с 4 апреля по 4 июля 2020 г. [19]. АП была назначена 35 322 пациентам, госпитализированным с НКВИ, тяжелого и крайне тяжелого течения (52,3%), находящимся в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ), из которых 27,5% были на инвазивной вентиляции легких (ИВЛ); и средней степени тяжести (47,7%). Семидневный уровень смертности составил 8,7% среди пациентов, трансфузия которым проводилась в течение 3 дней после постановки диагноза COVID-19, а при переливании через 4 или более дней после постановки диагноза — 11,9% ( $p < 0,001$ ). Аналогичные результаты наблюдались при 30-дневной смертности (21,6% по сравнению с 26,7%;  $p < 0,0001$ ). При этом выявили значимую закономерность между летальностью и уровнем антител IgG в АП. Среди получивших плазму с высоким титром антител IgG ( $>18,45$  S/Co) семидневная смертность составила

8,9%; среди реципиентов плазмы со средним титром IgG (4,62–18,45 S/Co) смертность составила 11,6%; а для реципиентов с низким уровнем IgG (<4,62 S/Co) смертность составила 13,7% ( $p=0,048$ ). Эта нескорректированная связь «доза–реакция» с IgG также наблюдалась при 30-дневной смертности ( $p=0,011$ ). Объединенный относительный риск смертности среди пациентов, получивших АП с высоким уровнем антител, составил 0,65 [0,47–0,92] в течение 7 дней и 0,77 [0,63–0,94] в течение 30 дней по сравнению с реципиентами, получившими плазму с низким уровнем [19]. Таким образом, эффективность плазмотерапии при лечении пациентов с COVID-19 повышается при раннем назначении трансфузии плазмы с более высоким уровнем антител.

В этот же период с 10 мая 2020 г. по 18 июля 2020 г., с окончательным последующим наблюдением до 17 августа 2020 г. было проведено открытое одноцентровое рандомизированное клиническое испытание в академическом медицинском центре в Сантьяго, Чили [20]. В него были включены 58 пациентов, госпитализированных в течение первых 7 дней после появления симптомов COVID-19, с высоким риском прогрессирования дыхательной недостаточности и не находившихся на искусственной вентиляции легких. Пациенты были разделены на две группы. В 1-й группе больные получили АП в первый день госпитализации, а во 2-й группе АП назначалась в случае прогрессирования дыхательной недостаточности или если пациент все еще нуждался в госпитализации по поводу COVID-19 более 7 дней с момента поступления в стационар. Доля пациентов, нуждающихся в ИВЛ, длительной госпитализации или внутрибольничной смерти, составила 32,1% в 1-й группе против 33,3% во 2-й, то есть разница составила всего 1,2%. В данном исследовании не удалось показать, что раннее введение АП улучшает исход по сравнению с использованием плазмы только в случае клинического ухудшения. Но при этом следует учесть небольшой размер выборки исследовании [20].

В период с 28 мая по 27 августа 2020 г. было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование на базе 12 медицинских учреждений в Аргентине, координируемое Итальянской больницей в Буэнос-Айресе. Пациентам, госпитализированным с НКВИ, осложненной тяжелой пневмонией, случайным образом в соотношении 2:1 были назначены либо АП (1-я группа, 228 человек), либо плацебо (2-я группа, 105 человек). Медиана времени от начала симптомов до регистрации в испытании составила 8 дней (межквартильный диапазон: от 5 до 10). Используемая плазма имела средний титр 1:3200 от общего количества антител SARS-CoV-2 (интерквартильный диапазон от 1:800 до 1:3200). На 30-й день не

было отмечено существенной разницы между группами. Общая смертность составила 10,96% в 1-й группе и 11,43% во 2-й группе при разнице рисков –0,46 процентных пункта (95% ДИ –7,8–6,8). Общие титры антител SARS-CoV-2, как правило, были выше в 1-й группе на 2-й день после вмешательства. Частота нежелательных явлений, в том числе серьезных, была схожа в обеих группах и, вероятно, не связана с трансфузией [21].

В период с 4 июня по 25 октября 2020 г. в клинических центрах и гериатрических отделениях Аргентины провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности введения АП с высокими титрами IgG пожилым пациентам в течение 72 ч после появления легких симптомов COVID-19 [22]. В группу были включены 160 пациентов в возрасте 75 лет и старше, независимо от наличия хронических заболеваний, или в возрасте от 65 до 74 лет с по крайней мере одним сопутствующим заболеванием, таким как сахарный диабет, ожирение, хроническая почечная недостаточность, ХОБЛ, гипертоническая болезнь и другие сердечно-сосудистые заболевания. Основной конечной точкой было развитие дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность развилась у 13 из 80 пациентов (16%), получивших АП, и у 25 из 80 пациентов (31%), получивших плацебо [(относительный риск (ОР) 0,52; 95% ДИ 0,29–0,94;  $p=0,03$ ], с относительным снижением риска на 48%. Нежелательные явления в обеих группах не наблюдались [22]. Таким образом, раннее введение высокотитровой АП против SARS-CoV-2 пожилым людям в течение 72 ч после первых симптомов снижает прогрессирование COVID-19 и является безопасным методом.

Следующее ретроспективное исследование было проведено на базе 680 учреждений неотложной помощи США. В анализ были включены 3082 пациента, госпитализированных до 4 июля 2020 г., получивших АП с известным уровнем антител. Из 3082 пациентов смерть в течение 30 дней после переливания плазмы наступила у 115 из 515 пациентов (22,3%) в группе с высоким титром антител в плазме, 549 из 2006 пациентов (27,4%) в группе со средним титром и 166 из 561 пациента (29,6%) в группе с низким титром, что подтверждает значимое снижение летальных исходов при применении АП с более высоким уровнем антител, по сравнению с низким [23].

В открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование в 39 государственных и частных больницах Индии были включены 464 пациента 18 лет и старше с подтвержденной НКВИ среднетяжелого течения, госпитализированных в период с 22 апреля по 14 июля 2020 г. [5]. Основная группа из 235 пациентов получила по две дозы АП объемом

200 мл, перелитой с интервалом 24 ч, а контрольная из 229 человек — плацебо. Прогрессирование заболевания до тяжелого и крайне тяжелого течения или летальный исход наблюдались через 28 дней после госпитализации у 44 (19%) участников в основной группе и 41 (18%) в контрольной группе (разница рисков 0,008; 95% ДИ  $-0,062$  до  $0,078$ ); коэффициент риска 1,04, 95% ДИ 0,71 до 1,54). Это исследование не выявило значимой разницы в 28-дневной смертности или прогрессировании заболевания среди пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 после переливания АП и пациентов, в лечении которых плазма не использовалась. При этом в основной группе большая доля пациентов отметила снижение одышки и общей слабости на 7-й день по сравнению с контрольной. Уменьшение лихорадки и кашля значительно не различалось между группами. Элиминация вируса (по ПЦР PНК SARS-CoV-2) на 7-й день от госпитализации была выше у пациентов в основной группе получивших АП. Однако значительной разницы в уровнях таких маркеров, как ферритин, С-реактивный белок, D-димер или лактатдегидрогеназа (ЛДГ), между группами не было выявлено [5].

Пациенты с иммуносупрессией после трансплантации органов или с онкогематологическим заболеванием подвержены более высокому риску тяжелого течения НКВИ и летальному исходу [24, 25]. При использовании АП у четырех пациентов с иммуносупрессией (два реципиента после трансплантации почек, один после трансплантации легких и один с хроническим миелоидным лейкозом) клиническое улучшение после проведения трансфузии отмечено у всех: двое полностью выздоровели и двое переведены в специализированные медицинские учреждения, и ни у одного из них не наблюдались нежелательные реакции после переливания. С учетом дефицита иммунитета, а также ограничений в применении генно-инженерных препаратов, эти данные свидетельствуют о том, что АП может быть эффективной и безопасной опцией терапии для пациентов с иммуносупрессией при лечении COVID-19 [26].

В рандомизированное контролируемое открытое платформенное исследование RECOVERY в 177 больницах Великобритании в период с 28 мая 2020 по 15 января 2021 г. были включены 11 558 госпитализированных пациентов, рандомизированных 1:1 (1-я группа получила АП, 2-й группе АП не назначалась). Значимой разницы в 28-дневной смертности между двумя группами не было: 1399 (24%) из 5795 пациентов в 1-й группе и 1408 (24%) из 5763 пациентов во 2-й группе умерли в течение 28 дней (соотношение 1,00; 95% ДИ 0,93–1,07;  $p=0,95$ ). Данное исследование не показало эффективность применения АП [27].

В США была проанализирована частота нежелательных реакций после трансфузии АП среди 5000 пациентов: частота серьезных нежелательных явлений, связанных с переливанием, составила менее 1%, уровень смертности — 14,9%, что подтвердило безопасность применения АП у госпитализированных пациентов с COVID-19 [28]. В последующем анализе данных еще 15 000 (всего 20 000) пациентов, госпитализированных с 3 апреля по 2 июня 2020 г., получивших АП, частота всех серьезных нежелательных явлений была низкой. Эти явления были представлены острой перегрузкой кровообращения после трансфузии ( $n=78$ ;  $<1\%$ ), тромботическими и тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО) ( $n=113$ ;  $<1\%$ ) и жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца (НРС) ( $n=677$ ,  $\sim 3\%$ ) [29]. Примечательно, что подавляющее большинство ТЭО ( $n=75$ ) и НРС ( $n=597$ ) не были связаны с переливанием плазмы как таковой. При этом уровень 7-дневной смертности составил 13,0% (12,5%, 13,4%) и был выше среди пациентов в более тяжелом состоянии по сравнению с пациентами в состоянии средней степени тяжести (15,6% против 9,3%), на ИВЛ по сравнению с невентилируемыми (18,3% против 9,9%), а также у пациентов с септическим шоком или полиорганной недостаточностью (ПОН) по сравнению с лицами без ПОН (21,7% против 11,5%) [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что применение АП безопасно для госпитализированных пациентов с COVID-19, и указывают на взаимосвязь развития летальных событий от тяжести состояния больного на момент трансфузии АП.

В Хьюстоне с 28 марта по 14 апреля 2020 г. 25 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением НКВИ получили АП. Связанных с трансфузией серьезных нежелательных явлений не наблюдалось, то есть применение АП было безопасным для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением НКВИ [30].

Нерандомизированное ретроспективное когортное исследование, проведенное с 21 мая по 30 июня 2020 г. в четырех крупных центрах Кувейта, также показало, что введение АП являлось безопасным вариантом лечения пациентов с НКВИ и благоприятно влияло на клиническое течение [6].

## Выводы

Данные об эффективности применения АП для лечения НКВИ, вызванной SARS-CoV-2, основанные на опыте различных стран, до сих пор неоднозначны. В некоторых исследованиях эффективность данного метода не была доказана, но в то же время в других источниках были выявлены следующие закономерности:

- раннее от появления симптомов введение антиковидной плазмы снижало тяжесть прогрессирования заболевания и частоту летальных исходов;

- плазма с высоким уровнем антител к SARS-CoV-2 значимо снижала летальность по сравнению с АП с низким уровнем антител;
- применение АП влияло на снижение выраженности таких симптомов, как одышка и общая слабость, а также сокращало сроки элиминации вируса;
- переливание АП оказалось эффективно для некоторых групп пациентов, например, для пожилых и для лиц с иммуносупрессией, а также при введении в течение первых 72 ч от появления первых симптомов;

- АП — относительно недорогой и доступный метод лечения; в некоторых странах он может иметь преимущество по сравнению с дорогостоящими биологическими препаратами, а также при их отсутствии.

В клинических исследованиях не было выявлено значимых нежелательных явлений, связанных с трансфузией антиковидной плазмы, что доказывает безопасность ее применения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Li C., Yang Y., Ren L. et al. Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species. *Infection, Genetics and Evolution* 2020; Vol. 82. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104285.
2. Franchini M., Liumbardo G.M., Piacentini G. et al. The three pillars of COVID-19 convalescent plasma therapy. *Life* 2021; 11, 354. doi: 10.3390/life11040354.
3. [https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user\\_upload/specialists/COVID-19/MR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf).
4. Casadevall A., Pirofski L.A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation 2020; 130 (4): 1545–1548. doi: 10.1172/JCI138003.
5. Agarwal A., Mukherjee A., Kumar G. et al. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *The BMJ* 2020; Vol. 371. doi: 10.1136/bmj.m3939.
6. Alsharidah S., Ayed M., Ameen R.M. et al. COVID-19 convalescent plasma treatment of moderate and severe cases of SARS-CoV-2 infection: A multicenter interventional study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 103: 439–446. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.198.
7. Ye Z.W., Yuan S., Yuen K.S. et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences*. Ivyspring International Publisher 2020; 16, (10): 1686–1697. doi: 10.7150/ijbs.45472.
8. Li H., Liu S.M., Yu X.H. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; 55 (5). doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
9. Chan J.F.W., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* 2020; 395 (10223): 514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
10. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*. BMJ Publishing Group 2021; 97 (1147): 312–320. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
11. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology* 2020; 5 (4): 562–569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
12. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004; 203 (2): 631–637. doi: 10.1002/path.1570.
13. Li Q., Med M., Guan X. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society 2020; 382 (13): 1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
14. Ng K.T., Oong X.Y., Lim S.H. et al. Viral load and sequence analysis reveal the symptom severity, diversity and transmission clusters of rhinovirus infections. *The Author(s)* 2018. doi: 10.1093/cid/ciy063.
15. Use of Convalescent Whole Blood or Plasma Collected from Patients Recovered from Ebola Virus Disease for Transfusion, as an Empirical Treatment during Outbreaks. Interim Guidance for National Health Authorities and Blood Transfusion Services. World Health Organization. 2014.
16. Hung I.F.N. et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52 (4): 447–456. doi: 10.1093/cid/ciq106.
17. Duan K., Liu B., Li C. et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS* 2020; 117 (17): 9491–9496. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
18. Shen C., Wang Z., Zhao F. et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *American Medical Association* 2020; 323 (16): 1582–1589. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
19. Joyner M.J., Senefeld J.W., Klassen S.A. et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *MedRxiv* 2020. doi: org/10.1101/2020.08.12.20169359.
20. Balcells M.E., Rojas L., Corre N.L. et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. *PLoS Medicine* 2021; 18 (3). doi: 10.1371/journal.pmed.1003415.
21. Simonovich V.A., Pratz B., Scibona P. et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in COVID-19 Severe Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2021; 384 (7): 619–629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304.
22. Libster R., Marc G.P., Wappner D. et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe COVID-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society 2021; 384 (7): 610–618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700.
23. Joyner M.J., Carter R.E., Senefeld J.W. et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from COVID-19. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society 2021; 384 (11): 1015–1027. doi: 10.1056/NEJMoa2031893.

24. He W., Chen L., Yuan G. et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. Springer Nature 2020; 34 (6): 1637–1645. doi: 10.1038/s41375-020-0836-7.
25. Zhang L., Xie L., Wang J. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology* 2020; 31 (7): 894–901. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296.
26. Fung M., Nambiar A., Pandey S. et al. Treatment of immunocompromised COVID-19 patients with convalescent plasma. *Transplant Infectious Disease* 2021; 23 (2). doi: 10.1111/tid.13477.
27. Horby P.W., Estcourt L., Peto L. et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2021; 397: 2049–2059. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7.
28. Joyner M.J., Wright S., Fairweather D. et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation 2020; 130 (9): 4791–4797. doi: 10.1172/JCI140200.
29. Joyner M.J., Bruno K.A., Klassen S.A. et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20000 Hospitalized Patients. *Mayo Clinic Proceedings* 2020; 95 (9): 1888–1897. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028.
30. Salazar E., Perez K.K., Ashraf M. et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. *American Journal of Pathology* 2020; 190 (8): 1680–1690. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.05.014.

Поступила в редакцию: 02.11.2022 г.

### Сведения об авторах:

*Чухарева Ксения Сергеевна* — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: chuhareva.ksy@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2268-2164;

*Измажорова Надежда Владимировна* — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: nadezhda\_izm@mail.ru; ORCID 0000-0001-78269657;

*Попов Артем Анатольевич* — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи Уральского государственного медицинского университета; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: art\_porov@mail.ru; ORCID 0000-0001-6216-2468;

*Цветков Андрей Игоревич* — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Уральского государственного медицинского университета; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID 0000-0002-8751-6872;

*Испавский Владислав Евгеньевич* — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: ispavsky@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8152-6474.

# Оценка качества жизни подростков и взрослых, больных муковисцидозом (обзор литературы)

О.Н. Титова<sup>1</sup>, О.А. Суховская<sup>1,2</sup>, Т.Е. Гембицкая<sup>1</sup>, В.Д. Куликов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Quality of life assessment of adolescent and adult patients with cystic fibrosis (literature review)

O. Titova<sup>1</sup>, O. Sukhovskaya<sup>1,2</sup>, T. Gembitskaya<sup>1</sup>, V. Kulikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>2</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

Оценки качества жизни, связанного со здоровьем детей, подростков и взрослых, больных муковисцидозом (МВ), позволяют выявить основные факторы, влияющие на качество их жизни. Одним из самых распространенных опросников КЖ для больных муковисцидозом является CFQ-R, показавший надежность, валидность в разных странах в различных клинических исследованиях. Результаты исследований продемонстрировали, что важными факторами прогноза КЖ были ОФВ<sub>1</sub>, пол, ИМТ, возраст и легочные обострения: ОФВ<sub>1</sub> коррелировал с показателями шкал «Физическое функционирование» ( $r=0,27-0,76$ ), «Восприятие здоровья» ( $r=0,34-0,66$ ), «Респираторные симптомы» ( $r=0,36-0,47$ ) и «Бремя лечения» ( $r=0,26-0,39$ ). Больные, у которых был эпидемический штамм *LES Ps. aeruginosa*, характеризовались более низкими баллами качества жизни. При сопоставлении шкал Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и доменов (шкал) CFQ-R было продемонстрировано, что даже при субклинически выраженной тревоге и депрессии (более 8 баллов по HADS) отмечалось снижение показателей качества жизни, в частности для 9 из 12 доменов CFQ-R, особенно для шкалы «Эмоциональное функционирование» ( $p<0,001$ ).

Женщины, больные муковисцидозом, имели более низкие показатели качества жизни по сравнению с мужчинами, однако шкала «восприятие своего тела (image body) у них была выше. В одном исследовании было продемонстрировано, что ежедневная физическая активность способствовала большей вовлеченности в работу ( $p=0,024$ ) и более позитивному настрою на будущее ( $p=0,032$ ). Также улучшались показатели качества жизни у семейных больных, у лиц с более высокой социальной активностью.

**Заключение.** На качество жизни больных муковисцидозом наибольшее влияние оказывали показатели функции внешнего дыхания, обострения заболевания, наличие тревоги и депрессии. Для взрослых больных муковисцидозом подчеркивается важность семейных, профессиональных и социальных аспектов жизни. Результаты исследования специального опросника для больных муковисцидозом CFQ-R показали его чувствительность, надежность.

**Ключевые слова:** качество жизни, муковисцидоз, опросник CFQ-R

### Summary

Assessment of quality of life depending on the health of pediatric, adolescent and adult patients with cystic

fibrosis allow to identify the main factors that influence the quality of their lives. One of the most common QoL questionnaires for cystic fibrosis patients is CFQ-R, that has proven its reliability and validity in different countries and in various clinical trials. The results of the trials demonstrated that the important prognostic factors were FEV1%, gender, BMI, age, and pulmonary exacerbations: FEV1 correlated with such score indicators as «physical functioning» ( $r=0.27-0.76$ ), «health exception» ( $r=0.34-0.66$ ), «respiratory symptoms» ( $r=0.36-0.47$ ) and «burden of treatment» ( $r=0.26-0.39$ ). Patients with LES P. aeruginosa epidemic strain had lower quality of life scores. Comparison of Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) and CFQ-R domains (scores) showed that even in case of subclinical anxiety and depression (over 8 points according to HADS), the quality of life indicators were decreased, in particular in 9 out of 12 CFQ-R domains, especially for «emotional functioning» domain ( $p<0.001$ ).

Female patients with cystic fibrosis had lower quality of life indicators compared to male patients, however, they had higher «body image» score. One study demonstrated that everyday physical activity promoted higher work engagement ( $p=0.024$ ) and more positive attitude towards the future ( $p=0.032$ ). Also, quality of life indicators were better for patients living in a family, and patients with higher social activity.

**Conclusion.** Quality of life in CF patients is mainly under the influence of pulmonary function indicators, disease exacerbations, and anxiety and depression. For adult CF patients, family, professional and social aspects of life are highly critical. CFQ-R questionnaire for cystic fibrosis patients has proven its sensitivity and reliability.

**Key words:** quality of life, cystic fibrosis, questionnaire CFQ-R

## Введение

За последние десятилетия увеличилась выживаемость больных муковисцидозом (МВ): снижаются показатели смертности, средний возраст больных уже превышает 40 лет, при этом женский пол, этническая принадлежность, неправильное питание, более низкая функция легких связаны с худшей выживаемостью [1, 2]. Исследование в Австралии с 2005 по 2020 г. 4601 больного МВ (52,5% мужчин и 47,5% женщин, у которых МВ был диагностирован до шестинедельного возраста или в результате неонатального/пренатального скрининга в 66,1% случаев) показало, что средний возраст дожития составил 54,0 года (95% ДИ 51,0–57,04). Расчетная медиана выживаемости увеличилась с 48,9 года (95% ДИ 44,7–53,5) для больных МВ, родившихся в 2005–2009 гг., до 56,3 года (95% ДИ 51,2–60,4) для родившихся в 2016–2020 гг. [3]. Установлено, что факторы, независимо связанные со снижением выживаемости, включают трансплантацию легких, низкий ОФВ<sub>1</sub> и индекс массы тела (ИМТ) [3].

С увеличением общей выживаемости у пациентов чаще стали выявляться и другие хронические заболевания: сахарный диабет, заболевания костно-мышечной системы, снижение фертильности, депрессия, тревожность и др. [4–7]. Лечение как основного, так и сопутствующих заболеваний влияет на качество жизни, связанное со здоровьем (КЖ) подростков и взрослых больных МВ [8], поэтому оценка КЖ является обязательной при апробации новых методов лечения [9].

Для изучения КЖ предложены различные опросники. Существуют как общие опросники, которые используются независимо от патологии, так и специальные, разработанные для конкретного заболевания [10, 11].

Есть работы по оценке КЖ больных МВ с помощью общего опросника SF-36, респираторной анкеты больницы Святого Георгия (SGRQ), предложенной в первую очередь для пациентов с обструктивными заболеваниями легких, опросника по оценке боли (НАQ) [11–13]. В базах опросников по КЖ зарегистрированы специально разработанные для МВ опросники: Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ), Questions on Life Satisfaction Scale (FLZ-CF), Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R), Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire (CFQoL) и другие [13–17].

В зарубежных исследованиях для оценки КЖ больных МВ наиболее широко применяются опросники CFQ-R и CFQoL [16–19]. В отечественных публикациях имеются единичные работы по изучению КЖ с помощью опросников Health Utilities Index, SF-36 [20, 21].

## Цель

Цель обзора — обобщение данных современных исследований по выявлению социально-демографических, клинических факторов, влияющих на показатели качества жизни подростков и взрослых, больных муковисцидозом. Учитывая популярность опросника CFQ-R в разных странах, большой объем проведенных исследований, малочисленность исследований по КЖ в отечественной научной литературе, в обзоре проанализированы исследования КЖ по опроснику CFQ-R.

## Материалы и методы

Проведен поиск исследований по ключевым словам: «муковисцидоз (cystic fibrosis) и качество жизни (Quality of life)», «муковисцидоз (cystic fibrosis) и CFQ»,

«муковисцидоз (cystic fibrosis) и CFQ-R» за период с 2010 по 2023 г. в базах PubMed, ПИНЦ.

ВОЗ определяет качество жизни как «восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых они живут, и в соответствии с их собственными целями, ожиданиями, стандартами и заботами». В медицине изучают качество жизни, связанное со здоровьем, которое, как правило, включает в себя физическую оценку здоровья, эмоциональную, психологическую и социальную составляющие. С помощью этих шкал оценивается влияние заболевания и ограничений вследствие этого заболевания на жизнедеятельность больного. В специальных опросниках также есть шкалы оценки жалоб больного, его функциональных возможностей, связанных с конкретным заболеванием.

Самым распространенным специальным опросником КЖ для больных МВ в настоящее время является CFQ-R, который переведен на 38 языков [22], что позволяет ученым проводить международные многоцентровые исследования. Он был разработан для систематического измерения респираторных и желудочно-кишечных симптомов, бремени лечения и ежедневной жизнедеятельности; продемонстрировал надежность, валидность и чувствительность в различных клинических испытаниях лекарственных средств [18, 19, 23–25], одобрен FDA (2009).

Электронная версия опросника доступна на английском, английском для США, французском, немецком, датском, испанском, португальском, польском языках. Идет процесс валидации и адаптации этого опросника на греческий, турецкий языки и иврит. Она находится в свободном доступе, устанавливается на компьютер, смартфон. Есть 4 версии CFQ-R: для подростков в возрасте 14 лет и старше и взрослых; для детей 12–13 лет; интервью детей в возрасте от 6 до 11 лет; для лиц, осуществляющих уход за детьми в возрасте от 6 до 13 лет [22, 23, 26, 27].

Опросник CFQ-R+14 состоит из 50 вопросов, объединенных в 12 доменов или шкал, оценивающих состояние больного за предыдущие 2 нед. Шкалы «Физическое функционирование» (physical functioning), «Ролевое функционирование» (role), «Жизнеспособность» (vitality), «Эмоциональное функционирование» (emotional functioning), «Социальное функционирование» (social) подобны шкалам общих опросников, например, SF-36. Шкалы «Восприятие своего тела» (body image), «Нарушения пищевого поведения» (eating disturbances), «Бремя лечения» (treatment burden), «Восприятие здоровья» (health perceptions), «Проблемы с весом» (weight), «Респираторные симптомы» (respiratory symptoms) и «симптомы расстройства пи-

щеварения» (digestive symptoms) измеряют выраженность симптомов и последствия заболевания. Оценка по каждой шкале колеблется от 0 до 100, более высокий балл соответствует лучшему качеству жизни [14, 26, 27]. Время заполнения по инструкции составляет 15 мин.

При подготовке систематического обзора литературы (базы данных MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, psychINFO) было выявлено 1921 полнотекстовое исследование с применением CFQ-R, опубликованное с января 1989 по апрель 2014 г., которые изучали взаимосвязь между социально-демографическими (возраст, пол, индекс массы тела, социально-экономический статус, занятость) и клиническими параметрами у больных МВ в возрасте старше 14 лет [28]. Наиболее важными факторами прогноза КЖ были ОФВ<sub>1</sub>%, пол, ИМТ, возраст и легочные обострения [28]. ОФВ<sub>1</sub> коррелировал со всеми доменами CFQ-R14+, за исключением «Симптом расстройства пищеварения», «Социальное и эмоциональное функционирование». Больные МВ мужского пола сообщали о более высоких показателях шкалы «Физическое функционирование» и более низких показателях шкалы «Восприятие своего тела», чем больные женского пола. ИМТ положительно коррелировал с шкалами «Восприятие своего тела» и «Проблемы с весом», а возраст отрицательно коррелировал с «Бремя лечения». Легочные обострения имели обратную корреляцию с несколькими доменами, включая «Респираторные симптомы», «Физическое и ролевое функционирование» [28].

Более старший возраст взрослых больных МВ по данным исследований достоверно связан с ухудшением «Физическое функционирования», «Эмоциональное функционирования», «Респираторные симптомы» и «Восприятие здоровья», а также с более высокими показателями шкалы «Бремя лечения» даже после корректировки по показателям функции легких, хронического инфекционного статуса и легочных обострений [26, 28, 29]. В то же время есть исследование, в котором у взрослых с МВ восприятие болезни не менялось с возрастом или нарастанием тяжести заболевания, что позволило авторам работы предположить, что восприятие болезни может развиваться в подростковом возрасте и в большей степени связано с психосоциальными, а не физическими аспектами КЖ [30]. Авторы делают вывод, что необходимо уделять больше внимания по объяснению болезни и изменению восприятия болезни при консультировании подростков и больных МВ молодого возраста.

В проведенном метаанализе факторов, ассоциированных с показателями КЖ у подростков и взрослых, страдающих МВ, было показано, что ОФВ<sub>1</sub> коррелировал с показателями шкал «Физическое

функционирование» ( $r=0,27-0,76$ ), «Восприятие здоровья» ( $r=0,34-0,66$ ), «Респираторные симптомы» ( $r=0,36-0,47$ ) и «Бремя лечения» ( $r=0,26-0,39$ ) [28].

Значения ИМТ были связаны с показателями шкал «Восприятие своего тела» ( $r=0,28-0,54$ ) и «Проблемы с весом» ( $r=0,43-0,47$ ), а также с показателями шкал «Нарушения пищевого поведения» ( $r=0,16-0,44$ ), «Восприятием здоровья» ( $r=0,14-0,30$ ) и «Жизнеспособность» ( $r=-0,24$ ) [31]. С учетом возраста, пола, ОФВ<sub>1</sub>, частоты легочных обострений и результатов посева мокроты ИМТ коррелировал со значениями доменов «Восприятие своего тела», «Проблемы с весом» и «Жизнеспособность» [31].

Показано, что частота легочных обострений была связана со значительно более низкими баллами во всех доменах CFQ-R, в частности, шкал «Физическое функционирование» ( $r=-0,35$ ), «Жизнеспособность» ( $r=-0,25$ ), «Ролевое функционирование» ( $r=-0,32$ ), «Восприятие здоровья» ( $r=-0,30$ ) и «Респираторные симптомы» ( $r=-0,27$ ) [32]. Легочные обострения влияли на показатели шкал «Респираторные симптомы», «Физическое функционирование», «Жизнеспособность», «Восприятие своего тела», «Нарушения пищевого поведения», «Проблемы с весом» и «Ролевое функционирование» [33].

Есть работы по показателям КЖ в зависимости от особенностей микробного пейзажа бронхиального секрета. Больные, у которых был эпидемический штамм *LES P. aeruginosa*, характеризовались более низкими баллами шкал «Физическое функционирование», «Эмоциональное функционирование», «Ролевое функционирование», «Восприятие своего тела» и «Проблемы с весом», а также более высокими баллами «Респираторные симптомы» и «Бремя лечения» по сравнению с больными МВ без *LES P. aeruginosa* [34].

В ряде исследований было показано, что тревога и депрессия отрицательно влияют на показатели КЖ [35–37]. Наличие депрессивных симптомов ухудшало показатели КЖ большинства доменов CFQ-R [38].

При сопоставлении шкал Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и доменов (шкал) CFQ-R было продемонстрировано, что даже при субклинически выраженной тревоге и депрессии (более 8 баллов HADS) отмечалось снижение показателей «Эмоциональное функционирование», «Нарушение пищевого поведения» и «Восприятие своего тела» [39, 40]. В другой работе тревога и депрессия (HADS) были отрицательными предикторами для 9 из 12 доменов CFQ-R, особенно для шкалы «Эмоциональное функционирование» ( $p<0,001$ ) [41].

При измерении бремени симптомов (шкалы оценки симптомов — MSAS) они были разделены на три группы: психологические (MSAS-CF-PSYCH), желудочно-кишечные симптомы (MSAS-CF-GI) и респираторные

симптомы (MSAS-CF-RESP). Все группы бремени симптомов были связаны с показателями шкал «Эмоциональное функционирование», «Респираторные симптомы», «Симптомы расстройства пищеварения» и «Проблемы с весом» ( $r=-0,11...-0,69$ ) [42, 43].

Занятость, определяемая как текущее участие в работе при частичной или полной занятости, или учеба в школе, была связана с более высокими баллами по всем доменам CFQ-R [44].

В международных реестрах МВ сообщалось о половых отличиях в выживаемости, причем худшие показатели были у женщин, больных МВ (38–40 лет). Во многих исследованиях женщины с МВ отмечают более низкие оценки «Эмоциональное функционирование», «Социальное функционирование», «Респираторные симптомы», «Физическое функционирование» [40, 45–47]. Необходим анализ влияния физических упражнений на показатели КЖ и выживаемости больных МВ. Возможно, физические упражнения смогут улучшить КЖ пациенток. В частности, в польском исследовании было продемонстрировано, что ежедневная физическая активность способствовала большей вовлеченности в работу ( $p=0,024$ ) и более позитивному настрою на будущее ( $p=0,032$ ) [48].

Следует подчеркнуть, что женщины, страдающие МВ, в своих ответах продемонстрировали значительно более высокие оценки в области восприятия своего тела по сравнению с мужчинами, больными МВ [29, 49, 50]. Возможно это связано с теми представлениями, которые есть в обществе по поводу красоты мужского и женского образов. В соответствии с этим больные МВ мужского пола хотят быть массивнее и мускулистее, и, таким образом, они менее довольны своим внешним видом, тогда как пациенты женского пола хотят быть стройнее (из-за модных стереотипов), и их вполне устраивает низкая масса тела [29, 49, 51]. Таким образом, усилия по оптимизации массы тела с меньшей вероятностью будут успешными у пациенток подросткового возраста/взрослых женщин с недостаточным весом по сравнению с пациентами мужского пола.

Очень немногие исследования изучали влияние семейного статуса на КЖ. Основное внимание уделялось бремени ухода и качеству жизни родителей с детьми с МВ [16]. В одном исследовании наличие партнера было предиктором удовлетворенности жизнью и одним из факторов поддержания хорошего качества жизни [51].

В метаанализе 1767 статей показано, что ухудшение физического и психического здоровья было связано со снижением социальной активности и социальной поддержки больных МВ [52]. Социальная изоляция коррелирует с негативными последствиями для здоровья населения в целом, а у больных МВ социальная изоляция может создавать дополнительные

физиологические и психологические проблемы, влияющие на клинические исходы и качество жизни [52].

Выявление негативных факторов качества жизни, связанного со здоровьем, может помочь предложить новые эффективные действия, в том числе и персонализированные, основанные на результатах исследования качества жизни больного.

## Заключение

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем детей, подростков и взрослых, больных муковисцидозом, позволяет выявить основные факторы, влияющие

на этот показатель. Наибольшее влияние оказывали показатели функции внешнего дыхания, обострения заболевания, наличие тревоги и депрессии даже при их субклинических проявлениях. Для взрослых больных муковисцидозом подчеркивается важность семейных, профессиональных и социальных аспектов жизни. Результаты исследования специального опросника для больных муковисцидозом CFQ-R показали его чувствительность, надежность. Этот опросник используется сейчас во многих странах (переведен на 38 языков). И поэтому может быть целесообразным организация перевода, апробация и валидация русскоязычной версии опросника.

## Список литературы

1. *Elborn J.S.* Cystic Fibrosis. *Lancet*. 2016; 388:2519–2531. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
2. *Corriveau S., Sykes J., Stephenson A.L.* Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med*. 2018 Nov;24(6): 574–578. doi: 10.1097/MCP.0000000000000520.
3. *Ruseckaite R., Salimi F., Earnest A.* et al. Survival of people with cystic fibrosis in Australia. *Sci Rep*. 2022 Nov 17;12(1): 19748. doi: 10.1038/s41598-022-24374-4.
4. *Prentice B., Nicholson M., Lam G.Y.* Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) in the era of modulators: A scoping review. *Paediatr Respir Rev*. 2022 Dec 5: S1526-0542(22)00086-0. doi: 10.1016/j.prrv.2022.11.005.
5. *Anabtawi A., Le T., Putman M.* et al. Cystic Fibrosis Bone Disease: Pathophysiology, Assessment and Prognostic Implications. *J. Cyst. Fibros*. 2019; 18 (Suppl. 2): S48–S55. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.018.
6. *Shteinberg M., Taylor-Cousar J.L.* et al. Fertility and Pregnancy in Cystic Fibrosis. *Chest* 2021 Dec; 160 (6): 2051–2060. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.024.
7. *Guta M.T., Tekalign T., Awoke N.* et al. Global Burden of Anxiety and Depression among Cystic Fibrosis Patient: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Chronic Dis*. 2021; 2021: 6708865. doi: 10.1155/2021/6708865.
8. *Abbott J., Elborn J.S., Georgiopoulos A.M.* et al. Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society Survey of Cystic Fibrosis Mental Health Care Delivery. *J. Cyst. Fibros*. 2015; 14: 533–539. doi: 10.1016/j.jcf.2014.12.015.
9. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 2006 Oct 11; 4: 79. doi: 10.1186/1477-7525-4-79.
10. *Суховская О.А., Илькович М.М., Игнатьев В.А.* Методы исследования качества жизни в пульмонологии. возможности и ограничения (обзор литературы). *Болезни органов дыхания* 2005; 1 (1): 50. [*Sukhovskaya O.A., Ilkovich M.M., Ignatiev V.A.* Methods for studying the quality of life in pulmonology. opportunity and limitations (literature review). *Bolezni organov dykhaniya* 2005; 1 (1): 50 (In Russ.)].
11. *McLeese R.H., Spinou A., Alfahl Z.* et al. Psychometrics of health-related quality of life questionnaires in bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J*. 2021 Nov 11; 58 (5): 2100025. doi: 10.1183/13993003.00025-2021.
12. *Pott J., Krill A., Wilkens H., Bals R.* Easy measurement of health related quality of life in patients with cystic fibrosis by the COPD assessment test (CAT) — A pilot study. *Respir. Med*. 2020 Jul; 168: 105992. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105992.
13. *Schmoll A., Launois C., Perotin J.M.* et al. Prevalence and Impact of Rheumatologic Pain in Cystic Fibrosis Adult Patients. *Front. Med. (Lausanne)* 2022 Feb 8; 8: 804892. doi: 10.3389/fmed.2021.804892.
14. *Cheney J., Vidmar S., Gailer N.* et al. Australasian Cystic Fibrosis Bronchoalveolar Lavage (ACFBAL) study group Health-Related Quality-of-Life in Children with Cystic Fibrosis Aged 5-Years and Associations with Health Outcomes. *J. Cyst. Fibros*. 2020; 19: 483–491. doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.022.
15. *Bradley J.M., Blume S.W., Balp M.-M.* et al. Quality of Life and Healthcare Utilisation in Cystic Fibrosis: A Multicentre Study. *Eur. Respir. J*. 2013; 41: 571–577. doi: 10.1183/09031936.00224911.
16. *Daly C., Ruane P., O'Reilly K.* et al. Caregiver Burden in Cystic Fibrosis: A Systematic Literature Review. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2022; 16: 17534666221086416. doi: 10.1177/17534666221086416.
17. *Altabee R., Carr S.B., Abbott J.* et al. Exploring the nature of perceived treatment burden: a study to compare treatment burden measures in adults with cystic fibrosis [version 1; peer review: 2 approved]. *NIHR Open Res*. 2022 May 9; 2: 36. doi: 10.3310/nihropenres.13260.1.
18. *Ratnayake I., Ahern S., Ruseckaite R.* A Systematic Review of Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) in Cystic Fibrosis. *BMJ Open*. 2020; 10: e033867. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033867.
19. *Sutharsan S., McKone E.F., Downey D.G.* et al. VX18-445-109 study group. Efficacy and safety of elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med*. 2022 Mar; 10 (3): 267–277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.
20. *Самсонова М.С., Симонова О.И., Винярская И.В.* Особенности изменений качества жизни больных муковисцидозом на фоне его эффективного лечения. *Российский педиатрический журнал* 2016; 19 (2): 86–91. [*Samsonova M.S., Simonova O.I., Vinyarskaya I.V.* Features of changes in the quality of life of patients with cystic fibrosis against the background of its effective treatment. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* 2016; 19 (2): 86–91 (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(2)-86-91.
21. *Сенкевич Н.Ю., Амелина Е.Л.* Качество жизни взрослых больных муковисцидозом: факты и гипотезы. *Пульмонология* 1999; (3): 51–55. [*Senkevich N.Yu., Amelina E.L.* Quality of life of adult patients with cystic fibrosis: facts and hypotheses. *Pul'monologiya* 1999; (3): 51–55 (In Russ.)].
22. *Ronit A., Gelpi M., Argentiero J.* et al. Electronic applications for the CFQ-Rscoring. *Quittner Respiratory Research* 2017; 18: 108. doi: 10.1186/s12931-017-0592.
23. *Solé A., Oliveira C., Pérez I.* et al. Development and electronic validation of the revised Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ-R Teen/Adult): New tool for monitoring psychosocial health

- in CF. *J. Cyst. Fibros.* 2018 Sep; 17 (5): 672–679. doi: 10.1016/j.jcf.2017.10.015.
24. Perrem L., Stanojevic S., Shaw M. et al. Changes in the parent cystic fibrosis questionnaire-revised (CFQ-R) with respiratory symptoms in preschool children with cystic fibrosis. *J. Cyst Fibros.* 2020 May; 19 (3): 492–498. doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.017.
  25. Gursli S., Quittner A., Jahnsen R.B. et al. Airway clearance physiotherapy and health-related quality of life in cystic fibrosis. *PLoS One* 2022 Oct 18; 17 (10): e0276310. doi: 10.1371/journal.pone.0276310.
  26. Quittner A.L., Buu A., Messer M.A. et al. Development and Validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: A Health-Related Quality-of-Life Measure for Cystic Fibrosis. *Chest.* 2005; 128: 2347–2354. doi: 10.1378/chest.128.4.2347.
  27. Navarro T.S., Boza C.M.L., Molina M.Y. et al. Content validation for the Chilean population of the quality of life assessment instrument in children, adolescents and adults with Cystic Fibrosis: CFQ-R cystic fibrosis questionnaire-revised version in Spanish, Chile]. *Andes Pediatr.* 2022 Jun; 93 (3): 312–326. doi: 10.32641/andespediatr.v93i3.3871.
  28. Habib A.R.R., Manji J., Wilcox P.G. et al. A Systematic Review of Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12: 420–428. doi: 10.1513/AnnalsATS.201408-393OC.
  29. Gee L., Abbott J., Conway S.P. et al. Quality of life in cystic fibrosis: the impact of gender, general health perceptions and disease severity. *Cyst. Fibros.* 2003 Dec; 2 (4): 206–213. doi: 10.1016/S1569-1993(03)00093-6.
  30. Sawicki G.S., Sellers D.E., Robinson W.M. Associations between illness perceptions and health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. *J. Psychosom Res.* 2011 Feb; 70 (2): 161–167. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.06.005.
  31. Cronly J.A., Duff A.J., Riekert K.A. et al. Health-Related Quality of Life in Adolescents and Adults With Cystic Fibrosis: Physical and Mental Health Predictors. *Respir. Care.* 2019 Apr; 64 (4): 406–415. doi: 10.4187/respcare.06356.
  32. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057.
  33. Hogg M., Braithwaite M., Bailey M. Work disability in adults with cystic fibrosis and its relationship to quality of life. *J. Cyst. Fibros.* 2007 May; 6 (3): 223–227. doi: 10.1016/j.jcf.2006.10.004.
  34. Ashish A., Shaw M., McShane J. et al. Health-related quality of life in Cystic Fibrosis patients infected with transmissible *Pseudomonas aeruginosa* strains: cohort study. *JRSM Short Rep.* 2012 Feb; 3 (2): 12. doi: 10.1258/shorts.2011.011119.
  35. Ancel J., Launois C., Perotin J.M. et al. Health-Related Quality of Life in Adults with Cystic Fibrosis: Familial, Occupational, Social, and Mental Health Predictors. *Healthcare (Basel).* 2022 Jul 21; 10 (7): 1351. doi: 10.3390/healthcare10071351.
  36. Goetz D.M., Frederick C., Savant A. et al. Systematic Depression and Anxiety Screening for Patients and Caregivers: Implementation and Process Improvement in a Cystic Fibrosis Clinic. *BMJ Open Qual.* 2021; 10: e001333. doi: 10.1136/bmjopen-2020-001333.
  37. Yohannes A.M., Willgoss T.G., Fatoye F.A. et al. Relationship between Anxiety, Depression, and Quality of Life in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Respir. Care* 2012; 57: 550–556. doi: 10.4187/respcare.01328.
  38. Riekert K.A., Bartlett S.J., Boyle M.P. et al. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest* 2007 Jul; 132 (1): 231–237. doi: 10.1378/chest.06-2474.
  39. Tomaszek L., Dębska G., Cepuch G. et al. Evaluation of Quality of Life Predictors in Adolescents and Young Adults with Cystic Fibrosis. *Heart Lung.* 2019; 48: 159–165. doi: 10.1016/j.hrtlng.2018.08.003.
  40. Casier A., Goubert L., Theunis M. et al. Acceptance and well-being in adolescents and young adults with cystic fibrosis: a prospective study. *J. Pediatr. Psychol.* 2011 May; 36 (4): 476–487. doi: 10.1093/jpepsy/jsq111.
  41. Friedman S., Samuelian J.C., Lancronen S. et al. Three-Dimensional Structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a Large French Primary Care Population Suffering from Major Depression. *Psychiatry Res.* 2001; 104: 247–257. doi: 10.1016/S0165-1781(01)00309-2.
  42. Wenninger K., Aussage P., Wahn U., Staab D. German Cystic Fibrosis Questionnaire study group. The revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. *Qual. Life Res.* 2003 Feb; 12 (1): 77–85. doi: 10.1023/a:1022011704399.
  43. Cohen M.A., Ribeiro M.Á., Ribeiro A.F. et al. Quality of life assessment in patients with cystic fibrosis by means of the Cystic Fibrosis Questionnaire. *J. Bras. Pneumol.* 2011 Mar-Apr; 37 (2): 184–192. English, Portuguese. doi: 10.1590/s1806-37132011000200008.
  44. Tarrett K., Bourke S., Nash E. et al. Employment in adults with cystic fibrosis. *Occup Med (Lond).* 2014 Mar; 64 (2): 87–94. doi: 10.1093/occmed/kqt140.
  45. Dill E.J., Dawson R., Sellers D.E. et al. Longitudinal trends in health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2013 Sep; 144 (3): 981–989. doi: 10.1378/chest.12-1404.
  46. Uchmanowicz L., Jankowska-Polańska B., Rosińczuk J., Wleklík M. Health-related quality of life of patients suffering from cystic fibrosis. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2015 Jan-Feb; 24 (1): 147–152. doi: 10.17219/acem/38147.
  47. Taylor-Cousar J.L. CFTR Modulators: Impact on Fertility, Pregnancy, and Lactation in Women with Cystic Fibrosis. *J. Clin. Med.* 2020 Aug 21; 9 (9): 2706. doi: 10.3390/jcm9092706.
  48. Dębska G., Mazurek H. Factors related to changes in the quality of life among Polish adolescents and adults with cystic fibrosis over a 1-year period. *Patient Prefer Adherence* 2015 Dec 15; 9: 1763–1770. doi: 10.2147/PPA.S88385.
  49. Dill E.J., Dawson R., Sellers D.E. et al. Longitudinal trends in health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2013; 144 (3): 981–989. doi: 10.1378/chest.12-1404.
  50. Quittner A.L., Sawicki G.S., McMullen A. et al. Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national, US sample. *Qual Life Res.* 2012; 21 (7): 1279–1290. doi: 10.1007/s11136-011-0091-5.
  51. Abbott J., Conway S., Etherington C. Perceived body image and eating behavior in young adults with cystic fibrosis and their healthy peers. *J. Behav. Med.* 2000; 23 (6): 501–517. doi: 10.1023/a:1005532602084.
  52. Gullede A., Miller S., Mueller M. Social Support and Social Isolation in Adults with Cystic Fibrosis: An Integrative Review. *J. Psychosom. Res.* 2021; 150: 110607. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110607.

Поступила в редакцию: 22.02.2023 г.

### Сведения об авторах:

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

*Суховская Ольга Анатольевна* — доктор биологических наук, руководитель отдела Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; руководитель центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: ktc01@mail.ru; ORCID 0000-0003-2907-9376;

*Гембицкая Татьяна Евгеньевна* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: mukoviscidoz\_otd@mail.ru; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>;

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



## ТЫ МОЖЕШЬ!

### 1 СТАТЬ УМНЕЕ

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

### 2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ

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

### 3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ



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

УЗНАЙ БОЛЬШЕ  
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ  
[www.takzdorovo.ru](http://www.takzdorovo.ru)

# Качество жизни больных микроцистисом туберкулезной этиологии после ортотопической илеоцистопластики

К.Х. Чибиров<sup>1</sup>, А.А. Горелова<sup>1,2</sup>, А.И. Горбунов<sup>1</sup>,  
А.Н. Муравьев<sup>1,3</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский медико-социальный институт

## Quality of life of patients with microcystis of tuberculous etiology after orthotopic ileocystoplasty

K. Chibirov<sup>1</sup>, A. Gorelova<sup>1,2</sup>, A. Gorbunov<sup>1</sup>, A. Muraviov<sup>1,3</sup>, P. Yablonskiy<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

<sup>2</sup>St. Petersburg State University

<sup>3</sup>St. Petersburg Medico-Social Institute

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

Туберкулез мочевого пузыря приводит к необратимому уменьшению его емкости и последующему сморщиванию, что проявляется стойким нарушением накопительной функции и значительным ухудшением качества жизни. Супратригональная аугментационная илеоцистопластика (АИ) и цистэктомия с ортотопической илеоцистопластикой (ОИЦП) являются стандартными видами лечения микроцистиса туберкулезной этиологии. На сегодняшний день существует необходимость более подробного изучения качества жизни, достигнутого после данных методов лечения, и их сравнения.

**Цель:** оценить качество жизни больных с микроцистисом туберкулезной этиологии после аугментационной и ортотопической илеоцистопластик.

**Материалы и методы.** В исследовании были сформированы две группы. Первая группа включала 19 пациентов, перенесших резекцию мочевого пузыря с сохранением мочепузырного треугольника и последующую АИ. Вторая группа состояла из 20 па-

циентов, которым выполнялись цистэктомия и ОИЦП. Спустя 1–6 лет после операции пациентам проводилась оценка качества жизни.

**Результаты.** Анализ показателей общего состояния здоровья по опроснику по здоровью Кинга демонстрируют худшее качество жизни в группе пациентов, перенесших резекцию мочевого пузыря ( $p=0,013$ ). По шкале QoL в группе пациентов, перенесших резекцию мочевого пузыря, отмечаются худшие показатели качества жизни, связанного с мочеиспусканием, чем после цистэктомии ( $p=0,019$ ). По таким аспектам качества жизни, как социальное и физическое ограничение, личные отношения, общее эмоциональное состояние, сон и пр., которые оценивались по соответствующим доменам опросника по здоровью Кинга, пациенты обеих групп имели схожую степень выраженности ограничений в повседневных занятиях и в общении, деградации личных отношений, ухудшения сна и энергии и в целом степени серьезности своего состояния.

**Заключение.** Цистэктомия с ортотопической илеоцистопластикой, в отличие супратригональной

аугментационной илеоцистопластики, характеризуется статистически значимо лучшими результатами оценки состояния общего здоровья и связанного с мочеиспусканием качества жизни. По ряду показателей, отражающих функционально-ролевые аспекты качества жизни, значимых различий не выявлено.

**Ключевые слова:** урогенитальный туберкулез, туберкулез мочевого пузыря, микроцистис, цистэктомия, илеоцистопластика, качество жизни

### Summary

Bladder tuberculosis leads to irreversible reduction of bladder capacity and subsequent shrinkage, which is manifested by persistent impairment of storage function and significant deterioration of the quality of life. Supratrigonal augmentation ileocystoplasty (AI) and cystectomy with orthotopic ileocystoplasty (OICP) are standard treatments for microcystis of tuberculous etiology. To date, there is a need for a more detailed study of the quality of life achieved after these methods of treatment and their comparison.

**Aim:** To evaluate quality of life in patients with microcystis of tuberculous etiology after augmentation and orthotopic ileocystoplasty.

**Materials and methods.** Two groups were formed in the study. The first group included 19 patients who underwent bladder resection with preservation of the urothelial triangle and subsequent AI. The second group consisted of 20 patients who underwent cystectomy and OICP. One to six years after the operation the patients were assessed for quality of life.

**Results.** Analysis of the "General health status" scores on the King's health questionnaire demonstrates a worse quality of life in the group of patients who underwent bladder resection ( $p=0.013$ ). On the QoL scale, the group of patients who underwent bladder resection showed worse quality of life related to urination than after cystectomy ( $p=0.019$ ). For aspects of quality of life such as: social and physical restriction, personal relationships, general emotional state, sleep, etc., which were assessed by the corresponding domains of the King Health Questionnaire, patients of both groups had similar degrees of severity of restrictions in daily activities and in communication, degradation of personal relationships, deterioration of sleep and energy and in general the severity of their condition.

**Key words:** urogenital tuberculosis, bladder tuberculosis, microcystis, cystectomy, ileocystoplasty, quality of life

## Введение

Туберкулез мочевыделительной системы составляет 30–40% внелегочных форм заболевания и занимает среди них 2-е место, незначительно уступая туберкулезным поражениям костей и суставов [1]. В структуре урогенитального туберкулеза частота поражения мочевого пузыря достигает 10,6–52,3% [1–7]. Специфическое поражение мочевого пузыря приводит к необратимому уменьшению его емкости и последующему сморщиванию, что проявляется стойким нарушением накопительной функции и значительным ухудшением качества жизни [4, 8, 9].

Супратригональная аугментационная илеоцистопластика (АИ) и цистэктомия с ортотопической илеоцистопластикой (ОИЦП) являются стандартными видами хирургического лечения микроцистиса туберкулезной этиологии. Эти методы направлены на создание кишечного резервуара низкого давления, обеспечивающего восстановление накопительной функции мочевого пузыря и предупреждение нарушений функции верхних мочевых путей вследствие пузырно-мочеточникового рефлюкса [1, 4, 10–15].

Несмотря на то что хирургическое лечение широко применяется при формировании микроцистиса туберкулезной этиологии, изучению качества жизни

после данных вмешательств посвящено малое количество публикации [16–18]. Наряду с этим неоднородность групп больных по ряду ключевых признаков, таких как применение различных отделов и различной протяженности выделенных сегментов желудочно-кишечного тракта, различных уровней резекции мочевого пузыря, не позволяют экстраполировать значимость имеющихся работ на указанные ранее наиболее популярные методики хирургического лечения. В связи с этим существует необходимость в проведении сравнительного анализа качества жизни (КЖ) после данных методик.

### Цель

Целью данной работы являлась оценка качества жизни больных с микроцистисом туберкулезной этиологии, перенесших супратригональную аугментационную илеоцистопластику и цистэктомию с ортотопической илеоцистопластикой.

## Материалы и методы

С 2003 по 2019 г. в отделении фтизионефрологии и урологии СПб НИИФ выполнено более 100 оперативных вмешательств по поводу малого мочевого пузыря туберкулезной этиологии. В наше исследование было

включено 39 пациентов: 21 мужчина (53.8%) и 18 женщин (46.2%), средний возраст пациентов составил 55 (min 21; max 76) лет. В зависимости от методики хирургического лечения пациенты были распределены в две группы. Первую группу составили 19 пациентов, перенесших супратригональную резекцию мочевого пузыря с последующей аугментационной илеоцистопластикой, выполненной по модифицированной методике Штудера; вторую — 20 пациентов, перенесших цистэктомия с последующей заместительной илеоцистопластикой по методике Штудера.

Пациенты включались в исследование в соответствии со следующими критериями: наличие «малого» мочевого пузыря туберкулезной этиологии (функциональная емкость мочевого пузыря  $\leq 100$  мл); хирургическое лечение в объеме супратригональной резекции мочевого пузыря с последующей аугментационной илеоцистопластикой либо цистэктомии с заместительной илеоцистопластикой.

При отборе пациентов в данные группы критериями исключения являлись: отсутствие органической инфравезикальной обструкции, в том числе обусловленной гиперплазией предстательной железы; отсутствие обструкции верхних мочевыводящих путей; наличие метаболического ацидоза; наличие сопутствующих неврологических заболеваний и детрузорно-сфинктерной диссинергии; наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса, стрессовой инконтиненции и емкости мочевого пузыря менее 20 мл до хирургического лечения.

На момент оперативного лечения все больные завершили противотуберкулезную химиотерапию либо находились в фазе ее продолжения. Во время послеоперационного обследования во всех случаях констатируется клиническое излечение туберкулеза мочевого пузыря либо подтверждалось отсутствие активности специфического процесса.

Отдаленные результаты прослежены в сроки более 1 года (максимум 6 лет) после оперативного лечения. В рамках исследования выполнялось анкетирование. Использовался специализированный опросник IPSS (International Prostate Symptom Score — «Международный индекс симптомов предстательной железы») для оценки степени тяжести расстройств функции нижних мочевыводящих путей. Влияние симптомов нижних мочевыводящих путей на качество жизни оценивалось при помощи сопутствующей опроснику IPSS шкалы QoL (Quality of life due to urinary symptoms — «Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания») и опросника Кинга о здоровье (King's Health Questionnaire — KHQ). Все указанные опросники имеют валидизированные русскоязычные версии и широко применяются в России в рамках научных, диссертационных исследований и в клинической практике.

Статистический анализ клинических данных выполняли средствами системы STATISTICA for Windows (версия 12). Оценка характера распределения количественных параметров выполнена с использованием критерия Шапиро–Уилка. Их сравнение в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна–Уитни. Оценка качественных параметров проводилась с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Критерием статистической значимости получаемых результатов считали величину  $p < 0,05$ .

## Результаты

Проведена оценка опросников, отражающих общее состояние здоровья, качества жизни, связанное с мочеиспусканием, а также отдельные аспекты качества жизни. Результаты опроса представлены в табл. 1 и 2.

Результаты анализа оценки общего состояния здоровья по опроснику Кинга демонстрируют худшие показатели в группе пациентов, перенесших резекцию мочевого пузыря (табл. 1). Различия показателей носят статистически значимый характер. Влияние нарушений мочеиспускания на качество жизни согласно опроснику по здоровью Кинга (см. табл. 1) демонстрирует практическую идентичность показателей влияния нарушений мочеиспускания на жизнь в группах, тогда как по шкале QoL (табл. 2) в группе пациентов, перенесших резекцию мочевого пузыря, отмечаются худшие показатели качества жизни, связанного с мочеиспусканием, чем после цистэктомии, при этом различия носят статистически значимый характер.

Отдельные аспекты качества жизни, такие как социальное и физическое ограничение, личные отношения, эмоциональное состояние, сон и прочие, оценивались по итогам анализа соответствующих доменов опросника по здоровью Кинга. Результаты опроса представлены в табл. 1.

Согласно полученным результатам, пациенты обеих групп имели схожую степень выраженности ограничений в повседневных занятиях и в общении, деградации личных отношений, ухудшения сна и энергии и в целом степени серьезности своего состояния. Лучшие показатели по доменам степени ограничения физической активности и эмоционального состояния выявлены в группе после цистэктомии. Однако выявленные различия не были статистически значимы.

Таким образом, в первой группе ни по одному из оцениваемых параметров качества жизни не зафиксированы лучшие, чем во второй группе, результаты. Наряду с этим вторая группа имела статистически значимо лучшие результаты оценки состояния общего здоровья и связанного с мочеиспусканием качества

## Показатели опросника по здоровью Кинга

Показатель	Группы сравнения	
	АИ (группа I)	ОИЦП (группа II)
Пункт 1 — Общее состояние здоровья (в баллах), p=0,013	2 (2; 2)	1 (1; 2)
Пункт 2 — Влияние нарушений мочеиспускания на жизнь (в баллах), p=0,448	3 (2; 3)	3 (2; 3)
Домен 3 — Ограничения в повседневных занятиях (в баллах), p=0,160	3 (2; 3)	2 (2; 2,5)
Домен 4a — Ограничения в физической активности (в баллах), p=0,148	2 (1; 4)	2 (1; 2,5)
Домен 4b — Ограничения в общении (в баллах), p=0,319	1 (1; 2)	1 (1; 1,5)
Домен 5 — Личные отношения (в баллах), p=0,884	1 (1; 2)	1 (1; 2)
Домен 6 — Эмоциональное состояние (в баллах), p=0,164	2 (1; 4)	1,5 (1; 2,5)
Домен 7 — Сон/энергия (в баллах), p=0,811	2 (1; 3)	2 (1,5; 2)
Домен 8 — Степень тяжести/серьезности (в баллах), p=0,527	1 (1; 3)	2 (1; 3)

Таблица 2

## Показатели опросника QoL

Показатель	Группы сравнения	
	АИ (группа I)	ОИЦП (группа II)
Значение QoL (в баллах), p=0,019	4 (2; 6)	2 (2; 3,5)

жизни. Кроме этого, по ряду других аспектов качества жизни данная группа отличалась лучшими показателями, в отношении которых статистическая значимость не установлена.

## Обсуждение результатов

КЖ является одним из основных факторов развития и широкого применения континентных методик отведения мочи [19]. Преимущества континентного отведения мочи для достижения лучшего КЖ отмечаются многими авторами [20–25]. Выполнение цистэктомии с последующей заместительной илеоцистопластикой и супратригональной резекции мочевого пузыря с аугментационной илеоцистопластикой у пациентов с туберкулезным микроцистисом нацелено на создание континентного кишечного мочевого резервуара, который по характеристикам максимально приближен к здоровому мочевому пузырю и посредством этого должен обеспечить лучшее КЖ. Несмотря на это, оценке КЖ после хирургического лечения

микроцистиса туберкулезной этиологии, в отличие от рака мочевого пузыря, посвящено мало публикаций, общей чертой которых является констатация существенного улучшения КЖ после хирургического лечения [16–18]. При этом результаты сравнительного анализа КЖ в аспекте наиболее популярных хирургических методик в литературе не представлены.

Результаты нашего исследования демонстрируют значимо худшую оценку состояния общего здоровья в группе пациентов, перенесших резекцию мочевого пузыря. Наряду с этим по опроснику Кинга КЖ, связанное с нарушением мочеиспускания, не имело различий между группами. Согласно этому, может сложиться мнение о том, что показатели общего состояния здоровья в группе пациентов после резекции мочевого пузыря снижены не за счет нарушения функции опорожнения, а, возможно, вследствие других сопутствующих патологий. Однако данное предположение опровергается результатами оценки опросника QoL, который демонстрирует значимо худшие показатели качества жизни, связанного с мочеиспусканием,

в группе пациентов, перенесших резекцию мочевого пузыря. Данные разногласия результатов одного показателя, полученные схожими инструментами оценки, на наш взгляд, обусловлены смещением акцента при формулировании вопроса второго пункта опросника Кинга с эмоционального статуса на функционально-ролевой аспект качества жизни. Вопрос, оценивающий качество жизни, связанное с мочеиспусканием, в опроснике Кинга сформулирован следующим образом: «Как Вы думаете, в какой степени Ваши проблемы с мочеиспусканием влияют на Вашу жизнь?». Принципиально по-иному сформулирован вопрос в опроснике QoL: «Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?». Благодаря возможности выполнять самокатетеризацию пациенты с нарушенной эвакуаторной функцией могут не ограничивать свою физическую и социальную активность и не избегать посещения общественных мест. Однако перспектива сохранения затрудненного мочеиспускания и осозна-

ние необходимости постоянно (до конца жизни) выполнять самокатетеризацию негативно отражаются на эмоциональном статусе и в конечном итоге на КЖ, что и демонстрирует шкала QoL. Решающее значение эмоционального фактора, обусловленного нарушением мочеиспускания, для оценки КЖ у данной категории пациентов подтверждается, согласно опроснику Кинга (табл. 1), отсутствием различий между группами по функционально-ролевым аспектам КЖ.

## Выводы

Цистэктомия с ортотопической илеоцистопластикой в отличие супратригональной аугментационной илеоцистопластики характеризуется статистически значимо лучшими результатами оценки состояния общего здоровья и связанного с мочеиспусканием качества жизни. По ряду показателей, отражающих функционально-ролевые аспекты качества жизни, значимых различий не выявлено.

## Список литературы

1. Mochalova T.P., Starikov I.Ya. Reconstructive surgery for treatment of urogenital tuberculosis: 30 years of observation. *World J. Surg.* 1997; 21: 511–515. <https://doi.org/10.1007/PL00012278>.
2. Чотчаев Р.М., Зубань О.Н., Семченко А.Ф. и др. Илеоцистопластика укороченным и стандартным кишечным сегментом. *Врач-аспирант* 2011; 44 (1): 34–40. [Chotchaev R.M., Zuban' O.N., Semchenko A.F. et al. Ileocystoplasty with a shortened and standard intestinal segment. *Vrach-aspirant* 2011; 44 (1): 34–40 (In Russ.)].
3. Холтобин Д.П., Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез мочевого пузыря 4-й стадии: Как восстановить мочеиспускание? *Урология* 2014; 5: 26–29. [Holtobin D.P., Kul'chaveniya E.V., Homyakov V.T. Tuberculosis of the bladder of the 4<sup>th</sup> stage: How to restore urination? *Urologiya* 2014; (5): 26 (In Russ.)].
4. Gupta N.P., Kumar R., Mundada O.P. et al. Reconstructive surgery for the management of genitourinary tuberculosis: a single centre experience. *J. Urol.* 2006; (175): 2150–2154. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00310-7.
5. Figueiredo A.A., Lucon A.M. Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. *Rev. Urol.* 2008; 10 (3): 207–217.
6. Mishra K.G., Ahmad A., Singh G. et al. Current Status of Genitourinary Tuberculosis: Presentation, Diagnostic Approach and Management-Single Centre Experience at IGIMS (Ptana, Bihar, India). *Indian Journal of Surgery* 2020; 82 (5): 817–823. doi: 10.1007/s12262-020-02115-z.
7. Jayarajah U., Gunawardene M., Willaraarachchi M. et al. Clinical characteristics and outcome of genitourinary tuberculosis in Sri Lanka: an observational study. *BMC Infectious Diseases* 2021; 21: 1–9. doi: 10.1186/s12879-021-06990-z.
8. Cek M., Lenk S., Naber K.G. et al. EUA guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur. Urol.* 2005; 48: 353–362. doi: 10.1016/j.eururo.2005.03.008.
9. Gow J.C., Barbosa S. Genitourinary tuberculosis: a study of 1,117 cases over a period of 34 years. *Br. J. Urol.* 1984; 56 (5): 449–455.
10. Stephen W. Late results of cystoplasty in chronic tubercular cystitis. *Br J. Urol.* 1970; 42: 697–703.
11. Kerr W.K., Gale G.L., Peterson K.S. Reconstructive surgery for genitourinary tuberculosis. *J. Urol.* 1969; 101 (3): 254–266.
12. Figueiredo A.A., Lucon A.M., Srougi M. Bladder augmentation for the treatment of chronic tuberculous cystitis. Clinical and urodynamic evaluation of 25 patients after long term follow-up. *Neurourol Urodyn* 2006; 25 (5): 433–440. doi: 10.1002/nau.20264.
13. Carl P., Stark L. Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. *World J. Surg.* 1997; 21 (5): 505–510. doi: 10.1007/pl00012277.
14. Aswathaman K., Devasia A. Thimble bladder. *ANZ J. Surg.* 2008; 78 (11): 1049. doi: 10.1111/j.1445-2197.2008.04742.x.
15. Hemal A.K., Aron M. Orthotopic neobladder in management of tubercular thimble bladders: initial experience and long term results. *Urology* 1999; 53 (2): 298–301. doi: 10.1016/S0090-4295(98)00504-4.
16. Семенов С.А. Клинико-морфологические критерии прогноза исходов реконструктивных операций при туберкулезе мочевого пузыря: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17, 14.01.23 / Семенов Сергей Александрович. СПб., 2015. 132. [Semenov S.A. Clinical and morphological criteria for predicting the outcomes of reconstructive operations for tuberculosis of the bladder: dis. ... kand. med. nauk. 14.01.17, 14.01.23 / Semenov Sergej Aleksandrovich. SPb., 2015. 132. (In Russ.)].
17. Чотчаев Р.М. Функциональная оценка результатов илеоцистопластики микроцистиса в зависимости от длины ауто-трансплантата: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17, 14.01.23 / Чотчаев Ратмир Махтиевич. СПб., 2011. 112. [Chotchaev R.M. Functional assessment of the results of microcystis ileocystoplasty depending on the length of the autograft: dis. ... kand. med. nauk. 14.01.17, 14.01.23 / Chotchaev Ratmir Mahtievich. SPb., 2011. 112 (In Russ.)].
18. Муслим М.М. Ортотопическая цистопластика у больных с неопухолевыми заболеваниями мочевого пузыря: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.23 / Муслим Малик Муслимулы. СПб., 2010. 184. [Muslim M.M. Orthotopic cystoplasty

- in patients with tumor diseases of the bladder: dis. ... kand. med. nauk. 14.01.23 / Muslim Malik Musli muly. SPb., 2010. 184 (In Russ.).
19. Skinner E. Quality of life with reconstruction. Sem. Urol. Oncol. 2001; 19: 56–58.
  20. Hobisch A., Tosun K., Kinzl J. et al. Life after cystectomy and orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion. Sem. Urol Oncol. 2001; 19 (1): 18–23.
  21. Bjerre B.D. Health-related quality of life after cystectomy: bladder substitution compared with ileal conduit diversion. A questionnaire survey. Brit. J. Urol. 1995; 75: 200. doi: 10.1111/j.1464-410x.1995.tb07312.x.
  22. McGuire M.S., Grimaldi G., Grotas J. et al. The type of urinary diversion after radical cystectomy significantly impacts on the patient's quality of life. Ann. Surg. Oncol. 2000; 7 (1): 4–11. <https://doi.org/10.1007/s10434-000-0004-2>.
  23. Hardt J., Filipas D., Hohenfellner R. et al. Quality of life in patients with bladder carcinoma after cystectomy: first results of a prospective study. Qual Life Res. 2000; 9 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1023/A:1008927809013>.
  24. Dutta S.C., Chang S.C., Coffey C.S. et al. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. J. Urol. 2002; 168 (1): 164–167. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64853-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64853-7).
  25. Комяков Б.К., Горелов С.И., Новиков А.И. и др. Ближайшие результаты радикальных цистэктомий. Урология 2003; (4): 15–18. [Комяков В.К., Gorelov S.I., Novikov A.I. et al. Immediate results of radical cystectomy. Urologiya 2003; 4: 15–18 (In Russ.).]

Поступила в редакцию: 28.03.2023 г.

### Сведения об авторах:

Чибиров Константин Хазбулатович — врач-уролог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: 4chibirov@mail.ru; ORCID 0009-0002-1724-6106;

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

Горбунов Александр Игоревич — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории урогенитальной патологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: alx.urolog@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0656-4187>;

Муравьев Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, руководитель научно-исследовательской лаборатории клеточной биологии и регенеративной медицины Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; доцент кафедры хирургических болезней № 1 Санкт-Петербургского медико-социального института; 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; e-mail: urolog5@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6974-5305>;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; проректор по медицинской деятельности Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: glhirurgb2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.

# Роль мелатонина в патогенезе алкогольной зависимости у крыс, переживших сепарацию от матери

С.С. Пюрвеев<sup>1</sup>, Т.В. Брус<sup>1</sup>, А.Г. Васильев<sup>1</sup>, А.А. Лебедев<sup>2,3</sup>,  
Н.С. Деданишвили<sup>1</sup>, А.М. Помигалова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики

## The role of melatonin in the pathogenesis of alcohol dependence in rats that survived separation from their mother

S. Pyurveev<sup>1</sup>, T. Brus<sup>1</sup>, A. Vasiliev<sup>1</sup>, A. Lebedev<sup>2,3</sup>,  
N. Dedanishvili<sup>1</sup>, A. Pomigalova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>2</sup>St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work

<sup>3</sup>St. Petersburg University of Management Technologies and Economics

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

Хроническое употребление алкоголя является ведущей причиной хронических заболеваний. В настоящее время в популяции возрастает частота как алкогольной зависимости, так и последствий хронического употребления алкоголя. По данным литературы одной из основных причин алкогольной зависимости является стрессорное воздействие на организм.

Мелатонин как гормон с большим количеством биологических эффектов играет существенную роль в нормализации постстрессового состояния организма. Это в первую очередь обусловлено его влиянием на нейромедиаторные системы и воздействием на синхронизацию циркадианных ритмов. Воздействуя одновременно на иммунную и нейроэндокринную системы, мелатонин оптимизирует гомеостаз и повышает резистентность к стрессу.

Целью настоящего исследования было изучение влияния мелатонина на развитие алкогольной зависимости у лабораторных крыс, подвергшихся стрессированию в раннем постнатальном периоде.

В эксперименте воспроизводился ранний постнатальный стресс у новорожденных лабораторных крыс, что явилось предиктором развития алкогольной зависимости у подопытных животных. Произведена фармакологическая коррекция развившейся на фоне стресса алкогольной зависимости с помощью введения мелатонина.

Пероральное и внутривенное введение мелатонина снижает добровольное потребление алкоголя в группе животных с более выраженной алкогольной зависимостью.

Перспективным представляется дальнейшее изучение клинического эффекта мелатонина в патогенезе алкогольной зависимости. Остается актуальным

вопрос, обладает ли мелатонин значимым влиянием на влечение к алкоголю и на его количество при развившейся алкогольной зависимости.

**Ключевые слова:** мелатонин, стресс, алкогольная зависимость, крысы

### Summary

Chronic alcohol consumption is the leading cause of chronic disease. Currently, both alcohol dependence and the consequences of chronic alcohol consumption are growing in the population. According to the literature, one of the main causes of alcohol dependence is the stress effect on the body. Melatonin, as a hormone with a large number of biological effects, plays an essential role in normalizing the post-stress state of the body. This is primarily due to its effect on neurotransmitter systems and the impact on the synchronization of circadian rhythms. By acting simultaneously on the immune and neuroendocrine systems, melatonin optimizes homeostasis and increases resistance to stress.

The aim of this study was to study the effect of melatonin on the development of alcohol dependence in laboratory rats exposed to stress in the early postnatal period.

The experiment reproduced early postnatal stress in newborn laboratory rats, which was a predictor of the development of alcohol dependence in experimental animals. The alcohol dependence that developed against the background of stress was pharmacologically corrected with the introduction of melatonin.

Oral and intraventricular administration of melatonin reduces voluntary alcohol consumption in a group of animals with more pronounced alcohol dependence.

Further study of the clinical effect of melatonin in the pathogenesis of alcohol dependence seems promising. The question remains whether melatonin has a significant effect on the craving for alcohol and on its amount in the developed alcohol dependence.

**Key words:** melatonin, stress, alcohol addiction, rats

### Введение

В соответствии с современными представлениями, патогенез алкогольной зависимости напрямую связан с нарушениями обмена нейромедиаторов. Мелатонин в свою очередь играет важную роль в регуляции этого обмена [1–3]. Получены достоверные данные о том, что мелатонин участвует практически во всех процессах жизнедеятельности, контролирует многие функции организма: сон, деятельность эндокринной, иммунной, нервной и сердечно-сосудистой систем [4].

Биологические эффекты мелатонина как гормона реализуются благодаря наличию специфических ядерных и мембранных рецепторов различной локализации и множества систем передачи сигнала внутри клетки. Рецепторы к мелатонину благодаря радиоиммунному анализу обнаружены в разных структурах мозга, кишечнике, яичниках и кровеносных сосудах [5–7]. Рецепторы в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, очевидно, регулируют циркадианный ритм. Рецепторы, которые находятся в эндотелии сосудов, регулируют кардиоваскулярную функцию, оказывая дилатирующее влияние на гладкую мускулатуру сосудов, улучшая тем самым микроциркуляцию [7].

В патогенезе стресс-лимитирующей активности мелатонина существенную роль играет снижение тонуса симпатoadреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем. В процессе реализации стресса мелатонин стимулирует выделение эндорфинов.

Наиболее выраженной активностью и продолжительностью действия отличается  $\beta$ -эндорфин [8]. Доказана роль эпифиза в развитии депрессии [9]. Дисбаланс мелатонина выявлен при нарушениях сна, псориазе и гипертонической болезни [10].

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что мелатонин является адаптационным гормоном, который участвует в координации и синхронизации нейроиммунофизиологических процессов. Его действие проявляется в поддержании циркадианных ритмов, нормальной биоэлектрической активности мозга, регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем, а также антистрессорной защите организма [11, 12]. Нарушение синтеза и рецепции мелатонина — одно из звеньев патогенеза широкого круга заболеваний, сопровождающихся нейрогенными и иммунопатологическими нарушениями, в том числе алкогольной зависимости.

### Цель

Целью настоящего исследования было изучение влияния мелатонина на развитие алкогольной зависимости у лабораторных крыс, подвергшихся стрессированию в раннем постнатальном периоде.

### Материалы и методы

Исследование проведено на 30 самцах крыс линии Wistar с массой тела на момент включения в иссле-

дование  $250 \pm 10$  г, на базе научно-исследовательской лаборатории кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Нами была осуществлена модель раннего постнатального стресса. Из питомника лабораторных животных филиала ИБХ РАН в г. Пущино (Московская область) получено 10 самок крыс линии Wistar с массой тела 250–300 г. Перед началом исследования животных изолировали в специальный бокс для прохождения 14-дневного карантина. Ежедневно к самкам подсаживали двух самцов и исследовали вагинальные мазки с целью обнаружения сперматозоидов. Их обнаружение считали нулевым днем беременности [12].

План исследования, стандартизированные операционные процедуры и сопроводительная документация прошли этическую экспертизу Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Из потомства самок были сформированы две экспериментальные группы: группа стрессированных крыс (группа А),  $n=15$  и контрольная (группа В),  $n=15$ .

**Моделирование раннего постнатального стресса.** Крысят ежедневно отлучали от матери со 2-го по 12-й день постнатального периода на 180 мин и далее помещали в индивидуальные пластиковые стаканчики для исключения контакта друг с другом. На 30-е сутки крысят рассаживали в пластиковые клетки по 5 особей в каждой. В опытных группах участвовали только потомки мужского пола, достигшие возраста 90 дней, массой 200–250 г. Крысята контрольной группы сепара-

рации от матери не подвергались, но содержались в тех же условиях вивария [12–14].

**Добровольная алкоголизация.** Для исследования выработки пристрастия к алкоголю использовали метод добровольной алкоголизации 10% раствором этанола с помощью «Теста двух бутылок» [12]. Каждое животное содержалось индивидуально и имело доступ к бутылкам с жидкостью. Поилки с жидкостью оставались на месте в течение 2 ч, после регистрировался объем жидкости. Во избежание формирования реакции предпочтения поилки с водой и спиртом меняли местами, после чего регистрировался объем жидкости.

**Вживление канюль в боковые желудочки мозга.** Вживление канюль в мозг экспериментальным животным проводили под золетилом-100, 50 мг/кг (Valdepharm, Франция) с использованием стереотаксического прибора [3]. Канюли из нержавеющей стали диаметром 0,2 мм вживляли униполярно в правый желудочек мозга по следующим координатам: AP=0,8 мм назад от брегмы, SD=1,4 мм латерально от сагиттального шва, H=3,8 мм от поверхности черепа согласно атласу К.Р. König и А.А. Klippel.

Канюли фиксировали на черепе животного ультрафиолетовым клеем. При введении в боковой желудочек мозга (интравентрикулярно) веществ в направляющие вставляли металлические микроканюли диаметром 100 мкм, кончик которых был на 0,2 мм длиннее направляющей (рис. 1). После операции мы давали 7 дней для восстановления животных, далее в течение 3 дней происходил хэндлинг, то есть приручение животных к рукам экспериментатора.

Введение мелатонина осуществлялось с помощью шприца типа «Гамильтон» в объеме 10 мкл через



Рис. 1. Этап вживления канюль из нержавеющей стали

установленную ранее канюлю. Недостатком препарата является его форма выпуска в виде таблеток, поэтому таблетки мелатонина приходилось измельчать до порошка и смешивать с 0,9% раствором натрия хлорида в концентрации 6 мг/мл. Полученную суспензию вводили интравентрикулярно в дозировке 10 мг/кг.

**Статистическая обработка полученных материалов.** Для статистической обработки полученных количественных данных применяли пакеты программ Graph Pad Prism 8.1. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова–Смирнова. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали t-критерий Стьюдента для парных сравнений. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Реакция потребления этанола в «Тесте двух бутылок» воспроизводит физиологический путь потребления спирта. Наш эксперимент состоял из двух этапов. Задача первого этапа состояла в том, чтобы выявить индивидуальную чувствительность крыс к подкрепляющему действию предпочитаемой концентрации спирта в группах животных, подвергшихся материн-

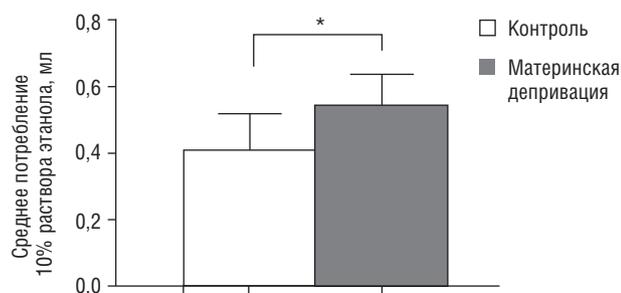
ской депривации со 2-го по 12-й день постнатального периода, и животных контрольной (интактной) группы. Задачей второго этапа было изучение влияния исследуемого препарата на потребление этанола у крыс с наиболее высокой чувствительностью к подкрепляющему действию спирта.

Результаты настоящего исследования показали, что на 1-й день исследования статистически значимых отличий в потреблении раствора этанола и воды у группы контроля и стрессированных крыс не наблюдалось.

Однако уже на 3-й день эксперимента нами были получены достоверные различия в объемах потребляемой жидкости. В группе животных, подвергшихся материнской депривации, объем потребляемого раствора этанола за период наблюдения составил  $0,57 \pm 0,065$  мл, что достоверно отличается от показателя животных контрольной (интактной) группы  $0,41 \pm 0,10$  мл ( $p < 0,05$ ) — рис. 2.

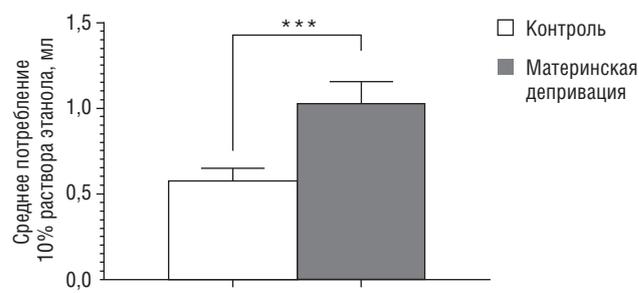
Спустя неделю наблюдений нами было обнаружено, что объем выпитого раствора этанола в группе животных, подвергшихся материнской депривации, уже составил  $1,6 \pm 0,12$  мл, тогда как у контрольной (интактной) группы —  $0,57 \pm 0,07$  мл ( $p < 0,05$ ) — рис. 3.

На втором этапе исследования из животных, подвергшихся материнской сепарации, показавших



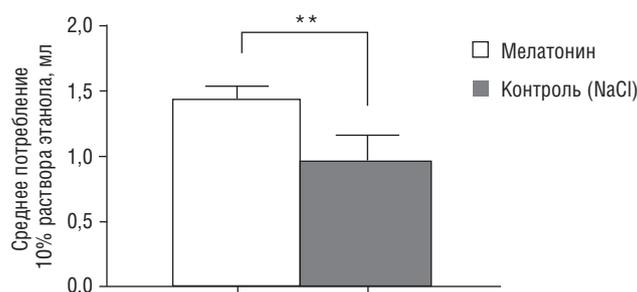
**Рис. 2.** Средний объем потребления раствора этанола в экспериментальной и контрольной группах животных на 3-й день исследования.

**Примечание:** \* статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия с группой контроля



**Рис. 3.** Средний объем потребления раствора этанола в экспериментальной и контрольной группах животных на 7-й день исследования.

**Примечание:** \*\*\* статистически значимые ( $p < 0,001$ ) различия с группой контроля



**Рис. 4.** Средний объем потребления раствора этанола в экспериментальной с интравентрикулярным введением мелатонина и контрольной с введением физиологического раствора группах животных.

**Примечание:** \*\* статистически значимые ( $p < 0,01$ ) различия с группой контроля

наиболее выраженную чувствительность к подкрепляющему эффекту этанола, сформировали две подгруппы по 7 особей: подгруппу с однократным интравентрикулярным введением мелатонина ( $n=7$ ) и подгруппу с введением 0,9% раствора натрия хлорида ( $n=7$ ).

После введения препарата объем потребляемого раствора этанола ( $0,77 \pm 0,05$  мл) был статистически меньше, чем у группы с введением 0,9% раствора натрия хлорида ( $1,24 \pm 0,03$  мл) ( $p < 0,05$ ) — рис. 4.

## Обсуждение результатов

Результаты современных исследований показывают, что стресс, перенесенный на ранних этапах онтогенеза, приводит к развитию чувствительности к подкрепляющим эффектам морфина, к развитию зависимости от морфина и сахарозы, этанола и к ингибированию эндогенной энкефалинергической системы у взрослых крыс.

Эндогенная энкефалинергическая система у млекопитающих вовлечена в формирование отношений между матерью и потомством [1, 2, 15]. Таким образом, эндогенные опиаты вызывают положительные подкрепляющие эффекты (они способствуют подходу или поведению потребления) с раннего возраста: грудное вскармливание вызывает высвобождение опиоидов у новорожденного, что позволяет ему рассматривать грудное вскармливание как средство вознаграждения и способствует установлению связей между матерью, кормлением грудью и состоянием вознаграждения [1, 15]. Сепарация матери и детеныша может привести к дисфункции активности нейропептидных систем животных, нарушению формирования ассоциаций между материнскими связями и состоянием вознаграждения.

Отделенные новорожденные крысы во взрослом возрасте проявляют повышенную восприимчивость к эффектам вознаграждения (сладкая вода, этанол) и к подкрепляющим эффектам морфина, что свидетельствует о наличии частичной церебральной дисфункции энкефалинергической системы у крыс, подвергшиеся сепарации от матери.

Мелатонин оказывает свое физиологическое действие, активируя рецепторы мелатонина 1 и 2. Целый ряд исследований показал, что мелатонин может снижать высвобождение дофамина в качестве ингибирующего эффекта через рецепторы мелатонина, а также способен индуцировать экспрессию антиоксидантных ферментов. Высвобождение дофамина в прилежащем ядре играет решающую роль в опиоидной зависимости. Взаимодействия между мелатонином и дофаминергическими системами позволяют предположить, что мелатонин может быть потенци-

альным модулятором поведения, связанного с поиском опиоидов.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что мелатонин может ослаблять поведение, связанное с поиском морфина, частично благодаря его взаимодействию с нейротрансмиссией дофамина [16, 17].

В эксперименте на лабораторных крысах при введении физиологических доз мелатонина в условиях стресса отмечали четкое стимулирующее влияние гормона на уровень пролактина в плазме крови, что дало возможность считать этот механизм одним из коррелятов участия мелатонина в стресс-реакции. У животных, подвергшихся стрессу пренатально, мелатонин не влиял на уровень глюкокортикоидов и пролактина, что свидетельствует об утрате способности мелатонина моделировать активированные стрессом эндокринные механизмы [18]. Существует предположение о возможной дисфункции эпифиза или развитии резистентности мелатониновых рецепторов гипоталамуса и гипофиза с потерей антистрессового влияния у подопытных животных [19].

Согласно данным экспериментов на мышах, мелатонин обладает анксиолитической активностью [4]. Осуществлено сравнение эффектов мелатонина (20 мг/кг), селективного частичного агониста к MT2-рецептору UCM765 (5–10–20 мг/кг) и диазепама (1 мг/кг). Уровень тревожного поведения оценивали в приподнятом крестообразном лабиринте, норковой камере и тесте открытого поля. Оказалось, что мелатонин (20 мг/кг) запускал наиболее развернутый и длительный анксиолитический ответ по сравнению с другими исследуемыми препаратами [9, 20]. Диазепам преимущественно угнетал двигательную активность грызунов, а мелатонин и агонист к MT2-рецептору UCM765, наоборот, продлевали нахождение крыс в открытом поле и центральной части крестообразного лабиринта [8].

## Заключение

Таким образом, данные, представленные в настоящем исследовании, свидетельствуют о возможном терапевтическом потенциале мелатонина в качестве потенциального препарата для коррекции расстройств, связанных с употреблением алкоголя у лиц, подвергшихся воздействию стрессовых факторов в раннем возрасте. И поэтому стоит провести дальнейшие исследования с мелатонином в различных дозах и тщательное наблюдение, чтобы найти безопасную стратегию лечения проблем, связанных с чрезмерным употреблением алкоголя.

## Список литературы

1. Морина И.Ю., Михрина А.Л., Романова И.В. Иммуногистохимическое исследование путей влияния дофамина на орексинергические нейроны перифорникальной области гипоталамуса крысы. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2018; 104 (6): 692–700. [Morina I.Yu., Mikhrina A.L., Romanova I.V. Immunohistochemical investigation of the ways of dopamine influence on orexinergic neurons of the perifornical hypothalamic area of rats. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova 2018; 104 (6): 692–700 (In Russ.)].
2. Отеллин В.А., Хожай Л.И., Ордян В.А. Пренатальные стрессорные воздействия и развивающийся головной мозг: адаптивные механизмы, непосредственные и отсроченные эффекты. СПб.: Десятка, 2007. [Otellin V.A., Khozhaj L.I., Ordyan V.A. Prenatal stressors and the developing brain: adaptive mechanisms, immediate and delayed effects. SPb.: Desyatka. 2007 (In Russ.)].
3. Пюрвеев С.С., Сизов В.В., Лебедев А.А. и др. Регистрация изменений уровня внеклеточного дофамина в прилежащем ядре методом быстросканирующей циклической вольтамперометрии при стимуляции зоны вентральной области покрышки, раздражение которой вызывает и реакцию самостимуляции. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2022; 108 (10): 1316–1328. [Purveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A. et al. Registration of Changes in the Level of Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens by Fast-Scan Cyclic Voltammetry during Stimulation of the Zone of the Ventral Tegmental Area, which Also Caused a Self-Stimulation. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova 2022; 108 (10): 1316–1328 (In Russ.)].
4. Emet M., Ozcan H., Ozel L. et al. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. Eurasian J. Med. 2016; 48 (2): 135–141.
5. Khurshid K.A. Comorbid insomnia and psychiatric disorders: An update. Innovations Clin. Neurosci. 2018; 15. N 3–4: 28.
6. Lembke A. Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders. Am. J. Drug Alcohol Abuse 2012; 38 (6): 524–529.
7. Partsernyak A.S., Polyakova V.O., Trufanov A.G. et al. Melatonin: Manager of psychosomatic and metabolic disorders in polymorbid cardiovascular pathology. Frontiers in Neuroscience 2022; 16: 989497. doi: 10.3389/fnins.2022.989497.
8. Davies G., Haddock G., Yung A.R. et al. A systematic review of the nature and correlates of sleep disturbance in early psychosis. Sleep Med. Rev. 2017; 31: 25–38.
9. Kaskie R.E., Graziano B., Ferrarelli F. Topographic deficits in sleep spindle density and duration point to frontal thalamo-cortical dysfunctions in first-episode psychosis. J. Psychiatric Res. 2019; 113: 39–44.
10. Rosenwasser A.M. Chronobiology of ethanol: animal models. Alcohol 2015; 49 (4): 311–319.
11. Апраксина Н.К., Авалиани Т.В., Цикунов С.Г. Изменение электрокортикографических показателей крыс в ситуации реальной угрозы жизни в модели витального стресса. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2021; 107 (12): 1553–1567. [Apraksina N.K., Avaliani T.V., Cikonov S.G. Change of electrocorticographic indicators of rats in a situation of a real threat to life in the model of vital stress. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova 2021; 107 (12): 1553–1567 (In Russ.)].
12. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С. и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс. Российские биомедицинские исследования 2021; 6 (2): 27–37. [Balkina M.E., Degtyareva E.V., Nekrasov M.S. et al. Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state and development of excessive consumption of high-carbohydrate food in rats. Rossijskie biomedicinskie issledovaniya 2021; 6 (2): 27–37 (In Russ.)].
13. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г. и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и нигростриатной системах головного мозга крыс. Педиатр 2021. 12 (6). 35–42. [Bychkov E.R., Karpova I.V., Cikonov S.G. et al. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. Pediatr 2021; 12 (6): 35–42 (In Russ.)].
14. Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Ефимов Н.С. и др. Особенности вовлечения дофаминергической и серотонинергической систем мозга в положительные и отрицательные эмоциональные состояния у крыс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2020; 18 (2): 123–130. [Bychkov E.R., Lebedev A.A., Efimov N.S. et al. Features of the involvement of the dopamine and serotonin brain systems in positive and negative emotional states in rats. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii 2020; 18 (2): 123–130 (In Russ.)].
15. Ветлугин Э.А., Бычков Е.Р., Абросимов М.Е. и др. Анксиолитическое и антидепрессивное действие SNAP 94847, антагониста рецептора 1-го типа меланин-концентрирующего гормона. Педиатр 2022; 13 (1): 25–34. [Vetlugin E.A., Bychkov E.R., Abrosimov M.E. et al. Anxiolytic and antidepressant effects of melanin-concentrating hormone 1 receptor antagonist SNAP 94847. Pediatr 2022; 13 (1): 25–34 (In Russ.)].
16. Brunette M.F., Mueser K.T., Babbitt S. et al. Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis. Schizophr. Res. 2018; 194: 4–12.
17. Korotkova T.M., Sergeeva O.A., Eriksson K.S. et al. Excitation of ventral tegmental area dopaminergic and nondopaminergic neurons by orexins/hypocretins. J. Neurosci. 2003; 23 (1): 7–11.
18. Vengeliene V., Noori H.R., Spanagel R. Activation of melatonin receptors reduces relapse-like alcohol consumption. Neuro-psychopharmacol. 2015; 40 (13): 2897.
19. Parekh P.K., Ozburn A.R., McClung C.A. Circadian clock genes: effects on dopamine, reward and addiction. Alcohol 2015; 49 (4). P. 341–349.
20. Thakkar M.M., Sharma R., Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. Alcohol 2015; 49 (4): 299–310.

Поступила в редакцию: 08.11.2022 г.

## Сведения об авторах:

Пюрвеев Сарнг Саналович — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: dr.purveev@gmail.com; ORCID 0000-0002-4467-2269;

*Брус Татьяна Викторовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: bant.90@mail.ru; ORCID 0000-0001-7468-8563;

*Васильев Андрей Глебович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: avas7@mail.ru; ORCID 0000-0002-8539-7128;

*Лебедев Андрей Андреевич* — доктор биологических наук, профессор кафедры педагогики и психологии Санкт-Петербургского университета технологий управления и экономики; 190103, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 44, лит. А; профессор кафедры клинической психологии Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы; 199178, Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., д. 13, лит. А; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; ORCID 0000-0003-0297-0425;

*Деданишвили Николай Сергеевич* — студент IV курса педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: votrenicolas@mail.ru; ORCID 0000-0001-6231-445X;

*Помигалова Аделина Михайловна* — студентка IV курса педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: zheludkova.adelina@mail.ru; ORCID 0000-0003-2043-8125.

**БРОСИТЬ КУРИТЬ  
– ЭТО ПРОСТО!**

**#ТЫ СИЛЬНЕЕ**  
МИНЗДРАВ  
УТВЕРЖДАЕТ.

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

**УЗНАЙ БОЛЬШЕ  
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ**  
[www.takzdorovo.ru](http://www.takzdorovo.ru)

на правах некоммерческой рекламы

# Бронхолегочные микозы. Иллюстрированный обзор

П. В. Гаврилов<sup>1</sup>, М. В. Шульгина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

## Bronchopulmonary mycoses. Pictorial review

P. Gavrilov<sup>1</sup>, M. Shulgina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

<sup>2</sup>M. Lomonosov Moscow State University

© Коллектив авторов, 2023 г

### Резюме

В последние десятилетия происходят изменения статуса микозов: из редко встречающихся заболеваний они приобретают все большее распространение, как в связи с увеличением числа пациентов с врожденными или приобретенными иммунодефицитными состояниями, или вследствие заболеваний легких, приводящих к изменениям их архитектоники, так и в результате совершенствования подходов к их диагностике. **Цель:** продемонстрировать современные представления о клинических формах и алгоритмах диагностики микозов. **Материалы и методы.** В обзоре литературы приведены современные данные о бронхолегочных микозах, в том числе ассоциированных с тяжелыми вирусными заболеваниями и туберкулезом, на основе 62 отечественных и зарубежных публикаций. **Результаты.** Приведены современная клиническая классификация и критерии диагностики бронхолегочных микозов и алгоритмы их диагностики, предложенные группами международных экспертов, типичные рентгеновские изображения и описания случаев различных клинических форм бронхолегочных микозов, в том числе наиболее распространенного в России бронхолегочного микоза — аспергиллеза. **Заключение.** Совершенствованию диагностики способствуют разработанные и усовершенствованные в последние годы подходы международных профессиональных сообществ

специалистов, сталкивающихся в своей практике с микозами (онкологов, трансплантологов, микологов), к клинической классификации форм микозов, а также к критериям постановки диагноза и оценке степени его доказанности.

**Ключевые слова:** микозы, аспергиллез, туберкулез, COVID-19

### Summary

Prevalence of bronchopulmonary mycosis (BPM) has dramatically increased during last decades due to increase of the number of patients' with congenital and acquired immunodeficiencies or damages of bronchs and lungs' architectonics resulted from non-mycotic bronchopulmonary diseases, as well as significant improvements in diagnostics. **Aim.** To present latest data on BPM prevalence and clinical characteristics, and their diagnosis algorithms. **Materials and methods.** Data from 62 researches, reviews and clinical recommendations in Russian and International resources on BPM, are presented and analyzed. Results. Prevalence of BPM clinical forms (allergic, chronic, and invasive mycoses) associated with different diseases are discussed. Modern diagnostic algorithms of different BPM clinical forms are presented according to the latest clinical recommendations of international

professional societies. Typical X-ray images and cases' description of BPM clinical forms are used as illustrations. **Conclusion.** BPM diagnostic algorithms and evidence value-based diagnosis formulation presented in international recommendations are significant input in

standardization of approaches to BPM diagnosis and eventually to its efficiency.

**Key words:** mycoses, aspergillosis, tuberculosis, influenza, COVID-19

## Введение

В последние годы число исследований, посвященных микозам, увеличивается, что связано как с распространением этих заболеваний, так и с улучшением их диагностики [1–5]. Однако до настоящего времени данные о распространенности микозов ограничиваются отдельными странами [2, 5–9], распространенность микозов все еще остается «тихой эпидемией» [3, 10]. Чаще всего они возникают как вторичные заболевания на фоне хронических заболеваний, врожденных или приобретенных иммунодефицитов.

Поскольку микромицеты — микроскопические грибы, широко распространены в природе, и их споры находятся во взвешенном состоянии во вдыхаемом воздухе, наиболее частой их первичной мишенью являются органы дыхания [10–12]. Бронхолегочные микозы часто характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью [3, 5].

Наиболее распространенными микромицетами в мире, вызывающими бронхолегочные микозы, являются мицелиальные (плесневые) (*Aspergillus* spp. и представители зигомицетов *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*) и дрожжевые грибы (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp.) [11, 12]. Наиболее распространенными в России видами микромицетов, ассоциированных, в том числе, с бронхолегочными заболеваниями, являются *A. fumigatus* (более 90% всех случаев аспергиллеза легких) [2, 13–16].

## Клинические формы микозов легких

В соответствии с международными рекомендациями в настоящее время различают три основные клинические формы микозов, в том числе и бронхолегочные: аллергический, хронический и инвазивный микоз. Клинические формы заболевания в значительной степени определяются иммунным статусом пациента [16–18].

**Аллергический микоз.** Гипертрофированная аллергическая реакция в ответ на контакт антигенов гриба с эпителием бронхов развивается у гиперчувствительных больных. При попадании фрагментов гриба (конидий, гиф, спор) в бронхи и их адсорбции на поверхности эпителия они подвергаются действию факторов врожденного иммунитета. Клетки эпителия

бронхов и альвеол функционируют как часть системы врожденного иммунитета, осуществляют фагоцитоз поступивших в бронхолегочную систему конидий и ингибируют их рост. У пациентов со здоровой иммунной системой вегетативные споры (конидии) будут уничтожены. У пациентов с гиперчувствительностью конидии способны вызвать аллергическую реакцию — гипертрофированную аллергическую реакцию Т-2 воспаление с последующей активацией Е-клеток и выделением провоспалительных цитокинов [18, 19].

Аллергическая реакция может выражаться как гиперчувствительный пневмонит, аллергический бронхолегочный микоз (чаще всего аспергиллез — АБЛА) или бронхоцентрический гранулематоз. Аллергическая реакция на микромицеты может приводить к осложнениям хронических заболеваний [20–24].

Международное общество микологии у человека и животных (International Society of Human and Animal Mycology — ISHAM) в 2013 г. сформулировало критерии диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза — наиболее часто встречающегося поражения бронхов и легких аллергической природы, ассоциированного с микромицетами, включающие клинические, рентгенологические и иммунологические признаки, в том числе повышенный уровень общего иммуноглобулина Е (IgE больше 1000 МЕ/мл) и положительный результат определения специфичного к *A. fumigatus* IgE (>0,35 МЕ/мл) и IgG. [25]. Кожный тест на гиперчувствительность к грибам *Aspergillus* также широко используется для диагностики АБЛА: отрицательный результат этого теста позволяет исключить АБЛА, положительный результат теста недостаточен для постановки диагноза, необходимо проведение дополнительных иммунохимических и радиографических исследований для определения соответствия случая минимальным критериям [25, 26].

Этиологические исследования при диагностике АБЛА не имеют решающего значения: аллергическая воспалительная реакция в ответ на антигены микромицетов может развиваться и в случаях, когда микромицет не обнаруживается в образцах из бронхов и легких. Обнаружение аспергиллов в диагностических образцах при отсутствии признаков сенсибилизации не может рассматриваться как диагностический критерий АБЛА. Вместе с тем микологическое исследование образцов важно для выявления и видовой

идентификации микромицетов, ассоциированных с АБЛА, для выбора специфических IgE [26].

**Хронический микоз легких** (ХМЛ) возникает у больных с сохранным или незначительно сниженным иммунитетом, перенесших заболевания (или болевших), приводящие к образованию полостей в легких или бронхах, или имеющих измененный слизистый эпителий бронхов и альвеол (туберкулез, муковисцидоз, бронхоэктазы) [27–30]. Полости, образовавшиеся в результате первичного заболевания легких, колонизируются микромицетами, образуя мицетомы округлой формы.

При выявлении ХМЛ применяются следующие лучевые методы диагностики: компьютерная томография высокого разрешения (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Рентгенография органов грудной клетки сохраняет свое значение, хотя и значительно уступает КТ [31].

Различают следующие клинико-рентгенологические формы ХМЛ: одиночная мицетома, нодулярный микоз легких, хронический кавернозный микоз и фибрирующий микоз [21, 22, 28–30].

Для постановки диагноза **хронического микоза легких** требуется наличие трех признаков, повторяющихся не менее 3 мес [31]:

- 1) одна или несколько полостей в легких с мицетомой или без нее либо с патологическими образованиями в легких или без них при лучевых исследованиях органов грудной клетки;
- 2) положительные результаты этиологических исследований, подтверждающих наличие грибковой инфекции (посев или микроскопия биопсийных образцов, IgG или реакция преципитации, специфичные в отношении микромицетов, например *Aspergillus* spp.);
- 3) отсутствие иных, нежели микромицеты, микроорганизмов, которые могут являться этиологическим фактором заболевания (особенно отсутствие микобактериальной инфекции).

При обнаружении мицетомы подтверждением этиологии заболевания может быть только положительный тест на антитела к *Aspergillus* spp. [31]. Антитела к *Aspergillus* spp. выявляются у 90% пациентов с ХАЛ [31–33]. Выделение культуры *A. fumigatus* из образцов из дыхательного тракта (мокроты, бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), аспиратов, полученных при бронхоскопии), не может считаться этиологическим подтверждением микозов, поскольку выявление этого микромицета может быть результатом колонизации бронхолегочных путей при внесении микромицета с воздухом, или контаминации посева в лаборатории [31].

При обнаружении мицетомы подтверждением этиологии заболевания может быть только положи-

тельный результат теста на IgG или реакция преципитации, специфичные в отношении микромицетов. Наиболее распространены микозы, вызванные *A. fumigatus*. Выявление других микромицетов, в том числе других видов *Aspergillus*, может быть затруднено из-за отсутствия коммерческих тест-систем для обнаружения антител к ним. Выявление галактоманна — антигена *Aspergillus* spp. в сыворотке крови и БАЛ больного, так же как положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР), является дополнительным подтверждением аспергиллеза [31, 33].

## Инвазивный микоз легких

Острый инвазивный микоз возникает у больных с тяжелыми иммунодефицитными состояниями. Подострый инвазивный микоз возникает у больных с менее тяжелым иммунодефицитом, например, у больных ВИЧ, сохраняющих уровень CD4 более 100, и с хроническими гранулематозными заболеваниями [30, 32, 34–36]. На основании доказательности примененных диагностических исследований случаи инвазивных микозов делятся на три группы: доказанный, вероятный и возможный инвазивный микоз.

В международных рекомендациях 2020 г. **доказанным инвазивным микозом** считается заболевание, если при выполнении следующих диагностических исследований выявлены микромицеты [34].

**Микроскопические исследования** образцов из стерильных локусов, включающие гистологические, цитологические исследования или исследования с применением прямой микроскопии. Применяются образцы, полученные тонкоигольной аспирацией или иной биопсией. В случае дрожжевых грибов, дополнительно к перечисленным выше требованиям к образцам, включено требование взятия образца из стерильного у здоровых людей локуса, исключая слизистый эпителий. При гистологических и цитологических исследованиях должны использоваться методы окраски, позволяющие изучить структуру клетки гриба.

**Культуральные исследования.** Должны быть взяты образцы из в норме стерильных локусов или локусов, в которых клиническими или лучевыми методами выявлены патологические изменения, связанные с развитием инфекционного процесса и взятые с соблюдением правил асептики. БАЛ не должен исследоваться как потенциально контаминированный колонизирующими дыхательные пути микромицетами или контаминированный в результате лабораторных процедур. Результатом, доказывающим наличие мицелиальных грибов в образцах, является выделение культуры гриба — бесцветного или пигментированного мицелия в случае мицелиальных грибов или культуры дрожжей в случае дрожжевых грибов.

**Серологические тесты** (выявление антител к грибам или тесты реакции преципитации) не применяются для диагностики инвазивных микозов аспергиллеза (в связи с тем, что эти заболевания развиваются у пациентов с выраженным иммунодефицитом).

**Определение ДНК микромицетов в тканях.** Методы полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования применяют при выявлении в гистологических блоках или препарата тканей мицелиальных или дрожжевых грибов [34].

Критериями **вероятного инвазивного микоза** признаны следующие [34].

1. Наличие хотя бы одного фактора риска и предрасположенность к инвазивному микозу: нейтропения в недавнем прошлом, онкологические заболевания крови, трансплантация органов или костного мозга, длительный прием кортикостероидов или других иммуносупрессантов, врожденный тяжелый иммунодефицит (например, хронический гранулематоз).

2. Наличие хотя бы одной из клинических характеристик: выявление хотя бы одного из четырех перечисленных ниже признаков на КТ органов грудной клетки: плотные, четко очерченные поражения с гало-признаками (обратными гало-признаками в случае микозов легких, вызванных иными возбудителями, чем *Aspergillus* spp.); признаки воздушного полумесяца, полости, клиновидные, сегментарные или долевые уплотнения.

3. Наличие хотя бы одного микологического подтверждения:

- выделение культуры любого мицелиального микромицета, относящегося к *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., или мукоромицетов из мокроты, БАЛ, аспирата;
- обнаружение элементов гриба при микроскопии мазков из мокроты, БАЛ, аспирата;
- положительный тест на галактоманнан в плазме или сыворотке крови, БАЛ, спинномозговой жидкости (только для аспергиллеза);
- ПЦР-тест на *Aspergillus* spp. в плазме, сыворотке или цельной крови, БАЛ, аспират (два последовательных положительных теста), или хотя бы один положительный тест в плазме, сыворотке или цельной крови и один — в БАЛ или аспирате.

Критерии вероятного инвазивного микоза применимы только для пациентов с иммунодефицитными состояниями. Случай может быть признан вероятным инвазивным микозом при наличии трех вышеприведенных критериев.

Случаи **возможного инвазивного микоза** — случаи, отвечающие критериям вероятного инвазивного микоза, но при отсутствии микробиологических/микологических доказательств [34, 37].

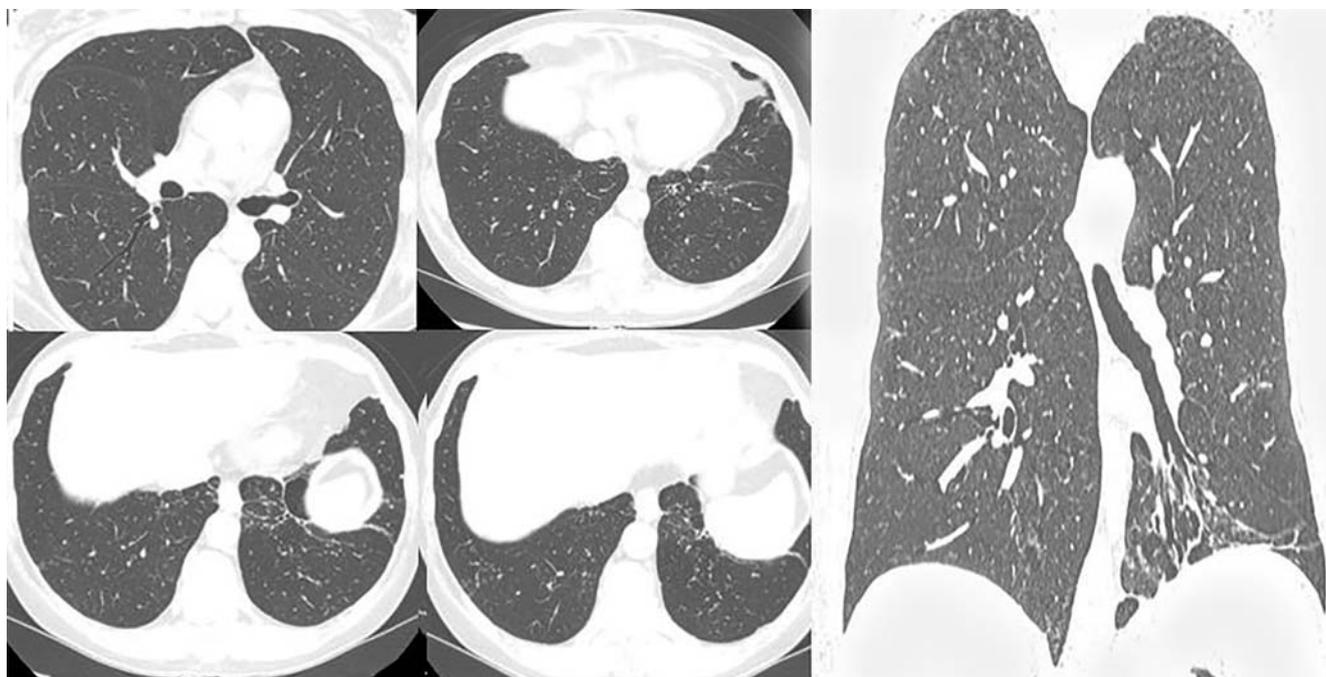
## Бронхолегочный аспергиллез

Клиническими формами аспергиллеза являются аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), хронический аспергиллез легких (ХАЛ) и инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) [28, 31, 33, 38].

**Аллергический бронхолегочный аспергиллез.** Клиническое проявление АБЛА на поступившие в бронхи конидии *Aspergillus* spp. вызывает осложнения хронических заболеваний легких, например, астмы, приводя к формированию бронхиальной астмы с микогенной сенсibilизацией. Аллергический бронхопульмональный аспергиллез следует заподозрить и назначить иммунологическое и микологическое исследования с целью выявления признаков микотической сенсibilизации и микромицет в образцах из бронхов и легких у пациентов с длительным анамнезом бронхиальной астмы, приемом системных кортикостероидов и визуализацией при КТ бронхоэктазов легких, полностью или частично заполненных секретом (рис. 1) [18–22, 39].

**Хронический бронхолегочный аспергиллез.** Клиническая форма ХАЛ развивается у больных с сохранным иммунитетом в результате длительной колонизации *Aspergillus* spp. нижних отделов дыхательных путей (при образовании полостей в легких в результате перенесенного или текущего заболевания), а также при применении курсов химиотерапии при лечении основного заболевания, возможно в результате снижения числа бактериальных клеток микробиоты, сдерживающих рост мицелия микромицетов, или длительном использовании системных или ингаляционных кортикостероидов [19–21]. Чаще всего встречается хронический кавернозный аспергиллез легких, который при отсутствии правильного лечения может перерасти в фиброзную форму аспергиллеза [29, 33].

Кавернозная форма ХАЛ может проявляться как округлое образование в полости легкого — аспергиллома, образованная мицелием гриба. Одним из патогномоничных симптомов для данного заболевания является «симптом погремушки», или Monod sign, описанный Pesle и Monod в 1954 г. Для него характерно перемещение содержимого в полости при смене положения пациента, при выполнении исследования в положении лежа на спине, а также в положении лежа на животе. Морфологическая основа — масса, состоящая из гифа грибов, слизи и клеточного детрита, не прикрепленная плотно к стенке полости и перемещающаяся в ней под действием силы тяжести. Данный симптом встречается при аспергилломе легкого, которая возникла на месте ранее существовавшей полости, и его следует отличать от симптома «воздушного полумесяца» (воздушной прослойки серповидной формы, окружающей мягкотканый компонент



**Рис. 1.** В нижних долях обоих легких определяются бронхоэктазы, часть из которых заполнена секретом, в окружении мелких очагов с расположением по типу «дерева в почках». Диагноз аллергического бронхопульмонального аспергиллеза установлен на основании совокупности данных: бронхиальная астма; наличие бронхоэктазов в легких; высокий уровень общего иммуноглобулина E (более 1000 нг/мл); эозинофилия периферической крови (больше 500 в мм<sup>3</sup>); определение преципитирующих антител к *A. fumigatus* и специфических IgE к *A. fumigatus* (архив СПб НИИФ)

в полости), который в первую очередь характерен для другой формы микотического поражения — инвазивного легочного аспергиллеза. При симптоме «воздушного полумесяца» не происходит перемещение содержимого в полости при смене положения пациента (рис. 2). В некоторых случаях аспергиллома колонизирует полость легкого, и ее конидии не прорастают в его ткань. Такие округлые образования, выявляемые лучевыми методами диагностики, должны быть дифференцированы от злокачественных или доброкачественных новообразований (рис. 3) [19–21, 31, 35].

Положительный тест на антитела к *Aspergillus* spp. выявляется у 90% пациентов с ХАЛ [31–33]. Выделение культуры *A. fumigatus* из образцов из дыхательного тракта (мокроты, БАЛ, аспиратов, полученных при бронхоскопии) не может считаться этиологическим подтверждением микозов, поскольку выявление этого микромицета может быть результатом колонизации бронхолегочных путей при внесении микромицета с воздухом, или контаминации посева в лаборатории [31].

Среди случаев ХАЛ встречаются, отвечающие иммунологическим критериям АБЛА (около 5%) и всем обязательным критериям диагностики АБЛА [38].

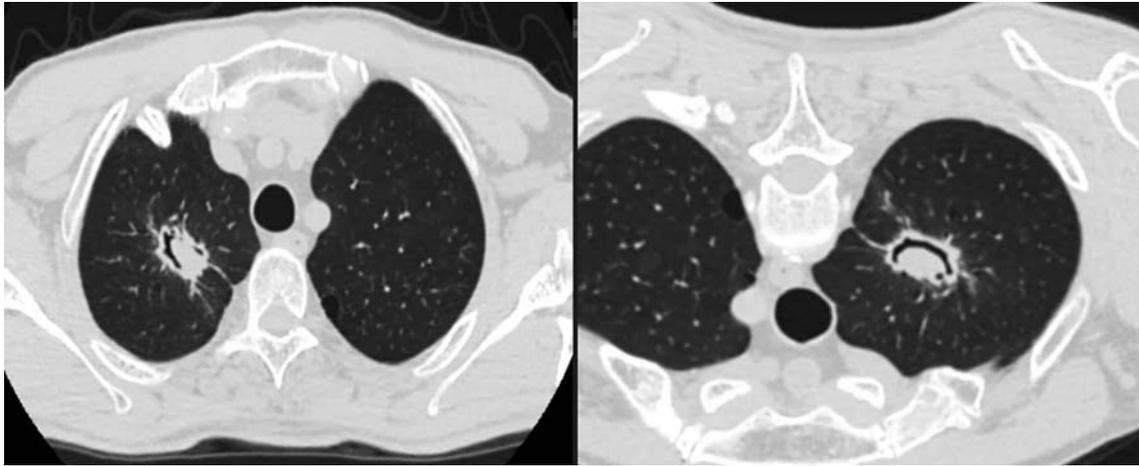
**Инвазивный аспергиллез легких.** У больных с иммунодефицитом инфицирование легких спорами (включая вегетативные споры) аспергиллов приводит

к развитию острого или подострого ИАЛ — быстротекущего инфекционного процесса (менее 3 мес) с высокой летальностью [19, 31, 37, 39]. Факторами риска развития ИАЛ являются ХАЛ, нейтропения, заболевания печени, сахарный диабет, хронические гранулематозные заболевания, ХОБЛ, ВИЧ, иммуносупрессивная терапия (например, при трансплантации органов) [34, 40, 41]. При этом *A. fumigatus* — наиболее распространенный возбудитель ИАЛ, *A. nidulans* ассоциируется с хроническими гранулематозными заболеваниями [42].

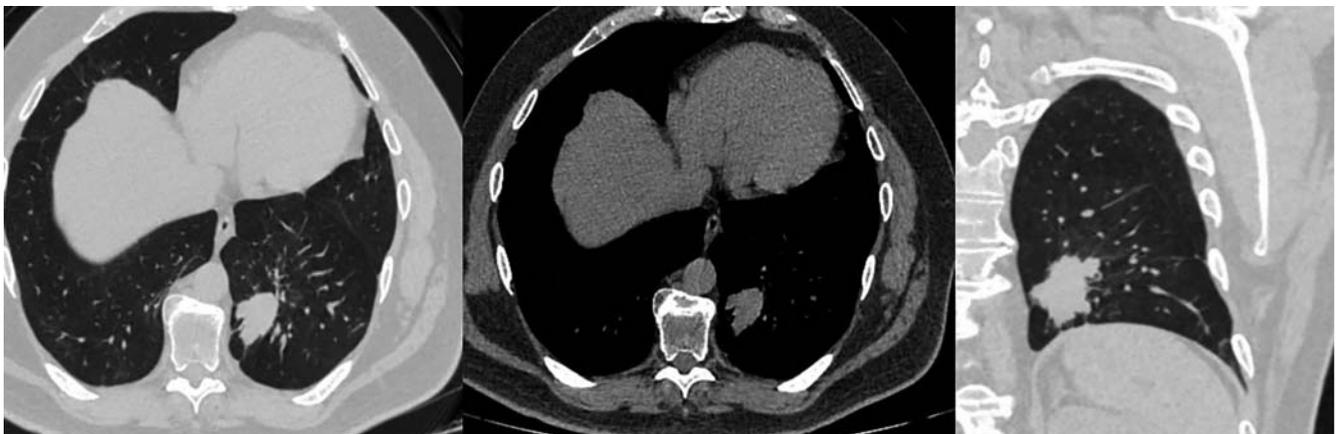
Диагноз доказанного, вероятного или возможного ИАЛ ставят в соответствии с международными рекомендациями для инвазивных микозов [31, 34].

**Бронхолегочные микозы, ассоциированные с тяжелыми респираторными вирусными заболеваниями.** В последние десятилетия повысилось внимание к случаям микозов легких у пациентов в отделениях интенсивной терапии с острым респираторным дистресс-синдромом — остро возникающим диффузным воспалительным поражением паренхимы легких, возникающим как реакция на вирусную инфекцию, в том числе гриппа и коронавируса [43–48].

При COVID-19 развитие аспергиллеза легких ассоциировалось с лимфопенией и повреждением эпителия дыхательных путей [44–48]. Анализ данных по выявлению случаев микозов легких и отделениях интенсивной терапии госпиталей для больных COVID-19 в



**Рис. 2.** КТ органов грудной полости пациента с кавернозной формой аспергиллеза, которая развилась на месте санированной туберкулезной каверны. При смене положения пациента отмечается перемещение патологической массы в полости. Диагноз аспергиллеза подтвержден гистологическим исследованием (архив СПб НИИФ)



**Рис. 3.** КТ органов грудной полости пациента с хроническим аспергиллезом, проявляющимся патологическим образованием в легких и симптомами рецидивирующего легочного кровотечения. По данным гистологического исследования по результатам чрезбронхиальной биопсии — лимфолейкоцитарная инфильтрация на поверхности мицелия аспергилл (архив СПб НИИФ)

Великобритании показал, что частота возникновения грибковых поражений легких может достигать 26,7% (аспергиллезы — 14,1%; микозы, вызванные дрожжевыми грибами, — 12,6%) [43, 49]. Летальность у больных COVID-19 с микозами была выше, чем у больных без аспергиллеза легких, — 53 и 31% соответственно. Повышенный риск неблагоприятных исходов отмечен и в других публикациях, описывающих течение аспергиллеза легких как осложнение COVID-19 [50–54]. При этом частота распространения ассоциированного с гриппом аспергиллеза легких и связанная с ним летальность были выше, чем для связанного с COVID-19 [54].

Высокая частота возникновения инвазивных микозов легких у пациентов в отделениях интенсивной терапии на фоне тяжелых вирусных пневмоний: частота возникновения связанных с гриппом случаев аспергиллеза легких [influenza associated pulmonary aspergillosis (IAPA)] до 19%, и связанных с COVID-19

случаев аспергиллеза легких [COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)] — до 30%, и высокий риск неблагоприятных исходов стимулировал разработку рекомендаций по ведению таких больных [46, 47, 53, 54].

Для CAPA разработаны клиническая классификация случаев и рекомендации по ведению больных [47]. CAPA — случай ИАЛ, возникший вскоре после заболевания COVID-19. Пациенты с клиническими симптомами COVID-19, с подтверждением заболевания коронавирусом методами ПЦР, с тяжелой дыхательной недостаточностью, требующей интенсивной терапии, относятся к группе риска CAPA. Риск аспергиллезной суперинфекции может увеличиться при применении антиинтерлейкин-6-направленной терапии или применении гормональной терапии (кортизолом). В настоящее время временно предложена следующая классификация: доказанный, вероятный и возможный случаи. Предложенные определения

категорий во многом схожи с классификацией инвазивного микоза легких [34].

**Доказанный случай CAPA** — случай трахеобронхиального или легочного аспергиллеза. Аспергиллез подтвержден:

- методами гистологии и/или прямой микроскопии при обнаружении элементов микромицета, морфологически сходного с *Aspergillus* spp., с признаками инвазивного роста в тканях, со связанным с ростом микромицета повреждением тканей;
- обнаружением возбудителя в образцах аспирата или биопсийных образцах, взятых с соблюдением правил асептики из локусов дыхательных путей, полученных выделением *Aspergillus* spp. при посеве на искусственные среды, или методами микроскопии или гистологии, или ПЦР в образцах.

**Вероятный CAPA.** Критерии диагностики различаются для трахеобронхитов и поражений легких. Диагностика трахеобронхитов основана на выявлении при бронхоскопии поражений трахеи и бронхов и результатах микологических исследований образцов из бронхов. Диагноз вероятного CAPA легких ставят при обнаружении рентгенологическими методами (предпочтительно КТ) инфильтратов в легких, узлов, полостей и подтверждении диагноза микологическими методами. При этом асептика при получении образцов не оговаривается [47].

Определение **возможного случая CAPA** аналогично определению для возможного случая ИМЛ [34, 46].

В недоказанных случаях CAPA диагноз основывается на выделении культуры *Aspergillus* spp. из образцов из дыхательного тракта или определении биомаркеров, в первую очередь антигена галактоманнана. Эти исследования не могут отличить инфекционный процесс от колонизации, загрязнения проб спорами

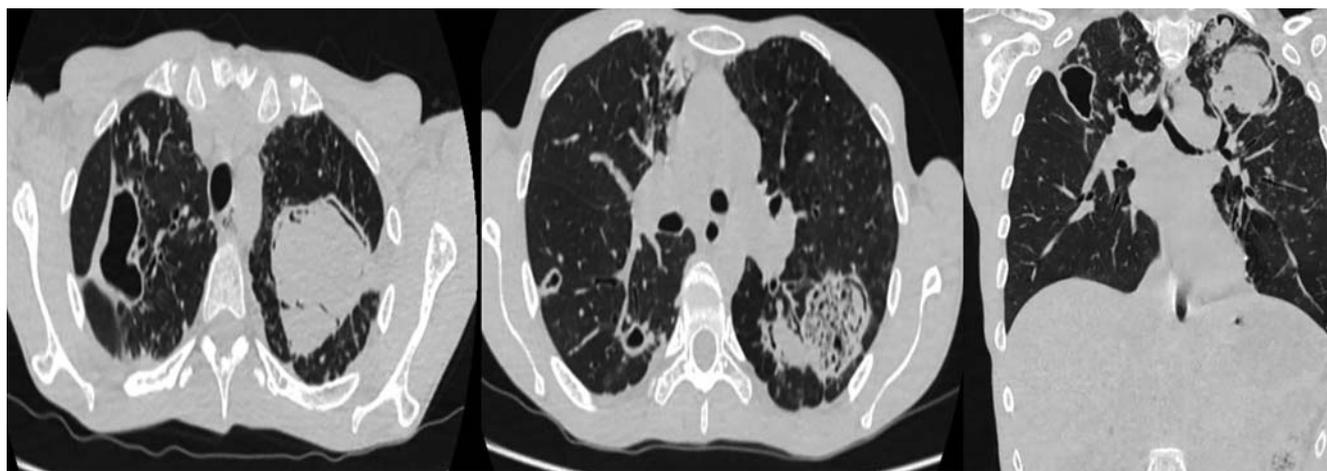
микромицета, находящимися в воздухе, однако проведение диагностических исследований для получения доказанного диагноза в значительной степени осложняется опасностью их проведения в госпиталях для больных с COVID-19 [34, 47].

Учитывая высокий риск летальных исходов и частоту развития CAPA и инвазивных микозов легких, вызванных дрожжевыми грибами у больных с тяжелыми респираторными вирусными заболеваниями в нескольких публикациях в отделениях интенсивной терапии предлагается проводить микологические исследования, в первую очередь иммунохимическое определение галактоманнана, анализ образцов крови и образцов из глубоких отделов бронхов для выявления мицелиальных и дрожжевых грибов [49, 55].

### Бронхолегочные микозы и туберкулез

Остаточные полости, сохраняющиеся после лечения туберкулеза, обеспечивают условия для колонизации легких микромицетами, чаще всего *Aspergillus* spp. [56–59]. В старых и вновь образующихся при участии микромицетов кавернозных областях образуются аспергилломы [56]. У 25% пациентов, перенесших туберкулез и сохраняющих кавернозные повреждения легких, но не выделяющих *Mycobacterium tuberculosis* с мокротой по крайней мере в течение года, в сыворотке крови обнаруживались антитела (иммуноглобулины IgM и IgG) к аспергиллам, у 14% была выявлена аспергиллома. Еще через 3 года у 34% этих же пациентов выявлялись антитела к аспергиллам и у 22% — аспергиллома [53]. Другие исследователи сообщают, что ХАЛ выявляется у 6,3–13,7% пациентов, проходящих лечение от туберкулеза, или проходивших его в прошлом [54–57].

Однако одновременное выделение изолятов *M. tuberculosis* и *Aspergillus* spp. встречается редко, так же,



**Рис. 4.** КТ органов грудной полости пациента с хроническим аспергиллезом на фоне полостной формы микобактериоза (*Mycobacterium avium*) (архив СПб НИИФ)

как и доказательства диагноза ХАЛ у больных туберкулезом, в этих случаях чаще диагностируется колонизация *Aspergillus* spp. полостей в легких (рис. 4) [60, 61].

В связи со сходством клинических симптомов и рентгенологической картины при туберкулезе и аспергиллезе для установления диагноза ХАЛ в этих случаях требуются расширенные иммунохимические и микологические исследования [56, 57].

В случаях инфицирования нетуберкулезными микобактериями риск коинфекции или последующей инфекции *Aspergillus* spp. значительно выше, а прогнозы течения ХАЛ хуже (рис. 4) [62].

## Заключение

В последние десятилетия происходит изменение статуса микозов: из редко встречающихся заболеваний они приобретают все большее распространение в связи с увеличением числа пациентов с врожденными или приобретенными иммунодефицитными состояниями или вследствие заболеваний легких, приводящих к изменениям в их архитектонике, а также в результате совершенствования подходов к их диагностике. Как и для других заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, решающую роль в патогенезе микозов играет состояние организма больного человека, в том числе состояние его иммунитета и микробиоты. К сожалению, наши представления об отношении организма человека и инфекционного агента в настоящее время недостаточны для всех инфекционных заболеваний.

Однако понимание этих процессов открывает путь к персонализированному подходу к лечению инфекционных заболеваний и появлению иных, нежели антимикробная химиотерапия, подходов к их лечению. Наши знания о патогенезе микозов также ограничены, однако они дополняют общий пул знаний о патогенезе инфекционных заболеваний, вызванных оппортунистическими организмами.

Совершенствованию диагностики способствуют разработанные и улучшенные в последние годы подходы международных профессиональных сообществ специалистов, сталкивающихся в своей практике с микозами (онкологов, трансплантологов, микологов), к клинической классификации форм микозов, а также к критериям постановки диагноза и оценке степени его доказанности. Важной особенностью микологических исследований при диагностике бронхолегочных микозов является необходимость взятия исследуемых образцов с соблюдением правил асептики, минимизируя вероятность их контаминации микромицетами, находящимися в окружающей среде.

Большое значение также имеют результаты многоцентрового мониторинга распространения микозов на фоне возникающих эпидемий ранее известных и новых заболеваний, например гриппа и COVID-19, туберкулеза. Критическое осмысление результатов таких исследований может привести к выяснению путей заражения микромицетами пациентов в отделениях интенсивной терапии и разработке оптимальных путей ведения таких пациентов, что в конечном счете повысит эффективность их лечения.

## Список литературы

1. Hoenigl M., Gangneux J.P., Segal E. et al. Global guidelines and initiatives from the European Confederation of Medical Mycology to improve patient care and research worldwide: New leadership is about working together. *Mycoses* 2018; 61 (11): 885–894. doi: 10.1111/myc.12836.
2. Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S. et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses* 2015 Oct; 58 Suppl. 5: 58–62. doi: 10.1111/myc.12388. PMID: 26449508.
3. Shah A., Armstrong-James D., Chotirmall S.H. Respiratory Mycoses: A Call to Action to Recognize, Educate and Invest. *Mycopathologia*. 2021 Oct; 186 (5): 569–573. doi: 10.1007/s11046-021-00589-3. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34490550; PMCID: PMC8421193.
4. Vallabhaneni S., Mody R.K., Walker T., Chiller T. The Global Burden of Fungal Diseases. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2016 Mar; 30 (1): 1–11. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.004.
5. Fungal disease frequency Global action for fungal infection — GAFFI [Electronic resource] <https://gaffi.org/why/fungal-disease-frequency>.
6. Gamaletsou M.N., Drogari-Apiranthou M., Denning D.W., Sipsas N.V. An estimate of the burden of serious fungal diseases in Greece. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016 Jul; 35 (7): 1115–1120. doi: 10.1007/s10096-016-2642-8. Epub 2016 Apr 16.
7. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *J. Fungi (Basel)* 2017; 3 (4): 57. Published 2017 Oct 18. doi: 10.3390/jof3040057.
8. Kainz K., Bauer M.A., Madeo F., Carmona-Gutierrez D. Fungal infections in humans: the silent crisis. *Microb. Cell.* 2020 Jun 1; 7 (6): 143–145. doi: 10.15698/mic2020.06.718. PMID: 32548176; PMCID: PMC7278517.
9. Burden of Fungal Diseases in the United States Centers for disease control and Prevention [Electronic resource]. <https://www.cdc.gov/fungal/cdc-and-fungal/burden.html>.
10. Queiroz-Telles F., Fahal A.H., Falci D.R. et al. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (11): e367–e377. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30306-7. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28774696.
11. Denning D.W., Chakrabarti A. Pulmonary and sinus fungal diseases in non-immunocompromised patients. *Lancet Infect Dis.* 2017 Nov; 17 (11): e357–e366. <http://www.thelancet.com/article/S1473309917303092/fulltext>.
12. Кузикова И.Л., Медведева Н.Г. Оппортунистические грибы-контаминанты среды обитания человека и их потенциальная

- патогенность. Экология человека 2021 (3): 4–14. [Kuzikova I.L., Medvedeva N.G. Opportunistic Fungi as Contaminants of Human Environment and Their Potential Pathogenicity. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)* 2021 (3): 4–14 (In Russ.).]
13. Липницкий А.В., Маркин А.М., Шаров Т.Н. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по особо опасным микозам в мире и прогноз ее развития. Проблемы особо опасных инфекций 2018 (3): 25–31. [Lipnitsky A.V., Markin A.M., Sharov T.N. et al. Current Epidemiological Situation on Particularly Dangerous Mycoses around the World and Forecast of Its Development. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections)* 2018 (3): 25–31 (In Russ.).] doi: 10.21055/0370-1069-2018-3-25-31.
  14. Li Z., Lu G., Meng G. Pathogenic Fungal Infection in the Lung. *Front Immunol.* 2019 Jul 3; 10: 1524. doi: 10.3389/fimmu.2019.01524. PMID: 31333658; PMCID: PMC6616198.
  15. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Фармтек, 2017. 272 [Klimko N.N. *Mycoses: diagnosis and treatment. Guide for doctors.* 3<sup>rd</sup> ed. M.: Pharmtek-2017. 272 (In Russ.).]
  16. McCormick A., Loeffler J., Ebel F. Aspergillus fumigatus: contours of an opportunistic human pathogen. *Cell. Microbiol.* 2010; 12: 1535–1543.
  17. Ben-Ami R., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Enemy of the (immunosuppressed) state: an update on the pathogenesis of Aspergillus fumigatus infection. *Br. J. Haematol.* 2010; 150: 406–417.
  18. Kozlova Y., Frolova E., Uchevatkina A. et al. Diagnostic markers of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with severe asthma. *Mycoses* 2020; 63 (6): 596–603.
  19. Козлова Я.И., Кузнецов В.Д., Климко Н.Н. Грибы рода Aspergillus и хронические заболевания легких. *Врач* 2020; 31 (11): 14–20. [Kozlova Ya., Kuznetsov V., Klimko N. Aspergillus species and chronic lung diseases. *Vrach* 2020; 31 (11): 14–20 (In Russ.).] <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-03>.
  20. Agarwal R., Agarwal A.N., Gupta D., Jindal S.K. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009 Aug; 13 (8): 936–944.
  21. Agarwal R., Chakrabarti A., Shah A. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteriaexternal icon. *Clin. Exp. Allergy* 2013 Aug; 43 (8): 850–873.
  22. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *J. Fungi.* 2016; 2: 13–18.
  23. Knutsen A.P., Slavin R.G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin. Dev. Immunol.* 2011: 843–763.
  24. Wardlaw A.J., Rick E.M., Pur Ozyigit L. et al. New Perspectives in the Diagnosis and Management of Allergic Fungal Airway Disease. *J. Asthma Allergy* 2021 May 25; 14: 557–573. doi: 10.2147/JAA.S251709.
  25. Agarwal R., Chakrabarti A., Shah A. et al. For the ABPA complicating asthma ISHAM working group 2013. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin. Exp. Allergy* 2013; 43 (8): 850–873. doi: 10.1111/cea.12141.
  26. Roboubi A., Audoussat A., Fréalle E. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a multidisciplinary review. *J. Medical Mycology* 2023, 101392. doi: 10.1016/j.mycmed.2023.101392.
  27. Sehgal I.S., Dhooria S., Muthu V. et al. An overview of the available treatments for chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020 Jul; 14 (7): 715–727. doi: 10.1080/17476348.2020.1750956.
  28. Denning D.W., Page I.D., Chakaya J. et al. Case Definition of Chronic Pulmonary Aspergillosis in Resource-Constrained Settings. *Emerg. Infect. Dis.* 2018 Aug; 24 (8): e171312. doi: 10.3201/eid2408.171312.
  29. Николаева Н.Г., Голимбиевская Т.А., Шадривова О.В. и др. Хронический аспергиллез легких под маской периферического новообразования. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2021; 102 (1): 47–56. [Nikolaeva N.G., Golimbievskaya T.A., Shadrivova O.V. et al. Chronic aspergillosis in the guise of peripheral lung eoplasia. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2021; 102 (1): 47–56 (In Russ.).] doi: 10.20862/0042-4676-2021-102-1-47-56.
  30. Николаева Н.Г., Шадривова О.В., Ицкович И.Э., Климко Н.Н. Хронический аспергиллез легких: обзор литературы и демонстрация собственных наблюдений. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2021; 102 (5): 317–328. [Nikolaeva N.G., Shadrivova O.V., Itskovich I.E., Klimko N.N. Chronic pulmonary aspergillosis: literature review and demonstration of own observations. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2021; 102 (5): 317–328 (In Russ.).] <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-317-328>.
  31. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018 May; 24 Suppl. 1: e1–e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
  32. Salzer H.J., Heyckendorf J., Kalsdorf B. et al. Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines. *Mycoses* 2017; 60: 136e42.
  33. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C. et al.; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur. Respir. J.* 2016 Jan; 47 (1): 45–68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
  34. Donnelly P.J., Chen S.C., Carol A. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (6): 1367–1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
  35. Thompson G.R. 3<sup>rd</sup>, Patterson T.F. Pulmonary aspergillosis: recent advances. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 32: 673–681.
  36. Каширская Н.Ю., Шумилов П.В., Семькин С.Ю. и др. Общие рекомендации по диагностике и лечению различных форм легочного аспергиллеза у пациентов с муковисцидозом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2018; 97 (5): 118–130. [Kashirskaya N.Yu., Shumilov P.V., Semykin S.Yu. et al. General recommendations for the diagnosis and treatment of various forms of pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Pediatria n.a. G.N. Speransky.* 2018; 97 (5): 118–130 (In Russ.).] doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-118-130.
  37. Шадривова О.В., Фролова Е.В., Тараскина А.Е., Климко Н.Н. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты инвазивного аспергиллеза. *Журнал инфектологии* 2017; 9 (1): 47–54 [Shadrivova O.V., Frolova E.V., Taraskina A.E., Klimko N.N. Molecular genetic and immunological aspects of invasive aspergillosis. *J. Infectology* 2017; 9 (1): 47–54 (In Russ.).] doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-1-47-54.
  38. Sehgal I.S., Choudhary H., Dhooria S. et al. Is There an Overlap in Immune Response Between Allergic Bronchopulmonary and Chronic Pulmonary Aspergillosis? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 969–974.
  39. Maitre T., Cottinet J., Godet C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: prevalence, favouring pulmonary diseases and prognosis. *Eur. Respir. J.* 2021 [Internet]. European Respiratory Society; 19; 58 (2): 2003345. <https://erj.ersjournals.com/content/early/2021/01/14/13993003.03345-2020>.

40. Osherov N. Interaction of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus* with lung epithelial cells. *Front Microbiol.* 2012 Sep 26; 3: 346.
41. Hammond E.E., McDonald C.S., Vestbo J. The global impact of *Aspergillus* infection on COPD. *BMC Pulm. Med.* 2020 11; 20 (1): 241. doi: 10.1186/s12890-020-01259-8.
42. Henriët S.S., Verweij P.E., Warris A. *Aspergillus nidulans* and chronic granulomatous disease: a unique host-pathogen interaction. *J. Infect Dis.* 2012; 206: 1128–1137.
43. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020 Aug; 81 (2): 266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
44. Vehreschild J.J., Bröckelmann P.J., Bangard C. et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection coinciding with invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Epidemiol Infect.* 2012 Oct; 140 (10): 1848–1852. doi: 10.1017/S0950268811002603.
45. Marr K.A., Platt A., Tornheim J.A. et al. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerg. Infect Dis.* 2021 Jan; 27 (1): 18–25. doi: 10.3201/eid2701.202896.
46. Schauwvlieghe A.F.A.D., Rijnders B.J.A., Philips N. et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6: 782–792. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30274-1.
47. Koehler P., Cornely O.A., Böttiger B.W. et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020 Jun; 63 (6): 528–534. doi: 10.1111/myc.13096.
48. Alanio A., Dellièrè S., Fodil S. et al. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (6): e48–e49. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30237-X.
49. Van Arkel A.L.E., Rijpstra T.A., Belderbos H.N.A. et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (1): 132–135. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1038LE>.
50. White P.L., Dhillon R., Cordey A. et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019-Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (7): e1634–e1644. doi: 10.1093/cid/ciaa1298. PMID: 32860682.
51. Chong W.H., Neu K.P. Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review. *J. Hosp. Infect.* 2021; 113: 115–129. doi: 10.1016/j.jhin.2021.04.012.
52. Liu A., Li Z., Su G. et al. Mycotic infection as a risk factor for COVID-19: A meta-analysis. *Front Public Health.* 2022 Sep 7; 10: 943234. doi: 10.3389/fpubh.2022.943234.
53. Falces-Romero I., Ruiz-Bastián M., Díaz-Pollán B. et al. SARS-CoV-2 Working Group. Isolation of *Aspergillus* spp. in respiratory samples of patients with COVID-19 in a Spanish Tertiary Care Hospital. *Mycoses.* 2020 Aug 4; 63 (11): 1144–1148. doi: 10.1111/myc.13155.
54. Armstrong-James D., Youngs J., Bicanic T. et al. Confronting and mitigating the risk of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Eur. Respir. J.* 2020 Oct 1; 56 (4): 2002554. doi: 10.1183/13993003.02554-2020.
55. Lamoth F., Glampedakis E., Boillat-Blanco N. et al. Incidence of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill COVID-19 patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Dec; 26 (12): 1706–1708. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.010.
56. Bongomin F. Post-tuberculosis chronic pulmonary aspergillosis: An emerging public health concern. *PLoS Pathog.* 2020; 16 (8): e1008742. doi: 10.1371/journal.ppat.1008742.
57. Van Kampen S.C., Wanner A., Edwards M. et al. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. *BMJ Glob. Health.* 2018 Jul 23; 3 (4): e000745. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000745.
58. Hsu D., Irfan M., Jabeen K. et al. Post tuberculosis treatment infectious complications. *Int. J. Infect Dis.* 2020; 92S: S41–S45. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.032.
59. Евсеев П.Ю., Белоказанцева В., Кондакова М.Н. и др. Хронический аспергиллез у пациентов с деструктивным туберкулезом легких. Проблемы медицинской микологии 2018; 20 (4): 24–26. [Evseev P.Yu., Belokazantseva V., Kondakova M.N. et al. Chronic Aspergillosis in patients with destructive pulmonary tuberculosis *Problems of medical mycology* 2018; 20 (4): 24–26 (In Russ.)].
60. Dellièrè S., Angebault C., Fihman V. et al. Concomitant Presence of *Aspergillus* Species and *Mycobacterium* Species in the Respiratory Tract of Patients: Underestimated Co-occurrence? *Front Microbiol.* 2020. 10; 10: 2980. doi: 10.3389/fmicb.2019.02980.
61. Hosseini M., Shakerimoghaddam A., Ghazalibina M., Khaledi A. *Aspergillus* coinfection among patients with pulmonary tuberculosis in Asia and Africa countries: A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Microb Pathog.* 2020; 141:104018. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104018.
62. Naito M., Kurahara Y., Yoshida S. et al. Prognosis of chronic pulmonary aspergillosis in patients with pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease. *Respir. Investig.* 2018; 56: 326–331. doi: 10.1016/j.resinv.2018.04.002.

Поступила в редакцию: 10.02.2023 г.

## Сведения об авторах:

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

Шульгина Марина Владимировна — доктор биологических наук, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; 119991, Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 10; e-mail: m\_shulgina@mail.ru; ORCID 0000-0002-3517-7848.

# Фенотипы хронической обструктивной болезни легких как фактор тяжелого течения новой коронавирусной инфекции

С.Э. Лихоносова, О.В. Лукина, Л.М. Калмансон

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

## Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease as a factor in the severe course of a new coronavirus infection

S. Likhonosova, O. Lukina, L. Kalmanson

Pavlov First St Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

По данным Всемирной организации здравоохранения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — третья причина смерти по всем мире, в 2019 г. от нее умерло 3,23 млн человек. В 2020 г. ряд исследователей продемонстрировали, что в эпителиальных клетках бронхов экспрессия АПФ-2 была значительно повышена у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Текущее курение также было связано с более высокой экспрессией АПФ-2 по сравнению с бывшими курильщиками и никогда не курившими. В ряде исследований приведены данные об отрицательном влиянии ХОБЛ на течение новой коронавирусной инфекции. В ходе работы было обследовано 99 пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией на фоне ХОБЛ: 24 женщины и 75 мужчин со средним возрастом  $69,1 \pm 10,8$  года. Целью работы являлось определение особенностей лучевых проявлений и течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ. При поступлении у 7,1% пациентов выявлена степень КТ-0, у 20,2% — КТ-1, у 41,4% — КТ-2, у 24,2% — КТ-3, у 7,1% — КТ-4. Максимальная степень поражения легочной ткани (за весь период пребывания в стационаре): у 3,0% пациентов КТ-0, у 18,2% — КТ-1, у 24,2% — КТ-2, у 38,4% — КТ-3, у 16,2% — КТ-4.

У 11,1% пациентов развилась тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), у 2,0% — тромбоз глубоких вен. У 28,3% пациентов отмечена вторичная инфекция, у 24,2% — сепсис, у 13,1% — ОРДС, у 16,2% — гидроторакс, у 3,0% — пневмоторакс. У 41,4% пациентов возникла потребность в ИВЛ, у 33,3% пациентов наступил летальный исход. При проведении статистического анализа показано, что новая коронавирусная инфекция у пациентов с бронхитическими фенотипами ХОБЛ протекала тяжелее, чем у пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами. Также пациенты с бронхитическим фенотипом имели в среднем более высокий риск большей максимальной степени поражения легочной ткани (за весь период пребывания в стационаре) по сравнению с пациентами с эмфизематозным и смешанным фенотипами ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, фенотипы ХОБЛ, новая коронавирусная инфекция, «матовое стекло»

### Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third cause of death in the world, from which 3.23 million people died in 2019 according to the World Health Organization. In 2020, J.M. Leung, C.X. Yang, A. Team et al.

demonstrated that the expression of ACE-2 in bronchial epithelial cells was significantly increased in patients with COPD compared to the control group. Current smoking was also associated with higher expression of ACE-2 compared to former smokers and never smokers. A number of studies cite data of negative impact of COPD on the course of a new coronavirus infection. In our work, 99 patients with COPD and a new coronavirus infection were examined: 24 women and 75 men (mean age of  $69.1 \pm 10.8$  years). The aim of the work was to determine the features of radiological patterns and the course of a new coronavirus infection in patients with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. At admission to hospital 7.1% of patients had CT-0, 20.2% — CT-1, 41.4% — CT-2, 24.2% — CT-3, and 7.1% — CT-4. The maximum degree of lung tissue damage (for the entire period of hospital stay): 3.0% of patients — CT-0, 18.2% — CT-1, 24.2% — CT-2, 38.4% —

CT-3, 16.2% — CT-4. 11.1% of patients developed pulmonary embolism, 2.0% — deep vein thrombosis. 28.3% of patients had secondary infection, 24.2% — sepsis, 13.1% — ARDS, 16.2% — hydrothorax, 3.0% — pneumothorax. 41.4% of patients needed a ventilator, 33.3% of patients had a fatal outcome. Statistical analysis showed that a new coronavirus infection in patients with bronchitis phenotype of COPD was more severe than in patients with emphysematous and mixed phenotypes. Also, patients with bronchitis phenotype had a higher risk of a greater maximum degree of lung tissue damage (for the entire period of hospital stay) compared with patients with emphysematous and mixed COPD phenotype.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, phenotypes of COPD, new coronavirus infection, ground-glass opacity

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным предотвратимым поддающимся лечению заболеванием, характеризующимся стойкими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока из-за аномалий дыхательных путей и/или альвеол, обычно вызванных значительным воздействием вредных частиц или газов и зависящих от факторов организма, включая аномальное развитие легких [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ — третья причина смерти по всем мире, в 2019 г. от нее умерло 3,23 млн человек [2].

Воспаление в дыхательных путях и паренхиме легких при ХОБЛ — это усиленный воспалительный ответ на ирританты в мелких дыхательных путях. Именно с накопления воспалительного экссудата в мелких дыхательных путях начинается патологический процесс у пациентов с ХОБЛ. По мере прогрессирования воспалительного процесса утяжеляется и течение заболевания [3].

У больных ХОБЛ воспаление присутствует и в центральных отделах дыхательных путей, что впервые было продемонстрировано еще в 1968 г. [4]. Воспаление приводит к деструкции эластического каркаса легочной паренхимы. Это ведет к слиянию альвеол в один гомогенный мешок и динамическому коллапсу мелких дыхательных путей [5].

Фенотип ХОБЛ — это определенный признак или совокупность признаков, характеризующих клинические симптомы и значимые исходы заболевания (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость про-

грессирования заболевания или смерть). В последние годы пациентов с ХОБЛ подразделяют на группы в зависимости от фенотипа заболевания (эмфизематозный, бронхитический и смешанный).

Пандемия новой коронавирусной инфекции с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2) подняла много вопросов о ведении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, а также о распознавании и дифференциальной диагностике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и ХОБЛ, учитывая сходство симптомов.

По состоянию на январь 2023 г. новой коронавирусной инфекцией с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2) было инфицировано более 666 млн человек по всему миру из более 6,72 млн человек умерли [6]. Учитывая разрушительное воздействие, которое COVID-19 может оказать на легкие, естественно опасаться за пациентов с сопутствующей ХОБЛ.

Анализ сопутствующих заболеваний у 1590 пациентов с COVID-19 по всему Китаю показал, что ХОБЛ имела коэффициент шансов 2,681 (95% ДИ 1,424–5,048;  $p=0,002$ ) для поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких или смерти даже после поправки на возраст и курение [7]. В другом исследовании 62,5% тяжелых случаев имели ХОБЛ в анамнезе (по сравнению только с 15,3% нетяжелых случаев) и 25% умерших были пациентами с ХОБЛ (по сравнению только с 2,8% среди тех, кто выжил). В многоцентровом китайском исследовании пациенты с ХОБЛ составляли 15,7% пациентов в критическом состоянии, и только 2,3% пациентов с умеренным заболеванием ( $p<0,001$ ) [8].

Стоит задуматься, почему пациенты с ХОБЛ, вероятно, имеют более плохой исход при заражении новой коронавирусной инфекцией, даже если их риск заражения с самого начала был невысоким. Недавно появились данные, что у пациентов с ХОБЛ и курильщиков механизм, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетки, может запускаться по-разному. Подобно SARS-CoV (был ответственен за пандемию SARS в 2002–2003 гг.) [9], SARS-CoV-2 2019 содержит спайк-белок оболочки, который иницируется клеточной сериновой протеазой TMPRSS2 для облегчения слияния вируса с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ 2) клетки и последующего входа в клетку [10–13]. В 2020 г. J.M. Leung и соавт. продемонстрировали, что в эпителиальных клетках бронхов экспрессия АПФ-2 была значительно повышена у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой [14]. Текущее курение также было связано с более высокой экспрессией АПФ-2 по сравнению с бывшими курильщиками и никогда не курившими [15–17].

Это подтверждено и другими авторами, связывающими экспрессию АПФ-2 с воздействием никотина [18, 19].

В ряде исследований говорится о том, что ХОБЛ самостоятельно увеличивает риск тяжелого заболевания или смерти в некоторых случаях новой коронавирусной инфекции [20–23], однако есть и противоположные мнения [24–26].

Именно поэтому было предложено учитывать множество факторов повышенного риска тяжелых исходов новой коронавирусной инфекции, включая плохое соблюдение терапии ХОБЛ в прошлом, трудности с самоуправлением, ограниченный доступ к медицинской помощи во время пандемии и сокращение легочного резерва [27, 28].

Таким образом, по текущим данным, пациенты с ХОБЛ не подвергаются значительно повышенному риску заражения новой коронавирусной инфекцией, но это может отражать влияние защитных механизмов. Однако пациенты с ХОБЛ подвержены повышенному риску госпитализации из-за COVID-19 и могут иметь повышенный риск развития тяжелого течения и смерти.

В 2019 г. были рассмотрены первоначальные лучевые проявления COVID-19 и их прогрессирование с течением времени [29]. Пациенты с ХОБЛ и COVID-19 имеют большую распространенность участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», локальных участков консолидации по типу организуемой пневмонии и ретикулярных изменений на КТ, чем пациенты без ХОБЛ [30]. У небольшой группы пациентов с эмфиземой и COVID-19 были выявлены двусторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с зонами консолидации, одна-

ко рентгенологическая картина была изменчивой, и у пациентов преобладали патологические изменения в базальных отделах легких [31]. По данным D.A. Berlin и соавт., пациенты с ХОБЛ подвергаются более высокому риску развития тяжелого COVID-19 [32, 33], а выжившие пациенты часто требовали длительного пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии [34]. Пока в мире не будет доказательств из перспективных исследований, выжившие от тяжелого COVID-19 с ХОБЛ должны рассматриваться как подвергающиеся высокому риску развития «критического заболевания» [35] или «хронического критического заболевания» [36] — тяжелых состояний, связанных не только с острым инфекционным заболеванием, но и с сопутствующими заболеваниями до инфицирования [37].

## Цель

Целью работы было определение особенностей лучевых проявлений и течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ.

## Материалы и методы

В ходе работы было обследовано 99 пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) на фоне хронической обструктивной болезни легких: 24 (24,2%) женщины и 75 (75,8%) мужчин, средний возраст которых составил  $69,1 \pm 0,8$  лет, медианный возраст 70 (59,5–78) лет.

Лучевые исследования были проведены на компьютерном томографе OPTIMA 660, GE. После выполнения нативного сканирования легких в первый день поступления в стационар у всех пациентов оценивались изменения в легочной ткани (наличие и распространенность эмфизематозной перестройки) и бронхах. Обследованные больные были разделены на три группы по фенотипу хронической обструктивной болезни легких (эмфизематозный, бронхитический и смешанный). Также у всех пациентов оценивались лучевые проявления новой коронавирусной инфекции и определялась степень поражения легочной ткани. Всем пациентам было выполнено исследование на определение уровня провоспалительных цитокинов: С-реактивного белка, ферритина, фибриногена, прокальцитонина.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики представлены в виде наблюдаемого числа случаев (относительная частота) для качественных переменных и среднего (стандарт-

ное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных.

Для сравнения групп в отношении категориальных переменных использовался точный тест Фишера, в отношении порядковых переменных — однофакторные модели пропорциональных шансов, в отношении количественных переменных — тест Краскела–Уоллиса (в качестве *post-hoc* метода применяли тест Данна), для корректировки *p*-значений при множественных *post-hoc* сравнениях использовался метод Холма. Для анализа ассоциации изучаемых исходов с возможными предикторами использовались обобщенные линейные регрессионные модели: для бинарных исходов — бинарная логистическая регрессия [в качестве оценки размера эффекта выступало отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% ДИ], для порядковых исходов — модель пропорциональных шансов (в качестве оценки размера эффекта выступало отношение пропорциональных шансов с соответствующими 95% ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

При поступлении у 7 (7,1%) пациентов выявлена степень КТ-0, у 20 (20,2%) — КТ-1, у 41 (41,4%) — КТ-2, у 24 (24,2%) — КТ-3, у 7 (7,1%) — КТ-4. Максимальная степень поражения легочной ткани (за весь период пребывания в стационаре): у 3 (3,0%) пациентов КТ-0, у 18 (18,2%) — КТ-1, у 24 (24,2%) — КТ-2, у 38 (38,4%) — КТ-3, у 16 (16,2%) — КТ-4.

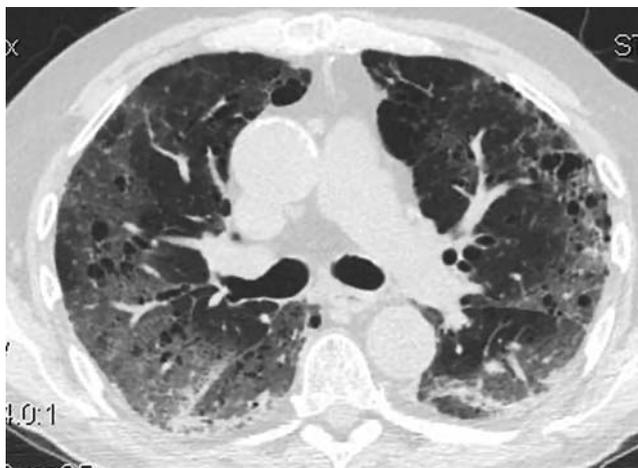
41 (41,4%) пациент был госпитализирован в отделение реанимации. У 11 (11,1%) пациентов развилась ТЭЛА, у 2 (2,0%) — тромбоз глубоких вен. У 28 (28,3%) пациентов отмечена вторичная инфек-

ция, у 24 (24,2%) — сепсис, у 13 (13,1%) — ОРДС, у 16 (16,2%) — гидроторакс, у 3 (3,0%) — пневмоторакс, у 41 (41,4%) пациентов возникла потребность в ИВЛ, у 33 (33,3%) пациентов наступил летальный исход. 15 (15,2%) пациентов получали трансфузии плазмы, 33 (33,3%) принимали противовирусные препараты, 19 (19,2%) пациентам был назначен тоцилизумаб.

Медианная концентрация С-реактивного белка (СРБ) составила 102,6 (41,45–160,2) мг/л, ферритина — 592 (196,95–1370,5) мкг/л, прокальцитонина — 0,2 (0,1–2,1) мкг/л, фибриногена — 5,3 (4,4–7) г/л.

Проведение первого КТ-исследования (при поступлении в стационар) осуществлялось в среднем на  $6,2 \pm 3,3$ -й день заболевания [медианное время — 6 (4–7) дней]. КТ-исследование, при котором у пациентов определялась максимальная степень поражения легочной ткани за весь период пребывания в стационаре, проводилось в среднем на  $7,9 \pm 4,4$ -й день заболеваний [медианное время — 7 (5–11-й) дней] и на  $2,8 \pm 3,2$ -й день госпитализации [медианное время 1 (1–4) день].

При сравнительном анализе нами была выявлена статистически значимая ассоциация фенотипа ХОБЛ и степени поражения легочной ткани при поступлении (табл. 1, рис. 2), пациенты с бронхитическим фенотипом имели более тяжелое течение по сравнению с пациентами с эмфизематозным (ОШ 4,51 [95% ДИ 1,77; 11,48];  $p = 0,0016$ ) и смешанным фенотипами (ОШ 4,52 [95% ДИ 1,60; 12,80];  $p = 0,0045$ ). Также пациенты с бронхитическим фенотипом имели в среднем более высокий риск большей максимальной степени поражения легочной ткани по сравнению с пациентами с эмфизематозным (ОШ 4,31 [95% ДИ 1,66; 11,16];  $p = 0,0026$ ) и смешанным (ОШ 6,49 [95% ДИ 2,23; 18,89];  $p = 0,0006$ ) фенотипами (рис. 3).



а

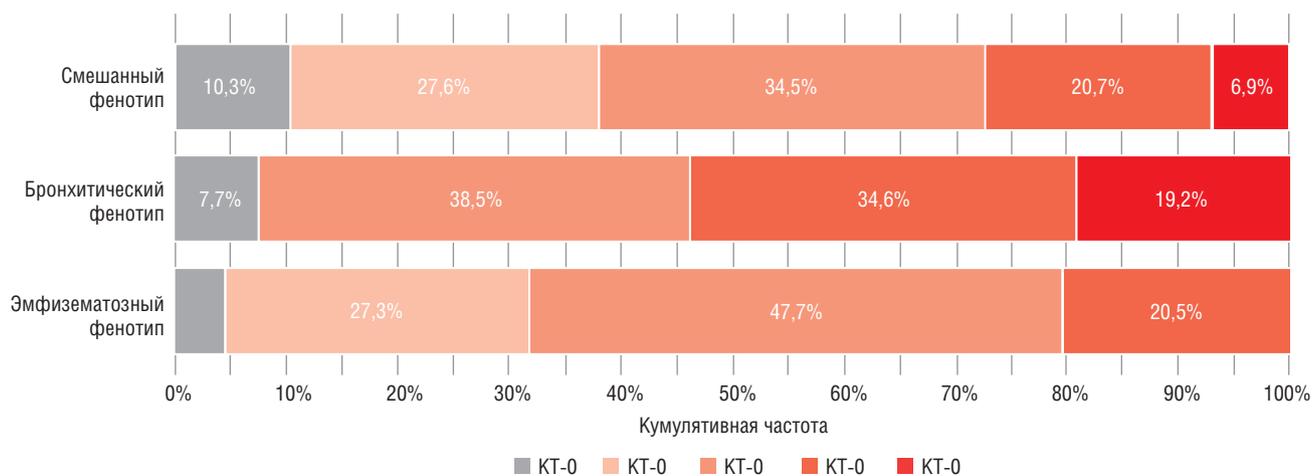


б

**Рис. 1.** МСКТ пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией на фоне эмфизематозного (а) и бронхитического (б) фенотипов ХОБЛ. Одинаковая сатурация не коррелирует с протяженностью (степенью) поражения легочной ткани (у обоих пациентов уровень  $SpO_2$  составлял 75%)

**Степень поражения легочной ткани в зависимости от фенотипа ХОБЛ**

Степень поражения легочной ткани	Эмфизематозный фенотип (n=44)	Бронхитический фенотип (n=26)	Смешанный фенотип (n=29)	p
При поступлении	–	–	–	0,0027
КТ-0	2 (4,5%)	2 (7,7%)	3 (10,3%)	
КТ-1	12 (27,3%)	0 (0%)	8 (27,6%)	
КТ-2	21 (47,7%)	10 (38,5%)	10 (34,5%)	
КТ-3	9 (20,5%)	9 (34,6%)	6 (20,7%)	
КТ-4	0 (0%)	5 (19,2%)	2 (6,9%)	
Максимальная	–	–	–	0,001
КТ-0	1 (2,3%)	1 (3,8%)	1 (3,4%)	
КТ-1	8 (18,2%)	1 (3,8%)	9 (31,0%)	
КТ-2	12 (27,3%)	4 (15,4%)	8 (27,6%)	
КТ-3	21 (47,7%)	10 (38,5%)	7 (24,1%)	
КТ-4	2 (4,5%)	10 (38,5%)	4 (13,8%)	



**Рис. 2.** Степень поражения легочной ткани при поступлении в зависимости от фенотипа ХОБЛ



**Рис. 3.** Максимальная степень поражения легочной ткани (за весь период пребывания в стационаре) в зависимости от фенотипа ХОБЛ

Таблица 2

## Концентрация маркеров воспаления в зависимости от фенотипа ХОБЛ

Маркер	Эмфизематозный фенотип (n=44)	Бронхитический фенотип (n=26)	Смешанный фенотип (n=29)	p
C-реактивный белок, мг/л	66,1 (20,1–117,1)	132,5 (81–247,5)	135 (50,5–180,8)	<b>0,0013</b>
Ферритин, мкг/л	732,5 (201,5–1446,8)	514,5 (185,2–954,5)	571 (283–1343)	0,7852
Прокальцитонин, мкг/л	0,17 (0,1–0,4)	1,45 (0,2–3,53)	0,2 (0,1–0,9)	<b>0,0383</b>
Фибриноген, г/л	5,3 (4,4–6,8)	5,6 (5–7,6)	5 (3,2–6,7)	0,1578

Таблица 3

## Результаты анализа ассоциации концентрации маркеров (удвоение концентрации) воспаления со степенью поражения легочной ткани при поступлении в зависимости от фенотипа ХОБЛ

Маркер воспаления	Эмфизематозный фенотип		Смешанный фенотип		Бронхитический фенотип	
	ОШ [95%ДИ]	p	ОШ [95%ДИ]	p	ОШ [95%ДИ]	p
C-реактивный белок	1,22 [0,88; 1,72]	0,2325	2,26 [1,41; 3,92]	<b>0,0015</b>	2,23 [1,32; 4,17]	<b>0,0051</b>
Ферритин	0,83 [0,62; 1,10]	0,2048	1,18 [0,86; 1,64]	0,3151	0,77 [0,52; 1,12]	0,1745
Прокальцитонин	0,97 [0,85; 1,11]	0,6958	1,13 [0,98; 1,31]	0,1033	1,42 [1,12; 1,85]	<b>0,0052</b>
Фибриноген	1,23 [0,40; 3,91]	0,7161	1,36 [0,50; 3,85]	0,5488	2,66 [0,55; 14,11]	0,2324

При сравнительном анализе (табл. 2) было установлено, что пациенты с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ имели статистически значимо более низкую концентрацию СРБ по сравнению с пациентами с бронхитическим и смешанным фенотипами ( $p=0,002$  и  $0,026$  соответственно) (рис. 3), а также статистически значимо меньшую концентрацию прокальцитонина по сравнению с пациентами с бронхитическим фенотипом  $p=0,0343$  — рис. 4.

Статистически значимой ассоциации концентрации маркеров воспаления с характером эмфиземы у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ выявлено не было.

В табл. 3 представлены результаты анализа ассоциации концентрации маркеров воспаления со степенью поражения легочной ткани при поступлении в зависимости от фенотипа ХОБЛ. Удвоение концентрации СРБ было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани при поступлении в среднем в 2,26 раза (95% ДИ 1,41; 3,92;  $p=0,0015$ ) у пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ и в 2,23 раза (95% ДИ 1,32; 4,17;  $p=0,0051$ ) у пациентов с бронхитическим фенотипом, при этом в группе пациентов с эмфизематозным фенотипом статистически значимой ассоциации выявлено не было, различия в силе ассоциации были статистически значимыми ( $p=0,0187$ ). Увеличение концентрации прокальцитонина было статистически значимо ассо-

цировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани при поступлении в среднем в 1,42 раза (95% ДИ 1,12; 1,85;  $p=0,0052$ ) у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, различия между группами в силе ассоциации были статистически значимыми ( $p=0,0114$ ).

Увеличение концентрации СРБ в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани в среднем в 1,95 раза (95% ДИ 1,22; 3,41;  $p=0,0102$ ) у пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ и в 1,66 раза (95%ДИ: 1; 2,81;  $p=0,0487$ ) у пациентов с бронхитическим фенотипом, при этом в группе пациентов с эмфизематозным фенотипом статистически значимой ассоциации выявлено не было, различия в силе ассоциации были статистически значимыми ( $p=0,0226$ ). Также была выявлена тенденция к наличию связи удвоения концентрации прокальцитонина с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани у пациентов со смешанным и бронхитическим фенотипами ХОБЛ (табл. 4), при этом различия между группами в силе ассоциации не были статистически значимыми ( $p=0,3308$ ).

В табл. 5 представлен сравнительный анализ КТ-признаков в зависимости от фенотипа ХОБЛ. У пациентов с эмфизематозным и бронхитическим фенотипами ХОБЛ при проведении КТ-исследования, при котором определялась максимальная степень

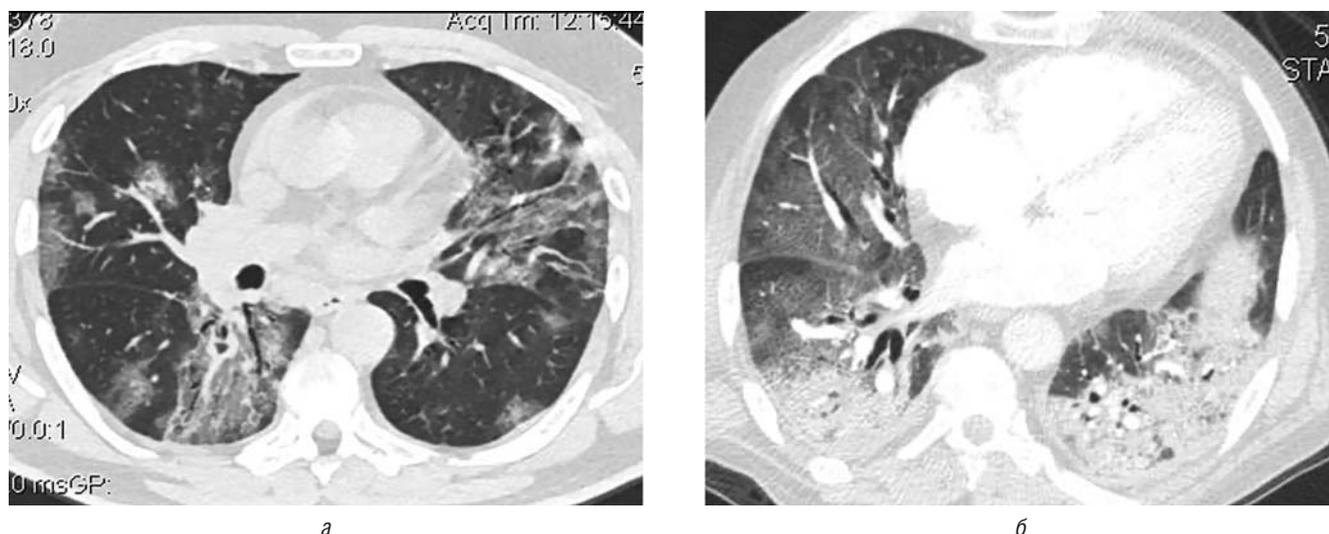


Рис. 4. МСКТ пациентов с эмфизематозным (а) и бронхитическим (б) фенотипами хронической обструктивной болезни легких

Таблица 4

Результаты анализа ассоциации концентрации маркеров (удвоение концентрации) воспаления максимальной степени поражения легочной ткани (за весь период пребывания в стационаре) в зависимости от фенотипа ХОБЛ

Маркер воспаления	Эмфизематозный фенотип		Смешанный фенотип		Бронхитический фенотип	
	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
С-реактивный белок	1,02 [0,74;1,39]	0,9137	1,95 [1,22;3,41]	<b>0,0102</b>	1,66 [1,00;2,81]	<b>0,0487</b>
Ферритин	1,09 [0,83;1,43]	0,5286	1,30 [0,95;1,84]	0,1207	1,09 [0,75;1,59]	0,662
Прокальцитонин	1,06 [0,93;1,23]	0,3816	1,14 [0,98;1,34]	<b>0,0872</b>	1,24 [1,00;1,57]	<b>0,0609</b>
Фибриноген	1,80 [0,57;5,95]	0,3186	2,13 [0,76;6,54]	0,1616	1,23 [0,26;6,14]	0,7965

Таблица 5

Рентгенологические признаки новой коронавирусной инфекции в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких

Признак	Все пациенты (n=99)	Эмфизематозный фенотип (n=44)	Бронхитический фенотип (n=26)	Смешанный фенотип (n=29)	p
<b>Первое КТ-исследование при поступлении в стационар</b>					
«Матовое стекло»	90 (90,9%)	42 (95,5%)	24 (92,3%)	24 (82,8%)	0,2051
«Матовое стекло» + ретикулярные изменения	65 (65,7%)	27 (61,4%)	21 (80,8%)	17 (58,6%)	0,1679
Пневмония	32 (32,3%)	17 (38,6%)	10 (38,5%)	5 (17,2%)	0,1186
<b>КТ-исследование с максимальной степенью поражения легочной ткани</b>					
«Матовое стекло»	96 (97,0%)	43 (97,7%)	25 (96,2%)	28 (96,6%)	>0,9999
«Матовое стекло» + ретикулярные изменения	74 (74,7%)	34 (77,3%)	22 (84,6%)	18 (62,1%)	0,1554
Пневмония	41 (41,4%)	22 (50%)	12 (46,2%)	7 (24,1%)	0,0751

поражения легочной ткани, с одинаковой частотой выявлялись участки консолидации по типу организуемой пневмонии.

## Выводы

При сравнительном анализе нами была выявлена статистически значимая ассоциация фенотипа ХОБЛ и распространенности поражения легочной ткани при поступлении: пациенты с бронхитическим фенотипом имели более тяжелое течение по сравнению с пациентами с эмфизематозным и смешанным фенотипами, пациенты с бронхитическим фенотипом имели в среднем более высокий риск большей максимальной степени поражения легочной ткани (за весь период пребывания в стационаре) по сравнению с пациентами с эмфизематозным и смешанным фенотипами.

Удвоение концентрации СРБ в среднем в 2,23 раза и увеличение концентрации прокальцитонина в среднем в 1,42 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани при поступлении у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. Увеличение концентрации СРБ и прокальцитонина в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани в среднем в 1,95 раза у пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ и в 1,66 раза у пациентов с бронхитическим фенотипом. Установлена тенденция к большей частоте выявления участков консолидации по типу организуемой пневмонии у пациентов с эмфизематозным и бронхитическим фенотипом ХОБЛ на КТ-исследовании, при котором определялась максимальная степень поражения легочной ткани.

## Список литературы

- Global initiative for chronic obstructive lung disease — global initiative for chronic obstructive lung disease. GOLD. <https://goldcopd.org/>. Published December 5, 2022. Accessed February 6, 2023.
- Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). World Health Organization. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). Accessed February 6, 2023.
- Barnes P.J. Small Airways in COPD. *New England Journal of Medicine* 2004; 350 (26): 2635–2637. doi: 10.1056/nejmp048102.
- Hogg J.C., Macklem P.T., Thurlbeck W.M. Site and Nature of Airway Obstruction in Chronic Obstructive Lung Disease. *New England Journal of Medicine*. 1968; 278 (25): 1355–1360. doi: 10.1056/nejm196806202782501.
- Mitzner W. Emphysema — A Disease of Small Airways or Lung Parenchyma? *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(17): 1637–1639. doi: 10.1056/nejme1110635.
- <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>.
- Guan W-jie, Liang W-hua, Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *European Respiratory Journal*. 2020; 55(5): 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Feng Y., Ling Y., Bai T. et al. COVID-19 with different severities: A multicenter study of clinical features. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020; 201(11): 1380–1388. doi: 10.1164/rccm.202002-0445oc.
- Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965): 450–454. doi: 10.1038/nature02145.
- 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). doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-COV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*. 2020; 5(4): 562–569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
- Walls A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-COV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020; 181 (2). doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
- Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798): 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Leung J.M., Yang C.X., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19. *European Respiratory Journal* 2020; 55 (5): 2000688. doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
- Cai G., Bossé Y., Xiao F. et al. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-COV-2. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020; 201 (12): 1557–1559. doi: 10.1164/rccm.202003-0693le.
- Li G., He X., Zhang L. et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *Journal of Autoimmunity*. 2020; 112: 102463. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102463.
- Zhang H., Rostami M.R., Leopold P.L. et al. Expression of the SARS-COV-2 ace2 receptor in the human airway epithelium. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020; 202 (2): 219–229. doi: 10.1164/rccm.202003-0541oc.
- Leung J.M., Yang C.X., Sin D.D. COVID-19 and nicotine as a mediator of ace-2. *European Respiratory Journal*. 2020; 55 (6): 2001261. doi: 10.1183/13993003.01261-2020.
- Russo P., Bonassi S., Giacconi R. et al. COVID-19 and smoking: Is nicotine the hidden link? *European Respiratory Journal*. 2020; 55 (6): 2001116. doi: 10.1183/13993003.01116-2020.
- Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC who clinical characterisation protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020; m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
- Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respiratory Medicine*. 2020; 167: 105941. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105941.
- Grasselli G., Greco M., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine*. 2020; 180 (10): 1345–1355. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.

23. Singh A.K., Gillies C.L., Singh R. et al. Prevalence of CO-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020; 22 (10): 1915–1924. doi: 10.1111/dom.14124.
24. Hippisley-Cox J., Tan P.S., Coupland C. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: Cohort study including 8.3 million people. *Heart*. 2020; 107 (2). doi: 10.1136/heartjnl-2020-318312.
25. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
26. Gupta S., Hayek S.S., Wang W. et al. STOP-COVID Investigators. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Internal Medicine*. 2020; 180 (11): 1436. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3596.
27. Elbeddini A., Tayefehchamani Y. Amid COVID-19 pandemic: Challenges with access to care for COPD patients. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2021; 17 (1): 1934–1937. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.06.002.
28. Press V.G., Gershon A.S., Sciurba F.C., Blagev D.P. Concerns about coronavirus disease-related collateral damage for patients with COPD. *Chest*. 2020; 158 (3): 866–868. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.549.
29. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *American Journal of Roentgenology*. 2020; 215 (1): 87–93. doi: 10.2214/ajr.20.23034.
30. Wu F., Zhou Y., Wang Z. et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: A Multi-center, retrospective, Observational Study. *Journal of Thoracic Disease*. 2020; 12 (5): 1811–1823. doi: 10.21037/jtd-20-1914.
31. Tittaferante S., Gupta R., Kim V. Thoracic computed tomography features of coronavirus disease 2019 patients with emphysema. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2020; 7 (3): 290–296. doi: 10.15326/jcopdf.7.3.2020.0166.
32. Berlin D.A., Gulick R.M., Martinez F.J. Severe COVID-19. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(25): 2451–2460. doi: 10.1056/nejmcp2009575.
33. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15(5). doi: 10.1371/journal.pone.0233147.
34. Berlin D.A., Gulick R.M., Martinez F.J. Severe COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(25): 2451–2460. doi: 10.1056/nejmcp2009575.
35. Hosey M.M., Needham D.M. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nature Reviews Disease Primers* 2020; 6 (1). doi: 10.1038/s41572-020-0201-1.
36. Lamas D. Chronic critical illness. *New England Journal of Medicine* 2014; 370 (2): 175–177. doi: 10.1056/nejmms1310675.
37. Herridge M.S., Chu L.M., Matte A. et al. The recover program: Disability Risk Groups and 1-year outcome after 7 or more days of mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016; 194 (7): 831–844. doi: 10.1164/rccm.201512-2343oc.

Поступила в редакцию: 20.02.2023 г.

### Сведения об авторах:

*Лихоносова Софья Эдуардовна* — аспирант кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: likhonosova.s@mail.ru; ORCID 0000-0002-8351-065X;

*Лукина Ольга Васильевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, руководитель научно-клинического центра лучевой диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: griluk@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0882-2936;

*Калмансон Лев Михайлович* — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 5 научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Центра по лечению коронавирусной инфекции Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: lev.kalmanson@gmail.com; ORCID 0000-0001-5991-0015.

# Влияние адаптационных возможностей организма на клиническое течение локализованного пародонтита травматической этиологии

А.И. Какабадзе<sup>1</sup>, Ю.Ф. Семиглазова<sup>2</sup>, А.В. Смирнова<sup>1</sup>, Д.А. Кузьмина<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

## Impact of adaptative capabilities of the organism on the clinical course of localised periodontitis of traumatic etiology

A. Kakabadze<sup>1</sup>, Yu. Semiglazova<sup>2</sup>, A. Smirnova<sup>1</sup>, D. Kuzmina<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>2</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>3</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>4</sup>St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

**Введение.** Развитие и выраженность хронического пародонтита сопряжены со слабым системным воспалением в организме. Отягощающими факторами являются соматические заболевания (болезни сердечно-сосудистой, эндокринной, мочевыделительной и других систем) и нарушения метаболизма, возраст, наличие вредных привычек. Изменение биохимических показателей крови при локализованном пародонтите изучено мало. Вопрос течения заболевания тканей пародонта на фоне вялотекущего системного воспалительного ответа и малозаметной общей реакции систем и органов является актуальным для определения возможной реакции организма в ответ на болезнь.

**Цель:** выявление факторов, определяющих адаптационные резервы организма, и оценка их эффекта

на развитие локализованного пародонтита травматической этиологии (ЛПТЭ).

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали пациенты с локализованным пародонтитом травматической этиологии легкой и средней степени тяжести (45–75 лет), которым проводили оценку адаптационной реакции организма на основании концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови, изучения клинического анализа и расчета энтропии лейкоцитарной формулы крови. **Результаты.** Одним из факторов, косвенно влияющих на течение локализованного пародонтита и приводящих к развитию заболевания средней степени тяжести, является старение организма. Статистически значимо увеличилось количество палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов при средней степени тяжести заболевания

по сравнению с легким течением локализованного пародонтита. Выявлена напряженная адаптационная реакция организма при средней степени тяжести локализованного пародонтита травматической этиологии. Незначительно повышенный уровень С-реактивного белка в сыворотке крови в пределах 3–10 мг/л вносил вклад в увеличение риска развития локализованного пародонтита средней степени тяжести в 1,74 раза по сравнению с клинической группой с концентрацией С-реактивного белка ниже 3 мг/л. Исследование содержания С-реактивного белка в крови пациентов с ЛПТЭ можно использовать для оценки прогрессирования течения болезни, появления возможных осложнений и рецидива в ближайшем будущем. **Заключение.** Повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и изменение энтропии лейкоцитарной формулы крови свидетельствуют о нарушении основных гомеостатических параметров, а также снижении адаптационных возможностей организма. Определение данных показателей до лечения дает возможность прогнозировать течение и исход локализованного пародонтита травматической этиологии.

**Ключевые слова:** прогнозирование тяжести течения, локализованный пародонтит травматической этиологии

### Summary

The development and severity of chronic periodontitis are associated with weak systemic inflammation in the body. Aggravating factors are somatic diseases (diseases of cardiovascular, endocrine, urinary and other systems) and metabolic disorders, age, as well as bad habits. Changes in blood biochemical parameters in localized periodontitis have been little studied. The course of periodontal tissue disease against the background of a sluggish systemic inflammatory response and an inconspicuous general reaction of systems and organs is relevant for

determining the possible reaction of the body in response to the disease. **Objective:** Identify factors that determine the adaptive reserves of the body, and assessment of their influence on the course of localized periodontitis of traumatic etiology (LPTE). **Material and methods:** the study involved patients with localized periodontitis of traumatic etiology of mild and moderate severity (45–75 years), their adaptive response was determined on the basis of C-reactive protein level in the blood serum, clinical analysis and calculation of the entropy of the leukocyte blood count. **Results:** one of the factors indirectly leading to the development of localized periodontitis of moderate severity is the aging of the organism. With moderate severity of localized periodontitis, a statistically significant increase in the number of monocytes and stab neutrophils was recorded compared with mild LPTE. A tense reaction of adaptation was detected in patients with moderate LPTE (72.3%), while in patients with mild LPTE, adaptive reactions were normal (62.8%). The content of C-reactive protein in the blood serum within the preclinical range (3–10 mg/l) contributed to an 1.74 times increase in the risk of developing moderately severe localized periodontitis compared with the clinical group with a C-RP concentration below 3 mg/l. The study of the content of C-reactive protein in the blood of patients with LPTE can be used to assess the progression of the course of the disease, the appearance of possible complications and relapse in the near future. **Conclusion:** an increase in the level of C-reactive protein in the blood serum and a change in the entropy of the leukocyte blood count indicate a violation of the main homeostatic parameters, as well as a decrease in the adaptive capabilities of the body. The determination of these indicators before treatment makes it possible to predict the course and outcome of localized periodontitis of traumatic etiology.

**Key words:** disease severity prediction, localized periodontitis of traumatic etiology

### Введение

Установлено, что пародонтит сопровождается слабым воспалительным процессом в организме, который оценивается с помощью определения уровня интерлейкина-1 $\beta$ , С-реактивного белка (СРБ). Хроническое течение пародонтита сопровождается повышением этих воспалительных маркеров [1]. При этом интенсивно проводимое лечение пародонтита вызывает кратковременное увеличение острого воспаления, тогда как значительное уменьшение воспаления до 6 мес наблюдается при проведении лечения в несколько приемов [2].

Сопутствующие заболевания пациента, такие как ожирение или избыточная масса тела, сахарный диабет 2-го типа, тесно взаимосвязаны с состоянием тканей пародонта. Такие состояния отягощают течение пародонтита [3–6]. При этом у женщин чаще, чем у мужчин, пародонтальные ткани находятся в клинически здоровом состоянии, но в то же время у них зафиксированы более высокие системные уровни маркеров воспаления, что связано с большим распространением ожирения среди женщин [7].

Пародонтит определяется как потенциальный фактор риска для развития системной патологии, например сердечно-сосудистой системы, поскольку он

связан с патогенезом атеросклеротической бляшки (атеросклероза). В этом случае высокочувствительный СРБ (hs-CRP) и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2) являются сывороточными биомаркерами стабильности атеросклеротического процесса [8]. Возможный промежуточный патогенетический механизм связан с повышением СРБ у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [9]. У таких пациентов повышается уровень СРБ >5 мг/л. При этом в исследованиях наблюдали большую потерю эпителиального прикрепления [9]. Пациенты с различными соматическими заболеваниями (сердечно-сосудистой системы, болезни мочевыделительной системы, эндокринной системы) и хроническим течением пародонтита как инфекционного процесса могут иметь неблагоприятные исходы основного заболевания из-за наличия системного воспаления в организме. Среди пациентов с острым или транзиторным инфарктом миокарда пародонтит достаточно распространен [10, 11].

Относительно патофизиологических изменений в костной ткани альвеолярных отростков челюстей установлено, что СРБ ингибирует остеогенез и запускает остеокластогенез путем активации внутриклеточного сигнального пути (PI3K/AKT) [12]. Концентрация уровня СРБ в сыворотке крови в исследованиях *in vitro* превышала нормальные уровни в 1,31 раза, что является показателем иммуновоспалительного ответа, возникающего на хроническое воспаление в тканях пародонта [13].

Обнаружено, что у пациентов после трансплантации повышение уровня сывороточного СРБ связано с хроническим пародонтитом [14].

Изучено влияние возраста на возникновение пародонтита и его осложнений [15, 16]. Стремительное старение населения, увеличение продолжительности жизни делают необходимой своевременную диагностику заболевания для предотвращения возможных осложнений. Увеличение частоты пародонтита с хронологическим возрастом не всегда пропорционально, что связано с понятием биологического возраста человека и наличием сопутствующих соматических заболеваний, которые определяют выраженность заболевания [17].

Увеличение распространенности пародонтита и более тяжелое его течение наблюдаются в возрасте старше 50 лет [18]. С увеличением биологического возраста иммунная система претерпевает качественные и количественные изменения [19]. Этот процесс, называемый иммуносенсбилизацией, означает прогрессирующее изменение иммунной системы, приводящее к повышенной чувствительности к инфекционным процессам, аутоиммунным заболеваниям, возникновению новообразований. Данное состояние

является отражением продолжительной антигенной стимуляции в сочетании с воздействием на организм стрессовых факторов [19].

Метаболический синдром, сочетающий три или более признаков (абдоминальное ожирение — окружность талии более 94 см у мужчин и 80 см у женщин, артериальное давление выше 130/80 мм рт.ст., повышенный уровень холестерина и триглицеридов в крови, повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови более 6,1 ммоль/л), способствует увеличению количества провоспалительных факторов в тканях пародонта, особенно если не проводится контроль течения сахарного диабета. Исследователи предполагают наличие биологического патогенеза, при котором имеются изменения в микробиоме тканей пародонта и увеличение циркуляции TNF- $\alpha$ , СРБ и медиаторов оксидативного стресса [20–22]. Повышение уровня СРБ является свидетельством активации резервных возможностей организма.

Существуют данные, сообщающие, что при хроническом воспалении в организме (хронический бронхит у курильщиков, злоупотребление алкоголем) уровень СРБ может повышаться до 25 мг/л, при беременности до 20 мг/л [23–25], особенно у пациентов старше 30 лет [26]. Интенсивные спортивные тренировки и заместительная гормональная терапия также могут незначительно повысить концентрацию СРБ [27, 28].

В плане оценки состояния здоровья пациентов с пародонтитом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы длительное по времени повышение уровня СРБ до 10–15 мг/л у больных в возрасте старше 40 лет является достоверным и важным признаком развития атеросклероза по сравнению с высокой концентрацией липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

## Цель

Выявление факторов, определяющих адаптационные резервы организма, и оценка их эффекта на развитие локализованного пародонтита травматической этиологии.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали пациенты с локализованным пародонтитом травматической этиологии в возрасте 45–75 лет [n=169 человек (25 мужчин и 144 женщины)]. У 102 человек зафиксирован ЛПТЭ легкой степени тяжести, у 67 пациентов — ЛПТЭ средней степени тяжести. Всем пациентам был выполнен общий анализ крови (определяли содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов), а также оценивали состояние лейкоцитарной системы

по характеру лейкоцитарной формулы и по общему количеству лейкоцитов. Для определения уровня напряжения процессов адаптации организма, выявления дисбаланса лейкоцитарной системы изучали интегральный показатель периферической крови (проводили расчет энтропии лейкоцитарной формулы) [29]. Нормальному значению ЭЛФК соответствовали значения от 56 до 67%, напряжение адаптационных возможностей выявлялось при значении от 67 до 75%, неудовлетворительная адаптация — более 75%.

Также исследовали уровень СРБ в сыворотке крови. Забор биоматериала и выполнение автоматизированного клинического и биохимического анализов крови для всех пациентов осуществляли в равных условиях в сертифицированных лабораториях, для определения концентрации СРБ использовали метод определения стандартного и высокочувствительного СРБ.

Статистическую обработку данных исследования проводили с помощью пакета программ Statistica10.0 (StatSoft, Россия). Вид распределения данных определяли с использованием критерия Шапиро–Уилка, критерия Пирсона, точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$ .

## Результаты исследования

В результате исследования установили, что доля ЛПТЭ легкой степени тяжести в возрастной группе пациентов 45–60 лет была в 2 раза больше, чем заболевания средней степени тяжести. В то время как в группе пациентов 61–75 лет количество пациентов с легкой и средней степенью тяжести было практически поровну (табл. 1).

Таким образом, старение является одним из корректирующих течение заболевания фактором, косвенно приводящих к развитию заболевания средней степени тяжести.

Проведенный анализ показателей периферической крови у пациентов с локализованным пародонтитом не выявил статистически значимых различий с референсным интервалом, но позволил сделать следующие заключения.

Значения показателей периферической крови у пациентов с ЛПТЭ разной степени тяжести находились в пределах нормальных значений (внутри референсного диагностического уровня). Но у пациентов

Таблица 1

### Возрастная структура пациентов с легкой и средней степенью тяжести локализованного пародонтита травматической этиологии

Возрастная группа	Степень тяжести						Всего (n=169)		
	легкая (n=102)			средняя (n=67)			абс.	%	95% ДИ
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ			
45–60 лет	81	79,4	70,6–86,1	45	67,2	55,3–77,2	126	74,6	67,5–80,5
61–75 лет	21	20,6	13,9–29,4	22	32,8	22,8–44,7	43	25,4	19,5–32,5
$\chi^2=3,20; p=0,074$									

Таблица 2

### Показатели периферической крови пациентов с локализованным пародонтитом травматической этиологии в зависимости от клинического течения заболевания (M±σ)

Показатель крови	Норма	Легкая степень тяжести (n=102)	Средняя степень тяжести (n=67)	p
Эозинофилы, %	0,5–5	2,3±0,43	3,2±0,98	<0,001
Нейтрофилы палочкоядерные, %	1–6	2,4±0,95	5,4±1,47	<0,001
Нейтрофилы сегментоядерные, %	47–72	51,1±12,31	51,2±9,48	0,95
Лимфоциты, %	19–37	39,1±7,22	31,5±5,41	<0,001
Моноциты, %	3–11	5,0±1,56	8,7±2,12	<0,001
Число лейкоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	4–9	6,6±1,35	6,5±1,06	0,59

Таблица 3

### Энтропия лейкоцитарной формулы крови в различных группах обследуемых (M±σ)

Показатель	Легкая степень тяжести (n=102)	Средняя степень тяжести (n=67)	p
Энтропия лейкоцитарной формулы крови, %	62,8±14,9	72,3±21,12	0,0017

с ЛПТЭ средней степени тяжести наблюдали статистически значимое увеличение количества моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов относительно пациентов с легкой степенью ЛПТЭ (табл. 2).

Выявленные в ходе исследования соматические заболевания у пациентов с локализованным пародонтитом травматической этиологии (значимое место среди которых занимали заболевания сердечно-сосудистой системы) обусловили нарушения гомеостатических параметров в организме и в связи с этим снижение адаптационной реакции пациентов. Определение адаптационных возможностей организма на основе анализа энтропии лейкоцитарной формулы крови показало, что при легкой степени тяжести заболевания адаптационные реакции были в норме (относительная энтропия от 56 до 67%), при средней степени тяжести локализованного пародонтита показатель ЭЛФК был равен 72,3% и характеризовал напряжение адаптационной реакции (табл. 3).

Также был выполнен анализ частоты распределения уровней адаптации в разных клинических группах пациентов с ЛПТЭ, диагностируемых по ЭЛФК. Установлено, что нормальные показатели ЭЛФК у пациентов с легкой степенью тяжести ЛПТЭ регистрировали в 69,6% случаев, а при средней степени тяжести ЛПТЭ — в 43,3%.

Напряжение реакции адаптации выявлено у 30,4% пациентов при легкой и у 50,7% пациентов со средней степенью тяжести локализованного пародонтита травматической этиологии. И только у 6% пациентов со средней степенью тяжести локализованного пародонтита зафиксировали состояние неудовлетворительной реакции адаптации.

Определена значимая связь типа реакции адаптации со степенью тяжести ЛПТЭ ( $\chi^2=15,18$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 4).

Неудовлетворительный тип реакции адаптации (ЭЛФ=3) увеличивает риск развития локализованного пародонтита средней степени тяжести в 3,45 раза (RR=1,80 [1,23–2,65];  $p=0,0026$ ), напряженный тип реакции адаптации в 1,8 раза (RR=3,45 [2,54–4,69];  $p<0,001$ ), что необходимо учитывать при планировании комплексного лечения заболевания.

В результате исследования выявлена статистически значимая корреляционная связь между концентрацией СРБ и величиной ЭЛФК ( $r=0,33$ ;  $p<0,001$ ), которая подтверждает, что увеличение величины ЭЛФК, характерной для напряженного и неудовлетворительного типа адаптации, сопровождается повышением концентрации СРБ. Однако при этом более 50% пациентов с легкой степенью тяжести (табл. 5), 48,7% пациентов при напряженном типе адаптации и все

Таблица 4

**Распределение значений энтропии лейкоцитарной формулы крови у пациентов с локализованным пародонтитом травматической этиологии на диагностической матрице уровней адаптации организма (%)**

Уровень ЭЛФК	Легкая степень тяжести			Средняя степень тяжести			p	RR и 95% ДИ
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ		
Норма	71	69,6	60,1–77,7	29	43,3	32,1–55,2	<0,001	Референсный уровень
Напряжение	31	30,4	22,3–39,9	34	50,7	39,1–62,3	0,0078	1,80 [1,23–2,65]; $p=0,0026$
Неудовлетворительная адаптация	0	0	0,0–3,6	4	6,0	2,3–14,4	0,023*	3,45 [2,54–4,69]; $p<0,001$
Итого	102	100,0		67	100,0			
$\chi^2=15,18$ ; $p<0,001$ ; $C=0,35$								

\* Значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях — значимость критерия  $\chi^2$ .

Таблица 5

**Концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с локализованным пародонтитом травматической этиологии легкой степени тяжести в зависимости от типа реакции адаптации**

Уровень СРБ	Уровень ЭЛФ						p	RR и 95% ДИ
	норма			напряжение				
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ		
До 3 мг/л	75	100,0	95,1–100,0	11	40,7	24,5–59,3	<0,001*	7,82 [4,50–13,58]; $p<0,001$
3–10 мг/л	0	0,0	0,0–4,9	16	59,3	40,7–75,5		
Итого	75	100,0		27	100,0			

\* Значимость точного критерия Фишера.

**Концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с локализованным пародонтитом травматической этиологии средней степени тяжести в зависимости от типа реакции адаптации**

Уровень СРБ	Уровень ЗЛФ						RR и 95% ДИ (относительно уровня «норма»)	
	норма (1) (n=24)		напряжение (2) (n=39)		неудовлетворительная (3) (n=4)		напряжение	неудовлетворительная
	абс.	%	абс.	%	абс.	доля		
До 3 мг/л	24	100,0	20	51,3	0	0/4	2,20 [1,59–3,04]; p<0,001	45,0 [2,85–710,65]; p=0,0069
3–10 мг/л	0	0,0	19	48,7	4	4/4		
p при сравнении групп	1–2		1–3		2–3			
	<0,001*		<0,001*		0,11*			

\* Значимость точного критерия Фишера.

Таблица 7

**Концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с локализованным пародонтитом травматической этиологии легкой и средней степени тяжести**

Уровень СРБ	Легкая степень тяжести			Средняя степень тяжести			RR и 95% ДИ
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
До 3 мг/л	86	84,3	76,0–90,1	44	65,7	53,7–75,9	1,74 [1,22–2,49]; p=0,0022
3–10 мг/л	16	15,7	9,9–24,0	23	34,3	24,1–46,3	
Итого	102	100,0		67	100,0		
$\chi^2=7,92$ ; p=0,0049; C=0,30							

**Примечание:** RR — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; C — коэффициент взаимной сопряженности.

пациенты с неудовлетворительным типом реакции адаптации при средней степени тяжести ЛПТЭ (табл. 6) имели концентрацию СРБ в пределах доклинического интервала (3–10 мг/л).

При выполнении оценки биохимических показателей крови (концентрация С-реактивного белка) в клинических группах не было выявлено статистически значимых различий (уровень значимости  $p > 0,05$ ) по сравнению с нормальными значениями данного показателя у здоровых людей. Но была обнаружена статистически значимая корреляция уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и степени тяжести локализованного пародонтита травматической этиологии ( $\chi^2=7,92$ ;  $p=0,0049$ ) — табл. 7.

Референсные значения уровня СРБ, указывающего на наличие воспалительного процесса в организме, составляют от 0 до 6 мг/л. В случае укладывания полученного значения в этот интервал может не наблюдаться выраженной клинической симптоматики заболевания.

Установлено, что при концентрации СРБ в пределах доклинического интервала (3–10 мг/л) увеличивался риск развития локализованного пародонтита средней степени тяжести в 1,74 раза по сравнению с клинической группой с концентрацией СРБ ниже 3 мг/л.

Доклиническое повышение концентрации СРБ в сыворотке крови является показателем наличия в организме хронического воспалительного процесса, который отягощает течение ЛПТЭ. Измерение концентрации уровня СРБ позволяет определить и наблюдать за течением хронического воспалительного процесса в тканях пародонта. Стенки микрососудов тканей пародонта при ЛПТЭ вовлечены в процесс вялотекущего воспаления [30].

Повышение концентрации СРБ (3–10 мг/л) на уровне доклинического развития заболевания (без выраженной симптоматики) является фактором, который необходимо учитывать при разработке комплексных мероприятий по лечению ЛПТЭ.

Результаты у пациентов, выходящие за пределы референсных значений, можно интерпретировать как неблагоприятный прогностический признак, который может влиять на течение заболевания ЛПТЭ. Необходимо повторить лабораторное исследование через 2–4 нед для подтверждения/нейтрализации повышения данного показателя у конкретного пациента. Стабильность исследования и близкие по абсолютным цифрам значения показателя являются более существенным фактором в прогнозировании течения заболеваний пародонта. На основании предваритель-

ной оценки вероятности ухудшения течения или развития более тяжелой степени заболевания выбирают оптимальный алгоритм лечения пациента.

Исследование содержания СРБ в крови пациентов с ЛПТЭ можно использовать для оценки прогрессирования течения болезни, появления возможных осложнений и рецидива в ближайшем будущем.

## Выводы

Полученные в результате исследования данные указывают на то, что отклонения показателей крови от референсных значений могут свидетельствовать о неблагоприятном протекании заболевания. Это в дальнейшем может осложнить или замедлить проводимое лечение. Также выявление повышенного уровня СРБ и изменение энтропии лейкоцитарной формулы кро-

ви свидетельствуют об изменениях адаптационных возможностей организма, которые могут влиять на течение и исход локализованного пародонтита травматической этиологии.

Научно-практическая значимость оценки адаптационного ресурса организма на основании энтропии лейкоцитарной формулы крови заключается в возможности выявления на системном уровне разных типов реакции адаптации, которые обуславливают выбор оптимального подхода к лечению локализованного пародонтита травматической этиологии.

Проведенное исследование показало, что для более точной диагностики и прогнозирования лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта необходимо добавить определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови и расчет энтропии лейкоцитарной формулы крови.

## Список литературы

1. Satpathy A., Ravindra S., Thakur S. et al. Serum interleukin-1 $\beta$  in subjects with abdominal obesity and periodontitis. *Obes. Res. Clin. Pract* 2015; 9 (5): 513–521. doi: 10.1016/j.orcp.2015.01.005.
2. Machado V., Botelho J., Escalda C. et al. Serum C-Reactive Protein and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2021; 12: 706432. doi: 10.3389/fimmu.2021.706432.
3. Muñoz-Torres F.J., Jimenez M.C., Riva-Tumanyan S. et al. Associations between measures of central adiposity and periodontitis among older adults. *Community Dent Oral Epidemiol* 2014; 42 (2): 170–177. doi: 10.1111/cdoe.12069.
4. Cao X., Huo P., Li W. et al. Interactions among moderate/severe periodontitis, ADIPOQ-rs1501299, and LEPR-rs1137100 polymorphisms on the risk of type 2 diabetes in a Chinese population. *Arch. Oral. Biol.* 2019; 103: 26–32. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.05.014.
5. Gulati N.N., Masamatti S.S., Chopra P. Association between obesity and its determinants with chronic periodontitis: a cross-sectional study. *J. Indian Soc Periodontol* 2020; 24 (2): 167–172. doi: 10.4103/jisp.jisp\_157\_19.
6. De Andrade D.R., Silva P.A., Colombo A.P.V. et al. Subgingival microbiota in overweight and obese young adults with no destructive periodontal disease. *J. Periodontol* 2021;92(10): 1410–1419. doi: 10.1002/JPER.20-0187.
7. Meisel P., Eremenko M., Holtfreter B. et al. The sex paradox in the interplay between periodontitis, obesity, and serum C-reactive protein: data from a general population. *J. Periodontol* 2019; 90 (12): 1365–1373. doi: 10.1002/JPER.18-0733.
8. Chen C., Zhu J., Deng X. et al. Severe periodontitis is associated with the serum levels of hypersensitive C reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 in the patients of acute ischemic stroke. *J. Clin. Neurosci* 2021; 88: 232–236. doi: 10.1016/j.jocn.2021.04.007.
9. Pejčić A., Kesic L.J., Milasin J. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis. *Eur J. Clin. Microbiol Infect Dis.* 2011; 30 (3): 407–414. doi: 10.1007/s10096-010-1101-1.
10. Schöffner C., Oliveira L.M., S.S. Santi S.S. C-reactive protein levels are associated with periodontitis and periodontal inflamed surface area in adults with end-stage renal disease. *J. Periodontol* 2021; 92 (6): 793–802. doi: 10.1002/JPER.20-0200.
11. Tuominen H., Taina M., Puranen M. et al. Serum high-sensitive C-reactive protein may reflect periodontitis in patients with stroke. *In Vivo* 2020; 34 (5): 2829–2835. doi: 10.21873/invivo.12109.
12. Zhou M., Xu X., Li J. et al. C-reactive protein perturbs alveolar bone homeostasis: an experimental study of periodontitis and diabetes in the rat. *J. Clin Periodontol* 2022; 49 (10): 1052–1066. doi: 10.1111/jcpe.13667.
13. Demkovich A.Ye., Bondarenko Yu.I., Hasiuk P.A. et al. Phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in mechanisms of experimental bacterial-immune periodontitis development. *Світ медицини та біології* 2020; 2 (72): 152–156. doi: 10.26724/2079-8334-2020-2-72-152-156.
14. Sezgin Y., Bulut Ş., Bozalioğlu S. et al. Levels of high-sensitivity C-reactive protein in heart transplant patients with and without periodontitis. *Exp. Clin. Transplant* 2019; 17 (Suppl. 1): 123–127. doi: 10.6002/ect.MESOT2018.065.
15. Germen M., Baser U., Lacin C.C. et al. Periodontitis prevalence, severity, and risk factors: a comparison of the AAP/CDC case definition and the EFP/AAP classification. *Int. J. Environ Res Public Health* 2021; 18 (7): 3459. doi: 10.3390/ijerph18073459.
16. Serrano C., Suarez E. Prevalence of severe periodontitis in a colombian adult population. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2019; 21 (2): 53–62.
17. Ebersole J.L., Dawson 3<sup>rd</sup> D.A., Emecen H.P. et al. Age and periodontal health — immunological view. *Curr. Oral Health Rep.* 2018; 5 (4): 229–241. doi: 10.1007/s40496-018-0202-2.
18. Jimenez M., Hu F.B., Marino M. et al. Prospective associations between measures of adiposity and periodontal disease. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20 (8): 1718–1725. doi: 10.1038/oby.2011.291.
19. Ebersole J.L., Graves C.L., Gonzalez O.A. et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol.* 2016; 72 (1): 54–75. doi: 10.1111/prd.12135.
20. Singer R.E., Moss K., Kim S.J. et al. Oxidative stress and IgG antibody modify periodontitis-CRP association. *J. Dent Res* 2015; 94 (12): 1698–1705. doi: 10.1177/0022034515602693.

21. Polak D., Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45 (2): 150–166. doi: 10.1111/jcpe.12803.
22. Pan W., Wang Q., Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International Journal of Oral Science* 2019; 11 (3): 30. doi: 10.1038/s41368-019-0064-z.
23. Maguire P.J., Power K.A., O'Higgins A.C. et al. Maternal C-reactive protein in early pregnancy. *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 193: 79–82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.07.005.
24. Kianoush S., Bittencourt M.S., Lotufo P.A. et al. Association between smoking and serum glycA and high-sensitivity C-reactive protein levels: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) and Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (8): e006545. doi: 10.1161/JAHA.117.006545.
25. Chen M., Li Y., Zhang D. et al. Gender difference in the association between smoking and lung function: exploring the role of C-reactive protein as a mediating factor. *Public Health* 2020; 183: 88–93. doi: 10.1016/j.puhe.2020.03.030.
26. Rajab M., Juma M., Horaniah M.Y. et al. Correlations of C-reactive protein and folate with smoking, sport, hematological inflammation biomarkers and anthropometrics in syrian university female students cross-sectional study. *Sci Rep.* 2019 23; 9 (1): 15189. doi: 10.1038/s41598-019-51658-z.
27. Myburgh P.H., Nienaber-Rousseau C., Kruger I.M. et al. Education, smoking and CRP genetics in relation to C-reactive protein concentrations in black south Africans. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020; 17 (18): 6646. doi: 10.3390/ijerph17186646.
28. Radzimiński Ł., Jastrzębski Z., López-Sánchez G.F. et al. Relationships between training loads and selected blood parameters in professional soccer players during a 12-day sports camp. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020 19; 17 (22): 8580. doi: 10.3390/ijerph17228580.
29. Тихончук В.С. и др. Возможности использования новых интегральных показателей периферической крови человека. *Военно-медицинский журнал* 1992; 4: 27–31. [Tihonchuk V.S. et al. Possibilities of using new integral indicators of human peripheral blood. *Voenno-meditsinskij zhurnal* 1992; 4: 27–31 (In Russ.).]
30. Вельков В.В. С-белок — структура, функция, методы определения. *Медицинский дайджест. Медэксперт* 2008; 2: 33–36. [Vel'kov V.V. C-protein — structure, function, methods of determination. *Medical digest. Medekspert* 2008; 2: 33–36 (In Russ.).]

Поступила в редакцию: 01.02.2023 г.

### Сведения об авторах:

Какабадзе Александр Ираклиевич — студент V курса стоматологического факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: sandrik.2001@mail.ru; ORCID 0000-0002-1259-5246;

Семиглазова Юлия Федоровна — студентка IV курса стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; e-mail: jusemig@mail.ru; ORCID 0000-0001-5898-088X;

Смирнова Александра Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии общей практики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: sandra.08.03@mail.ru; ORCID 0000-0002-6322-1906;

Кузьмина Диана Алексеевна — доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник кафедры Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; профессор кафедры стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: dianaspb2005@rambler.ru; ORCID 0000-0002-7731-5460.

# Мониторинг и оценка ресурсной базы организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь по профилю «Фтизиатрия» в Российской Федерации

Ю.В. Михайлова<sup>1</sup>, А.Ю. Михайлов<sup>1</sup>, С.А. Стерликов<sup>2</sup>,  
В.Б. Галкин<sup>3</sup>, Я.Ю. Панкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## Monitoring and assessment of resource base of the medical institutions providing phthisiological care in the Russian Federation

Yu. Mikhailova<sup>1</sup>, A. Mikhailov<sup>1</sup>, S. Sterlikov<sup>2</sup>, V. Galkin<sup>3</sup>, Ya. Pankova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute for the Organisation and Information in Healthcare, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>3</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

**Введение.** В связи с наличием угрозы ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу в России и в мире, ростом лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам целесообразно оценить динамику финансового обеспечения противотуберкулезных мероприятий, а также состояние основных фондов медицинских организаций, оказывающих фтизиатрическую помощь (МОФП) на предмет их готовности к указанным вызовам. **Цель:** провести комплексный анализ соответствия и достаточности ресурсного обеспечения мероприятий по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации в новых эпидемиологических условиях. В связи с этим для разработки мероприятий по финансированию противотуберкулезных мероприятий в России необходимо изучить: 1) как

изменились объем и структура финансирования противотуберкулезных мероприятий в постковидные годы; 2) каково состояние основных фондов организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «Фтизиатрия»; 3) насколько текущий уровень финансирования обновления основных фондов соответствует угрозе ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу. **Материалы и методы.** Изучены данные формы ВР-1Ф за 2016–2021 гг. Рассчитаны показатели подушевого финансирования с учетом инфляции, структуры финансирования, состояния основных фондов согласно официальным методикам. **Результаты.** Максимальный показатель подушевого финансирования мероприятий по борьбе с туберкулезом отмечался в 2019 г.; в годы пандемии COVID-19 его уровень приблизительно соответствовал уровню 2018 г.

Значительно увеличилась доля финансирования закупок инновационных противотуберкулезных препаратов — с 0,3 до 3,2%, что привело к росту стоимости абациллирования одного пациента с МЛУ-туберкулезом, а также связано с ростом лекарственной устойчивости к фторхинолонам и увеличением потребности ресурсов для внедрения новых клинических рекомендаций. В период пандемии COVID-19 произошло сокращение средств, затрачиваемых на обучение и курацию, что компенсировалось внедрением дистанционных обучающих технологий. Износ основных фондов МОФП остается стабильно высоким; выделенные средства на их обновление были сосредоточены на обновление медицинского оборудования. **Выводы.** Выделяемые объемы финансирования мероприятий по борьбе с туберкулезом в период пандемии COVID-19 и постковидный 2021 год обеспечили в Российской Федерации оказание фтизиатрической помощи необходимого качества за счет перераспределения структуры расходов: обновление медицинского оборудования медицинских организаций по профилю «Фтизиатрия», приобретения инновационных противотуберкулезных препаратов для лечения больных с МЛУ МБТ и снижения резервуара бактериовыделителей, внедрения стационарзамещающих технологий. В условиях новых вызовов в борьбе с туберкулезом, обусловленных отложенными проблемами свертывания ряда противотуберкулезных мероприятий в период пандемии COVID-19, потребуются не только увеличение финансирования медицинских организаций по профилю «Фтизиатрия», но и структурные преобразования, пересмотр существующей организации борьбы с туберкулезом, развитие стационарзамещающих видов помощи, широкое внедрение дистанционных технологий обучения и кураторских выездов в субъекты Российской Федерации.

**Ключевые слова:** финансирование борьбы с туберкулезом, эффективность лечения МЛУ-ТБ, основные фонды медицинских организаций по профилю «Фтизиатрия»

## Введение

2020-й и 2021-й стали переломными годами, в которые как мировое, так и российское общество наглядно убедилось в опасности инфекционных заболеваний. По заявлению одного из ведущих экспертов Республики Беларусь в сфере инфекционных заболеваний И. Стома, сделанного по результатам участия в VIII конгрессе Евро-Азиатского общества, постковидный период будет насыщен инфекциями;

## Summary

In connection with the threat of a worsening epidemic situation in tuberculosis in Russia and in the world, the growth of drug resistance to anti-tuberculosis drugs, it is advisable to assess the dynamics of financing of anti-tuberculosis activities, as well as the state of fixed assets of medical organizations providing TB care from the point of their readiness for these challenges. **Aim.** To study the financing of anti-tuberculosis activities and the state of fixed assets of organizations providing medical care to patients with tuberculosis. **Methods.** The authors studied these forms of financial monitoring for 2016-2021. We calculated indicators of per capita financing, taking into account inflation, the structure of financing, the state of fixed assets according to official methods. **Results.** The maximum per capita funding for tuberculosis control activities was observed in 2019; during the years of the COVID-19 pandemic, its level was approximately the same as in 2018. The share of funding for the purchase of innovative anti-TB drugs increased from 0.3% to 3.2%, as well as the cost of abacillation of one patient with MDR-TB, which is associated with the introduction of new clinical guidelines and the growth of drug resistance to fluoroquinolones. The COVID-19 pandemic led to a decrease in funds spent on training and supervision, which was offset by the introduction of distance learning technologies. Depreciation of fixed assets was consistently high; funds for their renewal ensured their stable condition with a slight obsolescence of buildings and structures and equipment renewal. **Conclusion.** The challenges that the TB care system may face in the future will not allow working with its existing worn-out structure in the old way; it is necessary either to increase funds for the renewal of fixed assets, or to look for new methods of work in the conditions of depreciated fixed assets, redistributing funds for the renewal, first of all, of equipment and tools to work in the context of the widespread introduction of hospital-replacing technologies.

**Key words:** financing of tuberculosis control, effectiveness of MDR-TB treatment, fixed health funds

в результате нарушения календарей иммунизации против ряда инфекционных заболеваний они вернут утраченные позиции. В результате может наблюдаться отложенный эффект, в частности по туберкулезу и ВИЧ-инфекции [1]. В 2021 г. в Российской Федерации положительная динамика эпидемической ситуации по туберкулезу продолжилась [3], однако темпы снижения заболеваемости туберкулезом замедлились; в ряде регионов мира отмечалось нарастание заболеваемости туберкулезом и смертности от него [2].

Кроме того, поскольку терапия COVID-19 сопровождалась избыточным применением антибактериальных препаратов фторхинолонового ряда [5], возможно распространение туберкулеза с предширокой лекарственной устойчивостью и, следовательно, изменение спектра расходов на медикаментозную терапию.

В связи с этим была проведена оценка динамики эффективности расходования дорогостоящих противотуберкулезных препаратов (ПТП) резервного ряда для уменьшения резервуара бактериовыделителей — больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ).

## Материалы и методы

Применены методы статистического анализа динамических рядов. Базовым для исследования выбран 2016 год, когда стабилизировалась методика сбора информации о финансировании противотуберкулезных мероприятий.

Использовали сведения формы № ВР-1Ф «Сведения о состоянии основных фондов организаций, оказывающих противотуберкулезную помощь и финансировании противотуберкулезных мероприятий». Методика расчета показателей мониторинга приведена в ежегодных статистических материалах [6], однако при расчете обновления зданий и сооружений не была использована инфляционная корректировка, поскольку существенная их часть уже была построена после последнего пересчета первоначальной их стоимости в 2007 г. (в связи с этим

показатель обновления основных фондов отличается от приведенного в статистических материалах [6]). Показатели подушевого финансирования за 2016–2018 гг. пересчитаны таким образом, чтобы при этом не учитывалось назначение антиретровирусной терапии. Параллельно для объективного понимания динамики уровня финансирования противотуберкулезных мероприятий рассчитан показатель подушевого финансирования противотуберкулезных мероприятий в ценах на окончание 2016 г. с использованием коэффициентов, составленных источником [7] по данным Росстата. Рассчитанное подушевое финансирование в соответствии с методикой [6] умножали на соответствующий коэффициент, который для 2016 г. составил 1,00, 2017 г. — 0,97, 2018 г. — 0,93, 2019 г. — 0,89, 2020 г. — 0,86, 2021 г. — 0,81. Полученную в результате единицу измерения мы обозначили как скорректированные рубли на человека (кР/чел).

Эффективность абациллирования МЛУ-МБТ оценивали как отношение затрат на ПТП 2 ряда (в кР/чел) к числу абациллированных пациентов с МЛУ-МБТ по данным формы № 33 «Сведения о больных туберкулезом».

## Результаты исследования

Динамика подушевого финансирования противотуберкулезных мероприятий представлена на рис. 1.

Поскольку максимальный уровень подушевого финансирования отмечался в 2019 г., непосредственно перед пандемией COVID-19, мы сочли целесообразным сопоставить структуру финансирования

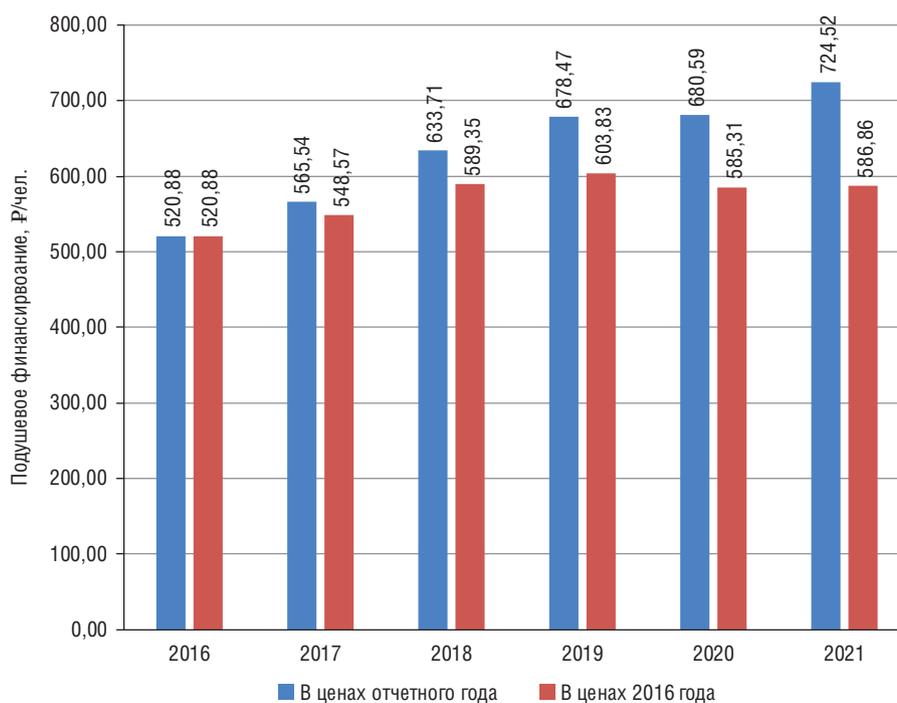


Рис. 1. Динамика подушевого финансирования противотуберкулезных мероприятий, в том числе в ценах 2016 г., ₽/чел.

## Динамика структуры финансирования противотуберкулезных мероприятий в 2016–2021 гг.

Цель расходов	2016	2017	2018	2019	2020	2021	В целом
Реагенты для микробиологической диагностики туберкулеза	1,6	1,7	1,7	1,6	1,8	1,6	1,7±0,1
Заработная плата	63,0	57,7	58,5	62,3	63,2	59,5	60,7±2,5
Обучение, курация	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2±0,1
Питание пациентов	5,8	5,2	4,7	4,2	3,5	3,3	4,4±1
Обновление фондов	11,3	5,9	4,9	7,7	6,0	8,5	7,4±2,3
Социальная поддержка	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1±0,02
Прочие расходы	13,6	15,8	16,2	11,9	13,1	14,6	14,2±1,6
БЦЖ/БЦЖ-М	0,01	0,23	0,20	0,04	0,04	0,03	0,1±0,1
Диагностические аллергены	0,6	2,7	2,7	2,7	2,4	2,1	2,2±0,8
ПТП первого ряда	0,2	1,0	0,8	0,7	0,8	0,6	0,7±0,3
ПТП второго ряда	0,7	4,9	4,1	3,9	2,4	2,2	3,1±1,5
Инновационные ПТП	0,3	0,8	1,9	1,6	3,2	3,2	1,9±1,2
Прочие препараты	2,6	4,2	4,0	3,0	3,4	4,1	3,5±0,7

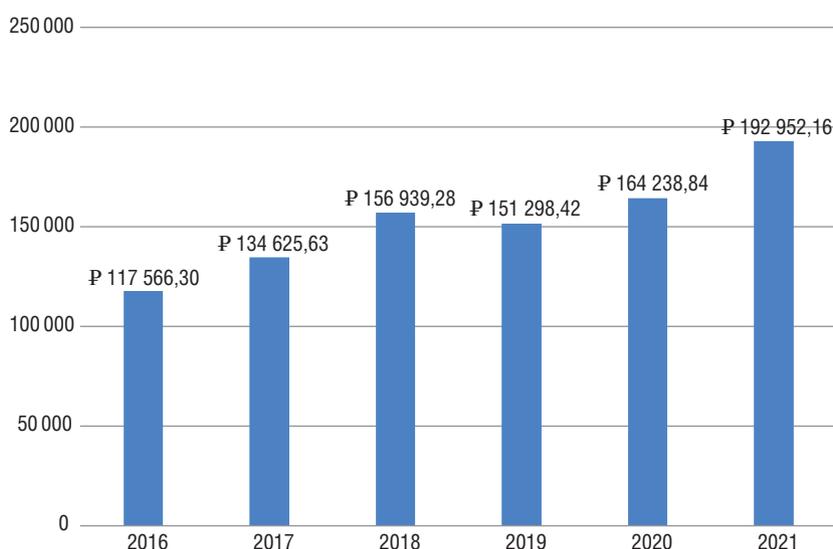


Рис. 2. Отношение стоимости противотуберкулезных препаратов (второго ряда и инновационных) к числу абациллированных больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ, руб./чел.

противотуберкулезных мероприятий в динамике, в частности — в 2019 и 2021 г., когда система адаптировалась к функционированию в условиях пандемии COVID-19 (табл. 1).

Изменение объема и структуры финансирования противотуберкулезных мероприятий позволяет изучить эффективность абациллирования больных ТОД с МЛУ МБТ (рис. 2).

На протяжении периода наблюдения, кроме 2019 г., отмечался рост стоимости абациллирования одного больного туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ. В связи с этим были проверены гипотезы о связи данного явления с увеличением доли случаев

лечения по IV-эмпирическому режиму химиотерапии (у существенной части из этих пациентов бактериовыделение не выявляется, и они, соответственно, не абациллируются), и V режима химиотерапии (эти пациенты требуют более дорогостоящего и длительного лечения [8–10]).

Доля случаев лечения по IV эмпирическому режиму составила: в 2016 г. — 18,0%; 2017 г. — 14,0%; 2018 г. — 12,8%; 2019 г. — 14,2%; 2021 г. — 15,2%. Коэффициент корреляции между показателями отношения стоимости противотуберкулезных препаратов к числу абациллированных больных МЛУ-МБТ и долей случаев лечения по IV эмпирическому режиму

в общем числе случаев лечения по IV, V режимам химиотерапии, составил  $r=-0,37$ ;  $p=0,5$ . Это не позволяет отклонить нулевую гипотезу об отсутствии влияния назначения IV режима химиотерапии на рост отношения стоимости противотуберкулезных препаратов к числу абациллированных больных МЛУ-МБТ.

Доля случаев лечения по V режиму химиотерапии составила: в 2016 г. — 7,1%; 2017 г. — 10,2%, 2018 г. — 14,2%, 2019 г. — 17,9%, 2020 г. — 20,8%, 2021 г. — 20,9%.

Коэффициент корреляции между показателями отношения стоимости противотуберкулезных препаратов к числу абациллированных больных туберкулезом органов дыхания и долей случаев лечения по V режиму в общем числе случаев лечения по IV, V режимам химиотерапии, составил  $r=0,90$ ;  $p=0,02$ . Это позволяет отклонить нулевую гипотезу об отсутствии влияния назначения V режима химиотерапии на рост отношения стоимости противотуберкулезных препаратов к числу

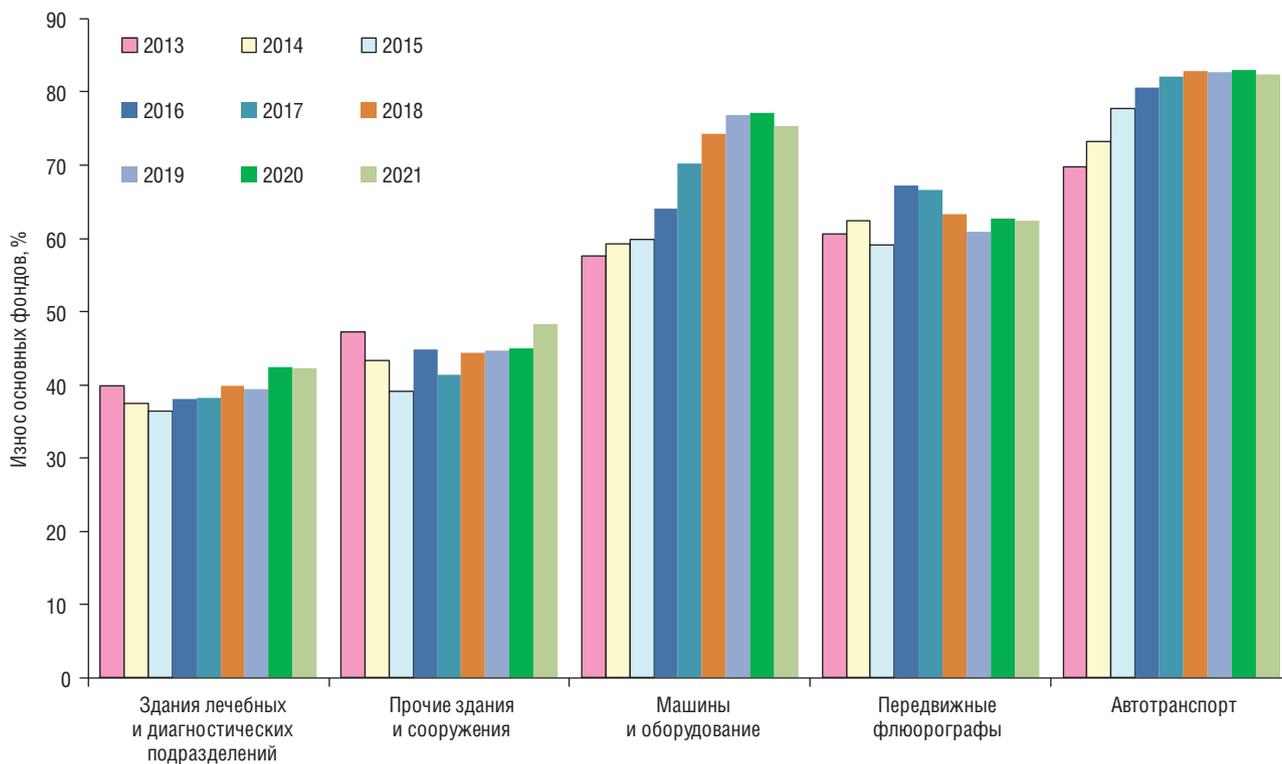


Рис. 3. Динамика показателей износа основных фондов медицинских организаций, оказывающих специализированную помощь по профилю «Фтизиатрия»

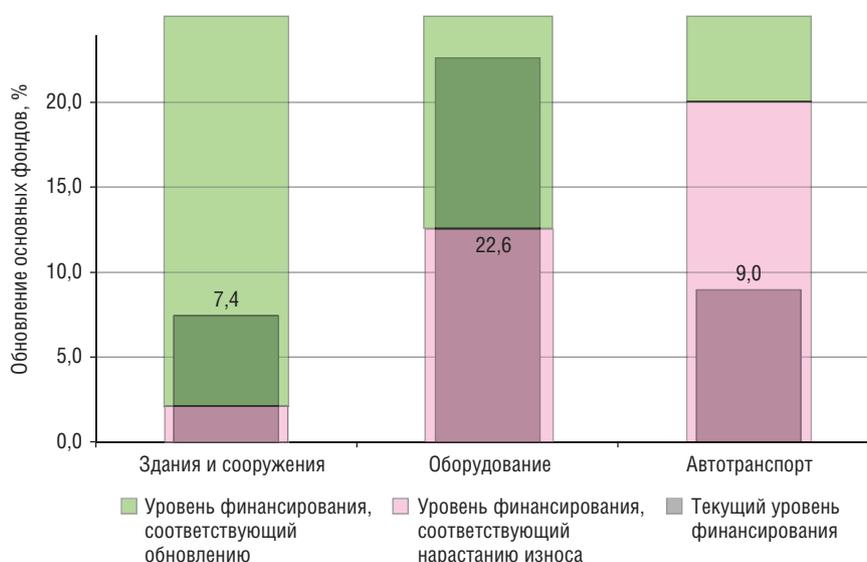


Рис. 4. Обновление различных компонентов основных фондов медицинских организаций, оказывающих помощь по профилю «Фтизиатрия», %

**Расчет потребности в обновлении основных фондов медицинских организаций, оказывающих специализированную помощь по профилю «Фтизиатрия»**

Компонент основных фондов	Первоначальная стоимость, Р/чел.	Кoeffициент обновления, %	Потребность
Здания и сооружения	42 360 987 998,16	1,8	762 497 783,97
Машины и оборудование	38 569 560 764,57	12,0	4 628 347 291,75
Автотранспорт	1 478 122 127,46	20,0	295 624 425,49
ИТОГО	82 408 670 890,19	н/д	5 686 469 501,21

абациллированных больных МЛУ-МБТ и принять альтернативную гипотезу о наличии такой связи.

Динамика износа основных фондов показана на рис. 3.

Износ всех компонентов основных фондов превышал рекомендуемое значение, которое составляет: для зданий и сооружений — 24%, для оборудования — 50%, для автотранспорта — 60% [11]. Ниже (рис. 4) показан уровень обновления основных фондов.

Согласно ранее установленной методике расчета потребности в обновлении основных фондов, учитывающей первоначальную стоимость их компонентов, для сохранения их в стабильном состоянии ежегодно здания и сооружения должны обновляться не менее чем на 1,8% от их первоначальной стоимости; оборудование — не менее чем на 12%, автотранспорта — не менее чем на 20% [11]. Расчет потребности в обновлении компонентов основных фондов и фактическое финансирование их обновления представлены в табл. 2.

Общая потребность финансирования обновления трех указанных выше компонентов основных фондов составляет 5 686 469 501,21 Р. Финансирование же обновления основных фондов в 2021 г. составило 5 850 523 853,97 Р.

Динамика показателя фондовооруженности обнаруживает ее снижение к 2019 г. с последующим ростом: 2016 г. — 281 200 р/чел., 2017 г. — 248 988, 2018 г. — 216 836, 2019 г. — 207 535, 2020 г. — 223 196, 2021 г. — 270 988 р/чел.

### Обсуждение результатов

Несмотря на то что показатель подушевого финансирования противотуберкулезных мероприятий с 2016 г. по настоящее время формально увеличивался непрерывно, с учетом инфляции максимальный его уровень отмечался в 2019 г.; в годы пандемии COVID-19 его уровень приблизительно соответствовал уровню 2018 г. Вместе с тем данный уровень в существующих условиях достаточен для финансирования противотуберкулезных мероприятий, поскольку за указанное время число больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устой-

чивостью и в сочетании с ВИЧ-инфекцией, снизилось [3].

В исследуемый период отмечалось увеличение финансирования приобретения инновационных противотуберкулезных препаратов — с 0,3 до 3,2%. Это связано с внедрением федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [9, 10], в которых регламентировано их широкое применение, а также с включением их в поставки из средств федерального бюджета. В 2020 и 2021 гг. снизились расходы на обучение и курацию, что явилось следствием пандемии COVID-19, в результате которой были ограничены массовые мероприятия, а также непосредственное посещение других медицинских организаций; данные формы активности были смещены в онлайн-формат или приостановлены. Также существенно сократились расходы на питание пациентов. Это обусловлено несколькими причинами: во-первых, число больных туберкулезом существенно снизилось; во-вторых, в связи с пандемией была ограничена госпитализация пациентов в туберкулезные стационары и санатории [12]; внедрены дистанционные формы контроля их лечения. В 2021 г. отмечалось снижение доли средств, выделенных на закупки противотуберкулезных препаратов первого ряда (ПТР), как ввиду высокого уровня лекарственной устойчивости к ним, так и в результате того, что в 2020 г. существенно снизилась активность выявления и проведение химиопрофилактики и превентивной терапии латентной туберкулезной инфекции. Пик расходов на ПТР второго ряда пришелся на 2017 и 2018 гг., что связано с широким их применением в рамках действовавших клинических рекомендаций [8] и относительно небольшим применением инновационных ПТР (бедквилин, линезолид, тиюиминуреидометилперидиния перхлорат). В дальнейшем число больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью стало меньше, а акцент применения препаратов у них сместился в сторону инновационных препаратов.

Рост стоимости абацилляции больных туберкулезом органов дыхания связан с ростом числа назначений V режима химиотерапии, что сопряжено с ростом лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза к фторхинолонам [13], а также расширением применения дорогостоящих инновационных противотуберкулезных препаратов из-за внедрения клинических рекомендаций [9, 10, 14].

Снижение показателя износа основных фондов потенциально может производиться по следующим параметрам: 1) закупкой новых компонентов основных фондов; 2) списанием изношенных зданий, оборудования, автотранспорта; передачей на баланс основных фондов, имеющих меньший показатель износа. В условиях снижения заболеваемости возможны оба этих параметра, однако в условиях ожидаемого роста заболеваемости важно обновлять основные фонды для того, чтобы медицинские организации, оказывающие помощь по профилю «Фтизиатрия», могли оказывать ее на достаточном уровне [1, 4, 5]. Износ основных фондов в 2021 г. был наибольшим за все время наблюдения за счет продолжающегося роста износа зданий и сооружений. Износ оборудования в 2021 г. полностью покрывался путем обновления основных фондов, в то время как износ автотранспорта (в том числе — применяемого при реализации стационарзамещающих технологий), по-видимому, снижался путем передачи его с баланса на баланс: первоначальная стоимость состоявшего на балансе автотранспорта при минимальных его закупках или передаче нового автотранспорта (75 млн рублей) выросла с 1455 до 1478 млн рублей. Износ зданий и сооружений, несмотря на достаточное обновление, возрастал, поскольку обновление происходило за счет капитального ремонта, который не оказывает влияния на остаточную стоимость.

Несмотря на общий тренд к нарастанию износа, финансирование обновления основных фондов в 2021 г. было в целом достаточным для поддержания сверхнормативно изношенных основных фондов. Однако в случае ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу сверхнормативно изношенные основные фонды не позволят оказывать медицинскую помощь больным туберкулезом с достаточным качеством. Фондовооруженность медицинского персонала в последние годы росла не только благодаря увеличению остаточной стоимости оборудования и автотранспорта, но и вследствие сокращения численности персонала.

## Выводы

1. Показатель подушевого финансирования противотуберкулезных мероприятий в РФ сохраняет

тенденцию роста и достаточен для финансового обеспечения медицинской помощи по профилю «Фтизиатрия» в условиях позитивной динамики эпидемиологической ситуации. Выделяемое финансирование позволило поддерживать основные фонды в стабильном состоянии, однако сохраняется их высокий износ.

2. В структуре финансирования противотуберкулезных мероприятий за период 2019–2021 гг. более чем в три раза увеличились расходы на инновационные ПТП второго ряда, что обеспечило возможность внедрения федеральных клинических рекомендаций по лечению больных туберкулезом с МЛУ-МБТ, уменьшения резервуара бактериовыделителей. Закупки противотуберкулезных препаратов первого ряда ввиду высокой лекарственной устойчивости к ним и низкой эффективности снижены.

3. Высокая доля больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам, внедрение новых протоколов лечения данной категории больных обоснованно привели к увеличению расходов (с 0,3 до 3,2%) на приобретение дорогостоящих инновационных противотуберкулезных препаратов для лечения больных туберкулезом с МЛУ-МБТ, что привело к удорожанию абацилляции одного больного туберкулезом.

4. Сокращение расходов в структуре финансового обеспечения медицинских организаций по профилю «Фтизиатрия» на питание стационарных пациентов обусловлено снижением частоты госпитализаций в условиях пандемии COVID-19, снижение финансирования обучения и курации из-за эпидемиологических ограничений, связанных с COVID-19, компенсировалось внедрением дистанционных образовательных технологий и стационарзамещающих технологий видов фтизиатрической помощи.

5. Износ основных фондов медицинских организаций по профилю «Фтизиатрия» был наибольшим в 2021 г. за счет роста износа зданий и сооружений. Финансирование обновления основных фондов было сосредоточено на обновлении медицинского оборудования для обеспечения качества и доступности специализированной помощи. Выделяемое финансирование позволило поддерживать основные фонды в стабильном состоянии, однако сохраняется их высокий износ.

6. В период новых эпидемиологических вызовов, в том числе связанных с пандемией COVID-19 и постковидным периодом, объем и структура ресурсного обеспечения противотуберкулезных мероприятий должны обеспечить преобразования в системе борьбы с туберкулезом, активное внедрение дистанционных, в том числе образовательных, технологий, развитие стационарзамещающих видов специализированной помощи.

## Список литературы

1. Эксперт: постковидный период будет насыщен инфекциями. БЕЛТА. 04.06.2022. [Expert: post-COVID period will be full of infections. BELTA (In Russ.)] URL: <https://www.belta.by/society/view/ekspert-postkovidnyj-period-budet-nasyschen-infektsijami-505909-2022>.
2. Global Tuberculosis Report 2022: 68.
3. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 — 2020–2021 гг. Туберкулез и болезни легких 2022; (3): 6–12. [Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. The epidemiological situation of tuberculosis during the COVID-19 pandemic — 2020-2021. Tuberculosis and lung diseases 2022; (3): 6–12 (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
4. Ступак В.С., Михайлова Ю.В., Аверьянова Е.Л., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу, ВИЧ и вирусным гепатитам в России и на Украине. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022; (4): 298–315. [Stupak V.S., Mikhailova Yu.V., Averyanova E.L., Sterlikov S.A. The epidemic situation of tuberculosis, HIV and viral hepatitis in Russia and Ukraine. Current problems of public health and medical statistics. 2022; (4): 298–315. doi: 10.24412/2312-2935-2022-4-298-315 (In Russ.)]
5. Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В., Журавлева Е.В., Яцукова А.В. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с доковидным периодом: проспективное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2021; 28 (5): 14–28. [Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I., Zotov S.V., Zhuravleva E.V., Yatsukova A.V. Microbial landscape in hospital patients with novel coronavirus infection COVID-19, comparative antibiotic resistance with pre-COVID period: a prospective study. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2021; 28 (5): 14–28 (In Russ.)]. doi: 10.25207/1608-62288-2021-28-5-14-28.
6. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2019–2020 гг. Статистические материалы М.: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2022:64 [Industry and economic indicators of TB work in 2019–2020 statistical materials M.: FGBU «NMITs FPI» of the Ministry of Health of Russia, 2022:64 (In Russ.)].
7. Инфляция в России. Калькулятор инфляции. [Inflation in Russia. Inflation calculator (In Russ.)]. URL: <https://planetcalc.ru/250>.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Издание третье. М., 2015:52 [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Multidrug and Extensively Drug-Resistant Respiratory Tuberculosis. Third edition. M., 2015: 52 (In Russ.)].
9. Клинические рекомендации. Туберкулез органов дыхания у взрослых. Год утверждения (частота пересмотра) 2018. КР 16:61 [Clinical guidelines Respiratory tuberculosis in adults. Year of approval (revision frequency) 2018. KR 16:61 (In Russ.)].
10. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. Год утверждения (частота пересмотра) 2020. КР 16/1: 121 [Clinical guidelines Tuberculosis in adults. Year of approval (frequency of revision) 2020. CR 16/1: 121 (In Russ.)].
11. Стародубов В.И., Пачин М.В. Отчет по теме «Ресурсная база учреждений здравоохранения России». М., 2003 [Starodubov V.I., Pachin M.V. Report on the topic «Resource base of healthcare institutions in Russia». M., 2003 (In Russ.)].
12. Русакова Л.И., Кучерявая Д.А., Стерликов С.А. Оценка влияния пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в Российской Федерации. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021; (2): 553–577. [Rusakova L.I., Kucheryavaya D.A., Sterlikov S.A. Assessment of the impact of the COVID-19 pandemic on the TB care system in the Russian Federation. Modern problems of public health and medical statistics. 2021; (2): 553–577. doi: 10.24412/2312-2935-2021-2-553-577 (In Russ.)].
13. Попов С.А., Мезенцева Н.И., Пономарев С.Б. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020: 14–19. [Popov S.A., Mezentseva N.I., Ponomarev S.B. Drug resistance of mycobacterium tuberculosis to anti-tuberculosis drugs. Industry and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2018-2019 M.: RIO TsNIIOIZ, 2020: 14–19 (In Russ.)].
14. Авксентьева М.В. Методологические основы организации, проведения и применения клинко-экономических исследований в управлении качеством медицинской помощи: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.33 — Общественное здоровье и здравоохранение. М., 2003: 359 [Avksentieva M.V. Methodological foundations of the organization, conduct and application of clinical and economic research in the management of the quality of medical care. Moscow, 2003: 359 (In Russ.)].

Поступила в редакцию: 12.01.2023 г.

## Сведения об авторах:

Михайлова Юлия Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник — руководитель проектов Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: [mikhaylova@mednet.ru](mailto:mikhaylova@mednet.ru); ORCID 0000-0001-6779-726X; SPIN-код: 2207-0492;

Михайлов Александр Юрьевич — кандидат экономических наук, ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: [amikhaylov@yandex.ru](mailto:amikhaylov@yandex.ru); ORCID 0000-0001-9723-6228; SPIN-код: 5790-5089;

Стерликов Сергей Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: [sterlikov@list.ru](mailto:sterlikov@list.ru); ORCID 0000-0001-8173-8055; SPIN-код: 8672-4853;

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

Панкова Яна Юрьевна — старший научный сотрудник отдела общественного здоровья и демографии Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: [pankovaya@mednet.ru](mailto:pankovaya@mednet.ru); ORCID 0000-0003-3461-226X.

# Онлайн-занятия в школе здоровья как метод борьбы с никотиновой зависимостью

Н.В. Багишева<sup>1</sup>, М.В. Моисеева<sup>1,2</sup>, А.В. Мордык<sup>1</sup>,  
В.С. Шумянкова<sup>1</sup>, Н.В. Ширинская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Омский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Омск

<sup>3</sup>Медицинский информационно-аналитический центр, Омск

## Online classes at health promoting schools as a method of counteracting nicotine addiction

N. Bagisheva<sup>1</sup>, M. Moiseeva<sup>1,2</sup>, A. Mordyk<sup>1</sup>, V. Shumyankova<sup>1</sup>, N. Shirinskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University

<sup>2</sup>Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Omsk

<sup>3</sup>Medical Information and Analytical Center, Omsk

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

**Введение.** Россия занимает одно из первых мест по уровню потребления табака. **Цель:** оценить эффективность занятий в школе здоровья (онлайн) как метода борьбы с никотиновой зависимостью. **Материалы и методы.** Проанализированы заполненные анкеты (Google формы) с указанием пола, возраста, хронических заболеваний, туберкулеза легких в анамнезе и варианта обратной связи (телефон, e-mail), а также тест Фагерстрема для определения никотиновой зависимости до и в течение 6 мес после занятия в школе здоровья у 241 человека, посетивших школу здоровья в онлайн-формате в 2021 г. Обработка данных произведена в Excel. Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы Statistica 8.0: рассчитывали показатели описательной статистики, статистическую значимость различий величин показателей между группами определяли с помощью критерия серий Вальда–Вольфовица (Wald–Wolfowitz Runs Test). **Результаты и их обсуждение.** Данная стратегия оказалась эффективной. Об этом свидетельствует факт отказа от курения среди 24 (9,96±1,9%) респондентов после посещения школы здоровья в онлайн-формате, увеличение количества

человек с очень слабой никотиновой зависимостью с 99 (41,08±3,2%) до 110 (45,64±3,2%) (на 11 человек). Количество людей с высокой никотиновой зависимостью уменьшилось с 42 (17,43±2,4%) человек до 28 (11,61±2,1%), то же можно наблюдать и в категории респондентов со слабой никотиновой зависимостью, здесь количество человек снизилось с 60 (24,9±2,8%) до 44 (18,26±2,5%). В группе респондентов со средней никотиновой зависимостью количество людей уменьшилось с 18 (7,47±1,7%) до 16 (6,64±1,6%), а в группе с очень высокой никотиновой зависимостью уменьшилось с 22 (9,13±1,6%) до 19 (7,88±1,7%) человек.

**Заключение.** Несмотря на сложную эпидемиологическую ситуацию, связанную с COVID-19, после проведенных занятий прослеживалась динамика по снижению никотиновой зависимости у большинства респондентов, а 24 из 241 человека, давших обратную связь, полностью отказались от курения. Исходя из этого, можно сделать вывод, что онлайн-занятия, проводимые в школе здоровья, позволили повысить эффективность борьбы с никотиновой зависимостью.

**Ключевые слова:** школа здоровья, никотиновая зависимость, отказ от курения

## Summary

**Introduction.** Russia occupies one of the first places in terms of tobacco consumption. **Objective.** To evaluate the effectiveness of health promoting schools (online) classes as a method of counteracting nicotine addiction. **Materials and methods.** Completed questionnaires (Google forms) indicating gender, age, chronic diseases, history of pulmonary tuberculosis and feedback options (phone, e-mail) were analyzed, as well as the Fagerstrom test to determine nicotine addiction before and within six months after classes at the health promoting school among 241 people who attended the school class in online format in 2021. Data processing was done in Excel. Statistical data processing was carried out using the Statistica 8.0 program: descriptive statistics indicators were calculated, statistical significance of differences in the values of indicators between groups was determined using the Wald-Wolfowitz Runs Test. **Results and Discussion.** This strategy proved to be effective. This is evidenced by the fact of quitting smoking among 24 (9.96±1.9%) respondents after attending health promoting school online, an increase in the number of people with very

weak nicotine addiction from 99 (41.08±3.2%) to 110 (45.64±3.2%) (11 persons). The number of persons with high nicotine addiction decreased from 42 (17.43±2.4%) to 28 (11.61±2.1%), the same can be observed in the category of respondents with weak nicotine addiction, here the number of persons decreased from 60 (24.9±2.8%) to 44 (18.26±2.5%). In the group of respondents with an average nicotine addiction, the number of people decreased from 18 (7.47±1.7%) to 16 (6.64±1.6%), and in the group with a very high nicotine addiction it decreased from 22 (9.13±1.6%) to 19 (7.88±1.7%) persons. **Conclusion.** Despite the difficult epidemiological situation associated with COVID-19, after the classes, there was a trend in the severity of nicotine addiction decrease in the majority of respondents, and 24 out of 241 people who provided feedback completely gave up smoking. From this, it can be concluded that online health promotion classes increase the effectiveness of the counteracting the nicotine addiction.

**Key words:** health promoting school, nicotine addiction, smoking cessation

## Введение

Курение является одной из актуальных проблем не только в медицинской, но и в социальной сфере. Многие начинают курить еще в юном возрасте, таким образом, возникает физическая и психологическая зависимость. Курящий верит, что сигарета обладает стимулирующим действием: взбадривает, придает силы, снимает усталость. Также люди курят, чтобы сдерживать гнев, побороть застенчивость, похудеть или сосредоточиться [1, 2].

Россия занимает одно из первых мест по уровню потребления табака. В стране курят около 44 миллионов человек. Статистика свидетельствует, что в России курят 65% мужчин и около 35% женщин, из них 80% мужчин и 50% женщин стали курить до 18 лет [3], в том числе и среди пациентов с туберкулезом легких. Уровень потребления табака среди подростков ежегодно растет, составляя в среднем 50% для мальчиков и 40% для девочек [4].

Никотин является одним из факторов патогенеза сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, а также заболеваний, связанных непосредственно с дыхательной системой. У курящих пациентов чаще регистрируют инфаркт миокарда и стенокардию. Госпитализация курящих людей в процентном соотношении выше, чем некурящих. Курение также способствует развитию послеоперационных осложнений, например, после операции коронарного шунтирования [5]. Основным опухолеобразующим действи-

ем на организм обладают вещества, содержащиеся в твердой фазе табачного дыма, «смолы», вызывая развитие доброкачественных и злокачественных новообразований. В табачном дыме содержатся различные органоспецифические канцерогенные вещества, вызывающие такие заболевания, как рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак мочевого пузыря и рак легкого. Табакокурение также негативно влияет на результаты лечения злокачественных новообразований: у курящих больных часто отсутствует реакция на химиотерапию и лучевую терапию. Независимо от диагноза у курящих пациентов риск рецидива в 1,5–4 раза выше, чем у некурящих [6].

Табакокурение ухудшает регенерацию эпителиальных клеток дыхательных путей, усиливает воспалительную реакцию макрофагов и нейтрофилов, подавляет фагоцитарную способность. Никотин ингибирует IL-22-опосредованное восстановление эпителиальных клеток, что способствует развитию хронической обструктивной болезни легких, рака, туберкулеза [7, 8]. Табачный дым способствует увеличению риска инфицирования микобактериями туберкулеза более чем в 15 раз, степень риска прямо пропорциональна количеству выкуренных в день сигарет и стажу курения. У курящих больных туберкулезом чаще наблюдаются рецидивы заболевания [9].

Курение во время беременности увеличивает риск преждевременных родов, выкидыша и отрицательно влияет на развитие органов и систем плода. Курящие

беременные сталкиваются с осложнениями: анемия, изменение нормального количества околоплодных вод, ОРВИ, вагинит, также увеличивается вероятность родового травматизма матери [10, 11]. Из-за сильной никотиновой зависимости женщинам трудно бросить данную пагубную привычку во время беременности, поэтому они сокращают количество выкуриваемых сигарет в день. В итоге женщины компенсируют это путем более глубокого вдыхания табачного дыма. Еще на ранних сроках необходимо проводить с беременными консультации, которые будут способствовать отказу от табакокурения. Использование консультаций, просветительских работ медицинского характера уменьшает вероятность дефицита массы тела плода при рождении и преждевременных родов [12].

«Безопасных» доз и форм потребления табака не существует. Результаты крупного метаанализа показали, что курение одной сигареты в день повышает риск развития ишемической болезни сердца и риск развития мозгового инсульта [13–15].

Последствия курения отрицательно сказываются не только на здоровье самого курящего, но и на окружающих, особенно на здоровье женщин и детей. Речь идет о пассивном курении. Некурящие люди вынуждены дышать дымом сигарет. Пассивные курильщики испытывают головокружение, головную боль, сердцебиение, слабость, некоторые отмечают тошноту [16]. Дети, в присутствии которых курят родители, не только подвергаются в той же степени вреду курения, что и сами курящие, но и, имея перед собой пример курящих взрослых, чаще закуривают, став взрослее. У детей, живущих в «курящих» семьях, быстрее снижается потенциал здоровья, чем у их сверстников, родственники которых не курят [17].

Курение является модифицируемым фактором риска различных хронических неинфекционных заболеваний. Следует разрабатывать и применять различные способы отказа от курения, применять комплексное лечение никотиновой зависимости. Необходимо применять медикаментозную терапию, психотерапию, рефлексотерапию, витаминотерапию, гипноз [18, 19]. Консультации как метод борьбы с табакокурением используются в разных сферах: консультативный телефонный центр, телемедицинское консультирование, телевидение, газеты. Все перечисленные методы способствуют повышению мотивации к отказу от табакокурения, информированности населения, в том числе в области законодательства в сфере ограничения табакокурения [20]. Одним из способов являются занятия в школе здоровья (в настоящее время они проводятся в режиме онлайн), поэтому даже в условиях сложной эпидемической ситуации люди получают информацию о вреде этой пагубной привычки. Пандемия COVID-19 вызывала волнение и стресс, которые

способствовали большему числу выкуриваемых сигарет [21].

## Цель

Оценить эффективность занятий в школе здоровья (онлайн) как метода борьбы с никотиновой зависимостью.

## Материалы и методы

Школу здоровья (онлайн) по отказу от курения на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики» за 2021 г. посетили более 500 человек. 241 человек дали обратную связь, заполнив анкеты (Google формы) с указанием пола, возраста, хронических заболеваний, туберкулеза легких в анамнезе и варианта обратной связи (телефон, e-мэйл), а также тест Фагерстрема, предполагающий балльную оценку от 0 до 10, где 0–2 — очень слабая зависимость, 3–4 — слабая зависимость, 5 — средняя зависимость, 6–7 — высокая зависимость, 8–10 — очень высокая зависимость. Из 241 респондентов 213 мужчин (88,4%) и 28 женщины (11,6%) ( $\chi^2=41,16$ ,  $p=0,000$ ), возраст (Me (25,0;75,0)) 51,25 (44,00;67,00). У 35 респондентов по анкетным данным имелось упоминание о перенесенном туберкулезе легких в течение предшествующих трех лет. Занятие в школе здоровья (онлайн) проводилось 1 раз в месяц, где подробно разъяснялось влияние курения на организм. Пациенты имели возможность неограниченное количество раз в дни и часы проведения занятия по отказу от курения посещать платформу школы здоровья онлайн, также участники школы имели возможность активно задавать вопросы в контексте проблемы отказа от курения по окончании занятия. После занятия респондентам было предложено повторно в течение 6 мес пройти тест Фагерстрема для определения никотиновой зависимости (обратную связь дали 241 человек). Обработка данных произведена в Microsoft Excel. Был произведен расчет ошибки доли. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 8.0: рассчитывали показатели описательной статистики, статистическую значимость различий величин показателей между группами определяли с помощью критерия Wald-Wolfowitz Runs Test.

## Результаты и их обсуждение

Исследование показало (рис. 1), что до посещения онлайн-занятий в школе здоровья по отказу от курения большинство респондентов [99 человек (41,08±3,2%)] имели очень слабую никотиновую зависимость. Слабую никотиновую зависимость имели

60 человек (24,9±2,8%), 42 (17,42±2,4%) человека имели высокую никотиновую зависимость, 22 человека (9,13±1,6%), согласно тесту Фагерстрема, имели очень высокую зависимость, в этом случае самостоятельно отказаться от курения трудно и, возможно, эффективный метод для них — использование медикаментозных препаратов для лечения никотиновой зависимости. Пациентам с высокой степенью никотиновой зависимости предлагалось, согласно Клиническим рекомендациям, очное консультирование психотерапевта (индивидуальная или групповая когнитивно-поведенческая психотерапия) и назначалась очная консультация терапевта для подбора лекарственной терапии никотиновой зависимости. Наименьшее число человек [18 человек (7,47±1,7%)] имеют среднюю никотиновую зависимость.

Применялась стратегия — занятия в школе здоровья, которые проводились онлайн. На них подробно объяснялось, как курение и табакокурение влияет на организм, к каким последствиям может привести. После этого была снова проведена оценка степени

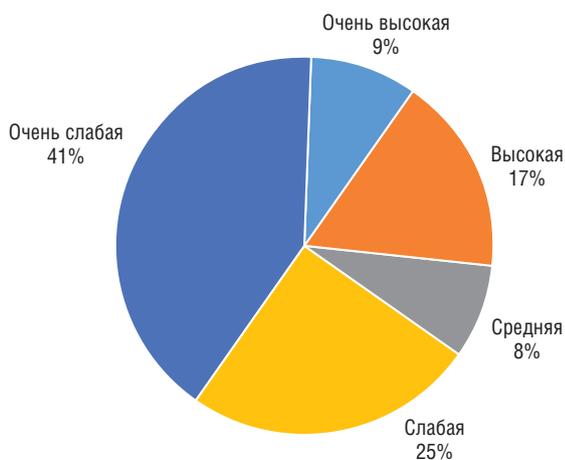


Рис. 1. Оценка степени никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема до посещения онлайн-занятий в школе здоровья по отказу от курения (% респондентов)

выраженности никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема.

После занятий в школе здоровья исследование показало (рис. 2), что 110 (45,64±3,2%) респондентов из 241 имеют очень слабую никотиновую зависимость, слабую никотиновую зависимость имеют 44 (18,26±2,5%) респондентов, высокую никотиновую зависимость имеют 28 (11,62±2,1%) респондентов, 19 (7,88±1,7%) респондентов, согласно тесту Фагерстрема, имеют очень высокую зависимость, 16 человек (6,64±1,6%), согласно данным исследования, имеют среднюю никотиновую зависимость, 24 человека полностью отказались от курения.

Нами выявлены факт отказа от курения среди 24 респондентов после посещения школы здоровья в онлайн-формате, увеличение количества человек с очень слабой никотиновой зависимостью с 99 до 110 (на 11 человек). Количество людей с высокой степенью никотиновой зависимости уменьшилось с 42 человек до 28, то же можно наблюдать и в категории респондентов со слабой никотиновой зависимостью, здесь



Рис. 2. Оценка степени никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема после посещения онлайн-занятий в школе здоровья по отказу от курения (% респондентов)

Таблица

**Сравнительная характеристика полученных данных до и после онлайн-занятий в школе здоровья**

Степень никотиновой зависимости	Количество человек до онлайн-занятий в школе здоровья, абс. число	Количество человек после онлайн-занятий в школе здоровья, абс. число	Z	p
Очень высокая	22	19	1,752	0,0055
Высокая	42	28	2,813	0,0000
Средняя	18	16	1,807	0,0058
Слабая	60	44	2,784	0,0004
Очень слабая	99	110	2,337	0,0003
Отказ от курения	0	24		

Z — Wald-Wolfowitz Runs Test

количество человек снизилось с 60 до 44. В группе респондентов со средней никотиновой зависимостью количество людей уменьшилось с 18 до 16, а в группе с очень высокой никотиновой зависимостью уменьшилось с 22 до 19 человек. Различия между группами до и после посещения онлайн-занятий в школе здоровья по отказу от курения статистически значимы (таблица).

## Вывод

Стратегия — онлайн-занятия в школе здоровья эффективны, в том числе и в связи с отсутствием необходимости личного участия пациента, независимо от места проживания или нахождения, что может быть актуально и для пациентов с туберкулезом легких, находящихся на длительном стационарном лечении, являющихся бактериовыделителями, что ограничивает их передвижение.

## Заключение

Консультирование как метод борьбы с курением реализуется различными способами и в разных сферах. Несмотря на сложности проведения профилактической работы в сложившихся эпидемических условиях, телемедицинское консультирование позволяет повысить эффективность борьбы с никотиновой зависимостью, а также поднять это направление на качественно новый уровень. Об этом свидетельствуют достигнутые результаты по снижению никотиновой зависимости среди респондентов, занимавшихся в школе здоровья (онлайн).

**Финансирование.** Дополнительного финансирования данного исследования не было.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Меркулова Е.Н., Маслова Т.А., Смахтина М.В. Отказ от курения — путь к здоровью. Молодежь и XXI век-2020: Материалы 10-й Международной молодежной научной конференции. Курск. 2020: 381–384. [Merkulova E.N., Maslova T.A., Smakhtina M.V. Quitting smoking is the way to health. Youth and XXI century — 2020: Proceedings of the 10<sup>th</sup> International Youth Scientific Conference. Kursk. 2020: 381–384 (In Russ.)].
2. Антонюк Е.А., Кунин А.И. Оценка степени никотиновой зависимости и мотивации отказа от курения у студентов Смоленского государственного медицинского университета и пациентов с сердечно-сосудистыми, дыхательными и пищеварительными заболеваниями. Смоленский медицинский альманах 2019; 1: 12–14. [Antonyuk E.A., Kunin A.I. Evaluation of the degree of nicotine addiction and motivation for quitting smoking in students of the Smolensk State Medical University and patients with cardiovascular, respiratory and digestive diseases. Smolenskii meditsinskii al'manakh 2019; 1: 12–14 (In Russ.)].
3. Ермоленко Я.С. Статистика курения и его последствий в Калининградской области. Дни науки: материалы межвузовской научно-технической конференции студентов и курсантов. Калининград. 2021: 239–243. [Ermolenko Ya.S. Statistics of smoking and its consequences in the Kaliningrad region. Dni nauki: materialy mezhvuzovskoi nauchno-tekhnicheskoi konferentsii studentov i kursantov. Kaliningrad. 2021: 239–243 (In Russ.)].
4. Замчевская Е.С. Анализ системы мер отказа от курения. Физическое воспитание и спорт в высших учебных заведениях: Сборник статей XV Международной научной конференции, посвященной 65-летию БГТУ им. В.Г. Шухова. Белгород. 2019: 82–85. [Zamchevskaya E.S. Analysis of the system of smoking rejection measures. Fizicheskoe vospitanie i sport v vysshikh uchebnykh zavedeniyakh: Sbornik statei XV Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii, posvyashchennoi 65-letiyu BG TU im. V.G. Shukhova. Belgorod. 2019: 82–85 (In Russ.)].
5. Яблонский П.К., Суховская О.А. Влияние табакокурения на исходы и осложнения после операций коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (1): 66–71. [Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. Effect of smoking on outcomes and complications after coronary bypass surgery. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2018; 23 (1): 66–71 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-66-71.
6. Яблонский П.К., Суховская О.А., Смирнова М.А. Отказ от потребления табака и скрининг рака легкого (обзор литературы). Медицинский альянс 2022; 10 (1): 88–93. [Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A. Tobacco cessation and lung cancer screening (literature review). Meditsinskii al'yans 2022; 10 (1): 88–93 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2022-10-1-88-93.
7. Nguyen H.M., Torres J.A., Agrawal S., Agrawal A. Nicotine impairs the response on lung epithelial cells to IL-22. Mediator Inflamm. 2020. doi: 10.1155/2020/6705428.
8. Rahmatpanah F., Agrawal S., Jaiswal N., Nguyen H.M., McClelland M., Agrawal A. Airway epithelial cells prime plasmacytoid dendritic cells to respond to pathogens via secretion of growth factors. Mucosal Immunology 2019; 12 (1): 77–84. doi: 10.1038/s41385-018-0097-1.
9. Корецкая Н.М., Наркевич А.Н., Наркевич А.А., Гринь Е.Н. Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных. Пульмонология 2017; 27 (1): 51–55. [Koretskaya N.M., Narkevich A.N., Narkevich A.A., Grin' E.N. Tuberculosis and tobacco smoking: the risk of developing a specific process and its features in smoking patients. Pul'monologiya 2017; 27 (1): 51–55 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-51-55.
10. Солосина М.Е., Холодов О.М., Переславцев А.В. Курение и его разрушающие факторы. Проблема пассивного курения в обществе. Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни: Сборник научных статей VIII Всероссийской очной научно-практической конференции с международным участием. Воронеж, 2019: 89–92. [Solosina M.E., Kholodov O.M., Pereslavtsev A.V. Smoking and its destructive factors. The problem of passive smoking in society. Mediko-biologicheskie i pedagogicheskie osnovy adaptatsii, sportivnoi deyatel'nosti i zdorovogo obraza zhizni: Sbornik nauchnykh statei VIII Vserossiiskoi ochnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Voronezh. 2019: 89–92 (In Russ.)].

11. Чурсина О.А., Константинова О.Д., Сенникова Ж.В. Влияние активного и пассивного курения на течение беременности и родов. Российский вестник акушера-гинеколога 2019; 19 (4): 47–52. [Chursina O.A., Konstantinova O.D., Sennikova Zh.V. The influence of active and passive smoking on the course of pregnancy and childbirth. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa 2019; 19 (4): 47–52 (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush20191904147.
12. Суховская О.А. Табакокурение во время беременности: оценка рисков и их минимизация. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение 2019; 3 (2-1): 30–32. [Sukhovskaya O.A. Tabacoinism during pregnancy: risk assessment and minimization. Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie 2019; 3 (2-1): 30–32 (In Russ.)].
13. Aruni B. Laurie P., Michael J. et al. New and Emerging Tobacco Products and the Nicotine Endgame: The Role of Robust Regulation and Comprehensive Tobacco Control and Prevention: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation 2019; 139: 937–958. doi: 10.1161/CIR.0000000000000669.
14. Fetterman J.L., Keith R.J., Palmisano J.N. et al. Alterations in Vascular Function Associated With the Use of Combustible and Electronic Cigarettes. Journal of the American Heart Association 2020; 9 (9): e014570. doi: 10.1161/JAHA.119.014570.
15. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2022; 21 (4): 5–232. [Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. Natsional'noe rukovodstvo. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2022; 21 (4): 5–232 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235.
16. Хотиева Л.И., Фурса А.В., Горбачева О.М. О пассивном курении. Новое слово в науке: стратегии развития: материалы Всероссийской научно-практической конференции. Чебоксары. 2022: 45–47. [Khotieva L.I., Fursa A.V., Gorbacheva O.M. About passive smoking. Novoe slovo v nauke: strategii razvitiya: materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, Cheboksary. 2022: 45–47 (In Russ.)].
17. Бабаев П.Н. Взаимосвязь обращаемости за медицинской помощью и подверженности психосоматическим заболеваниям школьников с фактором пассивного курения. Сибирский вестник психиатрии и наркологии 2020; 2 (107): 75–81. [Babaev P.N. Relationship between seeking medical care and susceptibility to psychosomatic diseases of schoolchildren with the factor of passive smoking. Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology 2020; 2 (107): 75–81 (In Russ.)]. doi: 10.26617/1810-3111-2020-2(107)-75-81.
18. Яблонский П.К., Суховская О.А., Куликов И.В. Лечение никотиновой зависимости у больных онкологическими заболеваниями. Вопросы онкологии 2020; 66 (1): 7–12. [Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A., Kulikov I.V. Treatment of nicotine dependence in cancer patients. Voprosy onkologii 2020; 66 (1): 7–12 (In Russ.)].
19. Сазонова М.С., Нестерова О.В., Бирюкова Н.В. Методы избавления от табачной зависимости. Тенденции развития науки и образования 2021; 74 (1): 109–111. [Sazonova M.S., Nesterova O.V., Biryukova N.V. Ways to get rid of tobacco addiction. Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya 2021; 74 (1): 109–111 (In Russ.)]. doi: 10.18411/lj-06-2021-24.
20. Яблонский П.К., Суховская О.А. Результаты работы «горячей линии» по оказанию помощи в отказе от потребления табака в Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания 2016; 2 (275): 11–14. [Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. The results of the «hot line» to provide assistance in refusing tobacco consumption in the Russian Federation. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya 2016; 2 (275): 11–14 (In Russ.)].
21. Яблонский П.К., Суховская О.А., Смирнова М.А. Влияние табакокурения на заболеваемость и исходы COVID-19. Медицинский альянс 2020; 8 (2): 93–97. [Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A. The effect of smoking on the incidence and outcomes of COVID-19. Medicinskij al'yans 2020; 8 (2): 93–97 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2020-8-2-93-97.

Поступила в редакцию: 24.01.2023 г.

### Сведения об авторах:

Багишева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: ppi100@mail.ru; ORCID 0000-0003-3668-1023;

Моисеева Марина Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID 0000-0003-3458-9346;

Мордык Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: amordik@mail.ru; ORCID 0000-0001-6196-7256;

Шумянова Виктория Сергеевна — студентка VI курса лечебного факультета Омского государственного медицинского университета; 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: vikasuhm@mail.ru; ORCID 0000-0002-6187-4049;

Ширинская Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, заместитель директора по вопросам медицинской статистики Медицинского информационно-аналитического центра; 644021, Омск, 8-я линия, д. 219А; e-mail: n.shirinskaya@mail.ru; ORCID 0000-0001-8295-5203.